

Confinia

Cephalalgica

Rivista interdisciplinare fondata da Giuseppe Nappi

Volume 11 - Numero 2 - 2002

EDITORIALE

Le cefalee nell'anziano: una realtà sottostimata 65
G.C. Manzoni

RASSEGNE

L'amenorrea ipotalamica:
un esempio di disadattamento riproduttivo67
*R.E. Nappi, B. Brundu, C. Farina, S. Detaddei, A. Sommacal,
C. De Leonardis, I. Chiapparini, P. Vaccaro, F. Facchinetti, F. Polatti*

Abitudini alimentari ed emicrania: quali le correlazioni?79
M. Rondanelli, A. Opizzi, A. Bonisio, R. Trotti, B. Magnani

ARTICOLO ORIGINALE

Cefalea e malattia di Alzheimer95
R. Moretti, P. Torre, R.M. Antonello, Z. Bisin, G. Relja, G. Cazzato

ABSTRACTS DI INTERESSE.....101
A cura di P. Torelli

CEFALEE TODAY "20" (*e-bulletin www.cefalea.it*)105



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Confinia



Cephalalgia

SOMMARIO

N. 2

Agosto 2002

Anno XI

EDITORIALE

Le cefalee nell'anziano: una realtà sottostimata..... 65
G.C. Manzoni

RASSEGNE

L'amenorrea ipotalamica:
un esempio di disadattamento riproduttivo.....67
*R.E. Nappi, B. Brundu, C. Farina, S. Detaddei, A. Sommacal,
C. De Leonardis, I. Chiapparini, P. Vaccaro, F. Facchinetti, F. Polatti*

Abitudini alimentari ed emicrania: quali le correlazioni?.....79
M. Rondanelli, A. Opizzi, A. Bonisio, R. Trotti, B. Magnani

ARTICOLO ORIGINALE

Cefalea e malattia di Alzheimer.....95
R. Moretti, P. Torre, R.M. Antonello, Z. Bisin, G. Relja, G. Cazzato

ABSTRACTS DI INTERESSE.....101
A cura di P. Torelli

CEFALEE TODAY "20" (e-bulletin www.cefalea.it).....105

CONFINIA CEPHALALGICA

DIRETTORE RESPONSABILE

Andrea Arrigo

Registrazione del Tribunale di Milano

N. 254 del 18 aprile 1992

Periodicità Trimestrale

*La pubblicazione o ristampa degli articoli
della rivista deve essere autorizzata
per iscritto dall'editore*

Questa rivista Le è stata inviata tramite abbonamento:

l'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato

per l'invio di questa ed altre riviste

o per l'inoltro di proposte di abbonamento.

Ai sensi della Legge n. 675/96

è nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio

e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.

Redazione editoriale

Silvia Molinari

Tel. 0382-380299; Fax 0382-380311

E-mail: confinia@mondino.it

Fondazione CIRNA

Editore

Sede Legale: Via Garibaldi, 72 - Milano

Sede Operativa: Via Porta, 5 - Pavia

Tel. 0335-6000459 - Fax 0382-303044

<http://www.cefalea.it>



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Confinia



Cephalalgica

Rivista fondata da Giuseppe Nappi

Organo di collegamento del Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattivi

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gian Camillo Manzoni (Parma)

DIRETTORE EDITORIALE

Cosma Damiano Nigro (Milano)

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bertolini (Modena), Giorgio Bono (Varese), Luigi Canonico (Novara), Fabio Facchinetti (Modena), Andrea R. Genazani (Pisa), Luigi Murri (Pisa), Francesco Pierelli (Roma), Francesco Pinto (Firenze), Giorgio Sandrini (Pavia), Giorgio Zanchin (Padova)

ASSISTENTE EDITORIALE

Silvia Molinari, Direzione Scientifica, IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino" (Pavia)
Tel.: +39 0382 380.299 - Fax 380.311 - E-Mail: confinia@mondino.it

COMITATO DI CONSULENZA

SEZIONI UCADH

Cefalee: metabolismo e terapia

Ferdinando Maggioni, Padova

Cefalee primarie: neurogenetica e neurofisiologia

Paolo Rossi, Roma

Cefalee sintomatiche e disordini correlati

Marco Mauri, Varese

Fisiopatologia e psicopatologia del dolore cefalico

Diego Miniciacchi, Firenze

Neuroendocrinologia ginecologica delle cefalee e dei disordini adattivi

Francesca Bernardi, Pisa (II)

Neuroepidemiologia applicata

Paola Torelli, Parma

Neurofarmacologia delle cefalee

Emilia Martignoni, Novara

Neuropsicobiologia delle cefalee e disordini adattivi

Cristina Tassorelli, Pavia

Neurotossicologia dell'abuso di farmaci

Emilio Sternieri, Modena (II)

Psicobiologia della vita riproduttiva

Alessandra Tirelli, Modena (I)

Studio delle alterazioni del ritmo sonno-veglia e cefalee

Sara Gori, Pisa (I)

AREA TRANSCULTURALE

Alimentazione e stile di vita

Carla Roggi, Pavia

Ambiente e mondo del lavoro

Ennio Pucci, Pavia

Antropologia

Evelina Flachi, Milano

Arte emicranica

Klauss Podoll, Aquisgrana

Cefalee today

Grazia Sances, Pavia

Econometria

Maurizio Evangelista, Roma

Filosofia

Ubaldo Nicola, Pavia

Informatica medica

Paolo Cristiani, Pavia

Letteratura

Giuseppina Arfè, Benevento

Medicina popolare, tradizioni, società

Luigi M. Bianchini, Pesaro

Musicoterapia

Roberto Aglieri, Pavia

Pedagogia

Andrea Ceriani, Milano

Scienza, vita e salute

Filippo M. Santorelli, Roma

Sessuologia

Rossella E. Nappi, Pavia

Storia della medicina

Federico Mainardi, Padova

Confinia Cephalalgica è supportata dal Centro Italiano Ricerche Neurologiche Applicate (CIRNA), dal Centro Interuniversitario di Ricerca Cefalee e Disordini Adattivi (UCADH) e dalla Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

Confinia Cephalalgica è recensita in Neuroscienze Citation Index® e Research™, EMBASE/Excerpta Medica

Le cefalee nell'anziano: una realtà sottostimata

L'articolo di Moretti et al. sui rapporti tra cefalea e malattia di Alzheimer, che compare in questo numero della rivista, attira l'attenzione su un capitolo scarsamente considerato, sottovalutato nella realtà clinica e poco frequentemente oggetto di specifiche ricerche: la cefalea in soggetti anziani. Dimostrazione di ciò sono la scarsa letteratura disponibile al riguardo e l'assenza di specifici riferimenti alle cefalee della terza età nella classificazione della International Headache Society (IHS) stilata nel 1988.

Il mal di testa è generalmente considerato un sintomo dell'età giovanile-adulta, ma non è infrequente il riscontro in soggetti anziani.

Rivediamo brevemente la letteratura a tal proposito.

Facendo riferimento alle cefalee in generale, sono state osservate, in pazienti con età superiore ai 75 anni, percentuali di presentazione della sintomatologia pari al 55% nel sesso femminile e al 22% nei maschi mentre la prevalenza della "cefalea frequente" diminuisce, nella stessa fascia di età, al 17% e all'11% rispettivamente negli uomini e nelle donne. Nel secolo scorso l'illustre clinico Moritz Romberg scrisse in un importante testo di neurologia che l'emicrania generalmente diminuisce nell'età avanzata e studi più recenti hanno confermato questa affermazione. Una ricerca condotta in 309 soggetti, di età compresa tra 61 e 96 anni, ospiti di una Casa di Riposo per Anziani di Parma, ha rilevato che l'emicrania si presenta nel 6.3% delle donne considerate e nell'1.7% degli uomini, con una frequenza quindi molto inferiore a quella dell'età media. La minore prevalenza dell'emicrania è da attribuire alla risoluzione della sintomato-

logia con il passare del tempo ed è interessante notare che non è stato osservato nessun nuovo caso insorto dopo i 60 anni.

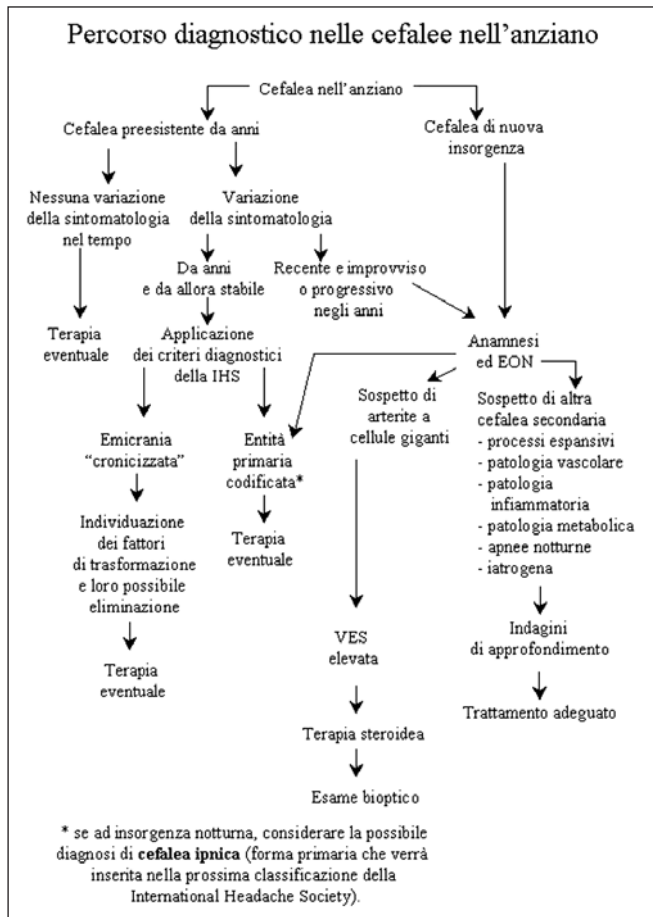
I dati sono sicuramente differenti, o comunque meno chiari, per le altre forme di cefalea primaria, in particolare la cefalea di tipo tensivo e la cefalea a grappolo. Nel 1990 Solomon ha considerato un gruppo di 8289 soggetti, e di questi 423 di età pari o superiore ai 65 anni, afferiti nel corso dell'anno precedente al Centro Cefalee o agli ambulatori neurologici della Cleveland Clinic Foundation. L'analisi dei dati ha evidenziato nei pazienti ultrasessantacinquenni un aumento della prevalenza sia della cefalea di tipo tensivo (dal 20% nell'intero campione, al 27%) che della cefalea a grappolo (dal 3%, se valutata in generale, al 4% negli individui anziani). Vorrei sottolineare, inoltre, che ben il 15% dei 423 individui di età maggiore ai 65 anni è risultato affetto da arterite a cellule giganti. Questa patologia può essere considerata una delle poche forme di algia cranica specifiche della terza età. È di frequente riscontro tra i pazienti in età avanzata affetti da cefalea e la sua reale prevalenza è probabilmente superiore a quella stimata se teniamo presente che studi autoptici indicano che è spesso misconosciuta oppure rimane clinicamente nascosta per tutta la vita. Tutte le casistiche concordano per una lieve predominanza nel sesso femminile e per poter porre diagnosi devono essere presenti uno o più dei seguenti elementi: 1) il riscontro di un'arteria dello scalpo tesa e gonfia, generalmente l'arteria temporale superficiale, 2) un aumento della velocità di eritrosedimentazione, 3) la scomparsa della cefalea dopo 48 ore dal-

la somministrazione di steroidi, 4) la conferma bioptica della specifica alterazione al livello della parete vasale arteriosa. Anche se tra i criteri diagnostici indispensabili per la diagnosi la classificazione della IHS inserisce il reperto bioptico di arterite gigantocellulare, è importante ricordare che la sensibilità della biopsia temporale è al massimo del 60-70%. Ritengo che, anche in considerazione delle serie complicanze che la malattia può comportare come cecità ed ictus, un paziente di età avanzata con cefalea di nuova o recente insorgenza, dolore alla palpazione del cuoio capelluto e VES aumentata rappresenta una emergenza medica e un'indicazione cli-

nica sufficiente per la prescrizione di corticosteroidi ancor prima di avere la conferma bioptica.

L'impatto in termini di disabilità ed economici a livello individuale e sociale non è irrilevante, quindi, anche quando si considera la cefalea nella terza età. La scarsa attenzione che il clinico presta a questo sintomo dovrebbe essere un comportamento superato e nei percorsi diagnostici-terapeutici, che sono attualmente fonte di grande interesse, dovrebbero essere inclusi dettagliati riferimenti alla patologia cefalalgica nel soggetto anziano.

Gian Camillo Manzoni



L'amenorrea ipotalamica: un esempio di disadattamento riproduttivo

Hypothalamic amenorrhea: an example of reproductive disadaptation

Rossella E. Nappi, Benedetta Brundu, Claudio Farina, Silvia Detaddei, Arianna Sommacal, Christian De Leonardis, Iolanda Chiapparini, Patrizia Vaccaro,
*Fabio Facchinetti, Franco Polatti

Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

**Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Modena & Reggio Emilia*

L'Amenorrea Ipotalamica Funzionale rappresenta una causa comune di anovulatorietà, non legata a cause organiche, teoricamente reversibile e principalmente dovuta a una ridotta secrezione del GnRH ipotalamico. Numerosi studi suggeriscono che tale forma di amenorrea rappresenti uno stato di alterata omeostasi ipotalamica. E' causata da una costellazione di fattori che agiscono in maniera sinergica, sia di natura psicologica, in parte dovuti a comportamenti di tipo disadattativo, sia di natura metabolica, quali un inadeguato apporto nutrizionale e calorico o un'eccessiva attività fisica.

Il crescente interesse nello studio delle condizioni somatiche che si associano a una comorbidità psichiatrica sottolinea la necessità di considerare, anche nell'ambito della endocrinologia ginecologica, la patogenesi della amenorrea secondaria secondo una prospettiva psiconeuroendocrina, al fine di proporre strategie terapeutiche di tipo biopsicosociale rivolte alla risoluzione della condizione di stress individuale.

In questa breve revisione della letteratura ci proponiamo di discutere criticamente l'argomento, anche attraverso alcuni dati sperimentali ricavati dalla nostra esperienza personale, con lo scopo di fornire una migliore comprensione della complessità dei fattori che regolano la funzione mestruale.

Functional hypothalamic amenorrhea is a common, non-organic and theoretically reversible form of anovulation due to reduced hypothalamic GnRH drive. Numerous studies suggest that this altered hypothalamic homeostasis is caused by a synergism between psychogenic challenge, promoted in part by dysfunctional attitudes, and metabolic compromise induced by undernutrition and overexercise.

The recent growing interest in psychiatric comorbidity underlines the importance of reconsidering the boundaries between psychological disorders and somatic conditions. That notwithstanding, it is mandatory in gynecological endocrinology to explore the issue of secondary amenorrhea from a psychoneuroendocrine perspective in order to devise biopsychosocial interventions which address the individual distress.

In this brief review we will try to critically discuss the issue providing evidences from personal studies as clues for better understanding the extent of the complex psychoneuroendocrine network controlling menstrual function.

PAROLE CHIAVE: amenorrea, disordini alimentari, ipotalamo, riproduzione

KEY-WORDS: amenorrhea, eating disorders, hypothalamus, reproduction

Introduzione

Negli ultimi decenni numerose evidenze hanno portato all'identificazione dell'importante interazione tra disturbi della funzione mestruale e risposte di tipo adattativo. Il sistema riproduttivo è infatti estremamente vulnerabile ad

una grande quantità di agenti stressanti potenzialmente in grado di colpire il sistema ipotalamo-ipofisario. La funzione ovarica può essere profondamente influenzata da stimoli metabolici e psicologici e le componenti endocrine sia del sistema ipotalamo-ipofisario (HPA) sia del sistema ipotala-

mo-ipofisi-gonadi (HPG) operano in modo strettamente sinergico (1,2). Inoltre, la storia personale, il profilo di personalità, le strategie di adattamento individuale e altri cofattori possono essere più o meno implicati nella patogenesi dei disturbi mestruali e contribuire in modo significativo all'alterazione della capacità riproduttiva (3).

Sebbene si stiano attualmente identificando i circuiti neuroendocrini coinvolti nelle alterazioni dell'asse HPG che causano l'amenorrea secondaria (4), non molti tentativi sono stati fatti fino ad oggi per caratterizzare simultaneamente la funzione mestruale e il disagio psicologico in donne con difficoltà riproduttive (5-10).

Il recente crescente interesse sulla comorbidità psichiatrica sottolinea l'enfasi che attualmente si sta ponendo sui legami tra i disturbi psicologici e le condizioni somatiche, soprattutto in ambito ostetrico-ginecologico (11). Pertanto, nell'ambito dell'endocrinologia riproduttiva è fondamentale studiare l'amenorrea secondaria anche da un punto di vista psiconeuroendocrino, al fine di mettere in atto interventi biopsicologici, volti alla risoluzione del disagio personale delle pazienti, e di fornire una valida alternativa al trattamento esclusivamente farmacologico. I disturbi del comportamento alimentare, l'esercizio eccessivo, gli eventi stressanti e le caratteristiche emotive e cognitive devono essere attentamente considerate per un completo ripristino della funzionalità riproduttiva (12). In questa breve revisione della letteratura focalizzeremo la nostra attenzione sull'amenorrea ipotalamica e cercheremo di discutere in modo critico il tema, avvalendoci anche di dati provenienti dalla nostra esperienza clinica e di ricerca, per una miglior comprensione

dell'entità del complesso intreccio di fattori psiconeuroendocrini che controllano il ritmo mestruale.

L'amenorrea ipotalamica, un compromesso psiconeuroendocrino

L'amenorrea secondaria, cioè la spontanea cessazione del ciclo mestruale per almeno 6 mesi dopo la comparsa del menarca e di un ritmo mestruale regolare, può derivare da un certo numero di cause ben definibili dal punto di vista fisiopatologico che possono coinvolgere di volta in volta l'ipotalamo, l'ipofisi, le ovaie, la corteccia del surrene o più di uno di questi organi contemporaneamente (4). Al contrario, l'amenorrea ipotalamica consiste nell'assenza del ciclo mestruale e, dunque, dell'ovulazione, a seguito di un deficit della secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico, in mancanza di cause organiche identificabili. L'amenorrea ipotalamica è una condizione comune nella pratica endocrino-ginecologica (circa il 15-48% dei casi) e, teoricamente, reversibile (13,14).

L'amenorrea secondaria ipotalamica rappresenta il paradigma clinico di un compromesso psiconeuroendocrino conseguente al fallimento delle capacità adattative femminili agli stimoli stressanti. Un'ampia varietà di fattori che comprendono ormoni, neuropeptidi, neurotrasmettitori, fattori di crescita e immunologici sono coinvolti nell'inibizione dell'attività pulsatile del GnRH ipotalamico, della sintesi e del rilascio delle gonadotropine ipofisarie e della secrezione degli steroidi ovarici in condizioni di disagio dell'organismo (2,15). I deficit della fase luteinica, l'anovulazione e varie irregolarità mestruali possono precedere la fase finale

del malfunzionamento riproduttivo rappresentato dalla condizione di amenorrea (16). Il basso peso corporeo e il dimagrimento, l'esercizio fisico, la presenza di disturbi del comportamento alimentare e del tono dell'umore, l'abuso di droghe e una grande varietà di stimoli ambientali e personali sono stati identificati come fattori di scatenamento dell'amenorrea di origine ipotalamica (17-20).

Ripercorrendo la storia dell'amenorrea ipotalamica, occorre ricordare che l'ipotesi di partenza riconosceva uno stress maggiore come capace di influenzare le capacità riproduttive mediante un'azione a livello ipotalamico, dal momento che tale struttura cerebrale rappresenta il trasduttore degli stimoli in segnali endocrini, grazie anche all'attività di neuromodulatori centrali. Reifenstein per primo ha definito l'amenorrea ipotalamica come una situazione in cui chiari o latenti disturbi psicologici possono interferire con la funzione mestruale (21). E' lui ad aver riconosciuto, insieme a Rheingold, che la cosiddetta amenorrea psicogena potesse essere in qualche modo mediata a livello centrale e, più precisamente, ipotalamico (22). Più tardi, Russel ha tentato di classificare l'amenorrea psicogena in tre gruppi: 1) quelle conseguenti a pericoli e privazioni estreme (quali guerre, bombardamenti aerei, paura di sterminio); 2) quelle conseguenti a cambiamenti minori di vita (inizio di un nuovo ciclo scolastico, ingresso in collegio, servizio militare femminile, paura della gravidanza); 3) quelle correlate a severi disturbi psichiatrici (23). Nel tempo, in parallelo alle scoperte neuroendocrine, l'approccio psicodinamico all'amenorrea ipotalamica ha portato avanti i seguenti concetti come potenziali fonti di pro-

blemi: 1) rifiuto del ruolo femminile e repulsione verso la sessualità; 2) conflitti sulla gravidanza e sulla maternità con regressione infantile; 3) paura della mutilazione derivante dal trauma del sangue mestruale (24,25).

Negli anni recenti, Berga e i suoi collaboratori hanno approcciato in modo elegante il problema e proposto di utilizzare il termine di amenorrea ipotalamica funzionale per sottolineare il concetto della natura multifattoriale di questa complessa entità clinica che si verifica in assenza di cause ben definite (3). Berga et al hanno infatti ristretto tale definizione a quelle donne la cui amenorrea aveva una durata di almeno 6 mesi, con percentuale di peso corporeo ideale al di sopra dell'85%, e perdita di peso non superiore al 25%, il cui esercizio fisico non superasse le 10 miglia di corsa o le 10 ore di attività sportiva intensa alla settimana. Sono state escluse anche quelle pazienti che presentavano episodi ricorrenti di vomito o di abbuffate, così come coloro con una diagnosi di iperandrogenismo, iperprolattinemia, menopausa precoce, abuso di farmaci e droghe, malattie tiroidee e surrenaliche o ogni altra evidenza di cause organiche di amenorrea secondaria. Anche i disturbi maggiori del comportamento e/o del tono dell'umore hanno rappresentato dei criteri di esclusione. In altre parole, la definizione di amenorrea ipotalamica funzionale è attualmente in linea con il concetto che caratteristiche psicobiologiche possano predisporre alcune donne ad una risposta adattativa eccessiva che coinvolge i sistemi neurali centrali in seguito a stimoli piuttosto comuni. La combinazione di fattori stressanti di diversa natura, anche se di modesta intensità, può agire in modo sinergico provocando una costellazione di altera-

zioni ipotalamiche che includono il malfunzionamento del ritmo del GnRH e la mancanza o riduzione della secrezione pulsatile delle gonadotropine che si manifesta con ridotta ampiezza e/o frequenza in particolare dei picchi di ormone luteo-stimolante (LH) (10). Tra le altre caratteristiche del quadro neuroendocrino tipico delle pazienti affette da amenorrea ipotalamica sono da annoverare: 1) un ipotiroidismo spesso di tipo subclinico (assimilabile a una "Euthyroid Sick Syndrome") con normali livelli plasmatici di TSH e bassi valori di fT3 e di fT4; 2) ipercortisolismo sierico e urinario; 3) amplificato ritmo di secrezione notturna della melatonina; 4) aumentati livelli plasmatici notturni di GH; 5) lieve riduzione dei valori sierici della prolattina (26,33).

La miglior evidenza endocrina, secondo cui lo stress è in grado di desincronizzare il circuito neuronale preposto al rilascio ipotalamico del GnRH in maniera pulsatile, deriva da numerosi studi che hanno dimostrato un aumento dell'attività dell'asse HPA in donne con amenorrea ipotalamica funzionale (26-28), in presenza di una secrezione pulsatile dell'LH diminuita (29). Meccanismi sovraipotalamici sono pure certamente coinvolti nell'integrazione degli stimoli stressanti di natura ambientale, emozionale e metabolica. E' stata inoltre dimostrata un'alterazione centrale del controllo oppioidergico e serotoninergico dell'attività dell'asse HPA in queste pazienti (30). Inoltre, donne con amenorrea secondaria ipotalamica non dimostrano un rilascio di LH in seguito al blocco recettoriale del sistema oppioide mediante l'uso dell'antagonista naloxone (31) e mostrano un aumento del tono dopaminergico con un decremento della secrezione di prolattina (32) (33). Alcuni studi hanno mo-

strato infine che l'insulina, la leptina e il sistema GH/IGFs/IGF proteina legante (IGFBP) possono giocare un ruolo aggiuntivo di potenziamento nella patogenesi dell'amenorrea ipotalamica (34-36).

Fattori scatenanti e terreno di vulnerabilità dell'amenorrea secondaria di origine ipotalamica

Come abbiamo discusso in precedenza, sono evidenziabili numerosi fattori scatenanti capaci di interferire con la fisiologica ciclicità riproduttiva. La dominanza di uno di questi porta alla diagnosi della cosiddetta amenorrea rispettivamente da calo ponderale, da esercizio fisico o da stress. In alternativa, quando nessuno di tali fattori gioca un ruolo primario e determinante nell'indurre la cessazione del flusso mestruale, può essere identificato in queste pazienti un peculiare terreno di vulnerabilità, conseguente a caratteristiche emotive e/o cognitive. Infatti, la combinazione di una modesta deprivazione energetica, indotta da restrizioni caloriche e/o nutrizionali o dall'esercizio fisico, e il distress psicologico, come per esempio la pressione relativa allo studio e/o al lavoro, obiettivi non realistici e/o al di sopra delle proprie possibilità, attribuzioni negative agli eventi vissuti quasi sempre come fallimentari o non soddisfacenti, in conseguenza dell'umore depresso, delle caratteristiche di personalità e delle difficoltà a far fronte allo stress del vivere quotidiano -mediante un effetto di tipo sommatorio- condizionano l'insorgenza dell'amenorrea ipotalamica funzionale (10). Stando così le cose, un'attenta analisi della letteratura fa emergere chiaramente il concetto secondo

cui numerosi fattori embricati tra di loro sono correlati in modo estremamente complesso nel determinismo delle alterazioni della funzionalità riproduttiva correlata allo stress. Differenti inquadrature della medesima situazione possono pertanto essere proposte per l'amenorrea secondaria conseguente alla disfunzione ipotalamica, a seconda della prospettiva considerata dai diversi autori.

Abbiamo recentemente riscontrato che in circa la metà delle pazienti con amenorrea ipotalamica secondaria l'insorgenza dell'alterazione mestruale si associa con fattori di stress psicologici/sociali riconosciuti soggettivamente come eventi stressanti (37). La prevalenza di disturbi depressivi, soprattutto di distimia, in questo gruppo di pazienti è inoltre particolarmente elevata, in accordo con altri lavori della letteratura (7,38). Esistono infatti dati che dimostrano una relazione diretta tra la depressione e i livelli di stress percepiti dal soggetto e questa sembra essere conseguente alla distorsione cognitiva, alle scarse capacità adattative e alle attitudini negative che frequentemente in queste pazienti accompagnano la depressione e amplificano il grado di fatica e di tensione che deriva da un qualsiasi agente stressante (39).

Le donne con amenorrea ipotalamica che presentano un evento stressante concomitante ad un disturbo psichiatrico hanno mostrato un significativo rallentamento della pulsatilità dell'LH, la cui frequenza risulta ridotta del 50% rispetto alle donne con ciclo mestruale regolare. Mentre l'associazione dell'amenorrea con un evento stressante ha condotto ad un risultato simile con un rallentamento della frequenza pulsatile dell'LH, la presenza di una diagnosi psichiatrica è anche accompagnata da

una significativa riduzione dell'ampiezza dei picchi di secrezione dell' LH. Una relazione causale tra eventi stressanti e l'insorgenza di amenorrea ipotalamica è stata inoltre confermata dal fatto che in altri tipi di amenorrea secondaria il numero e la natura degli eventi stressanti era simile a quelli riscontrati in un gruppo di donne di controllo normomestruate (40). Inoltre, la presenza di eventi stressanti nell'amenorrea ipotalamica sembra essere inversamente correlata ai livelli plasmatici medi di LH e all'ampiezza dei picchi di LH. Una correlazione negativa è stata anche osservata tra l'indice di massa corporea, gli eventi stressanti e l'ampiezza di LH a supporto di una peculiare relazione tra l'amenorrea ipotalamica associata al calo ponderale e la presenza di distress personali e/o ambientali con un impatto oggettivamente negativo sull'individuo.

Nell'amenorrea ipotalamica è stato riscontrato, infatti, un alto grado di comorbidità tra le diagnosi sull'asse I, soprattutto i disturbi della serie depressiva e ansiosa, e i disordini del comportamento alimentare (38). D'altro lato, diagnosi sull'asse I sono anche presenti in un elevato numero di donne amenorroiche che non soffrono di disturbi del comportamento alimentare a testimonianza del fatto che la morbidità psichiatrica è un dato costante nei disturbi mestruali. Nell'insieme questi dati ci permettono di ipotizzare che nelle donne con amenorrea ipotalamica esiste probabilmente una riduzione nella capacità di far fronte agli eventi stressanti e/o che queste donne possono percepire a livello soggettivo uno stato di stress di gran lunga maggiore rispetto alle altre pazienti, a parità di stimoli, probabilmente legato alla presenza di disturbi del tono dell'umore.

Abbiamo recentemente dimostrato che donne con amenorrea ipotalamica si adattano meno bene rispetto ai controlli sani a una prova di stress quale il test di Stroop dei colori-parole. La risposta in termini di incremento dei livelli plasmatici di cortisolo a questo tipo di stress è maggiore, mentre la risposta del sistema nervoso autonomo è peggiore, indicando una relazione alterata tra la suscettibilità allo stress e l'amenorrea ipotalamica (41).

Infine, la presenza di altri fattori di vulnerabilità sembra necessaria per indurre la cascata di eventi biologici capaci di interferire con la funzione mestruale in senso negativo. Tests psicometrici hanno dimostrato che il neuroticismo e la somatizzazione caratterizzano il profilo delle pazienti affette da amenorrea ipotalamica (8). La rilevanza dell'approccio psicologico è stata supportata da Peters e collaboratori (42) che ha suggerito come la psicoterapia migliori dal punto di vista endocrino il recupero delle pazienti amenorroiche che presentano una scarsa o assente risposta dell' LH al test al GnRH. Recentemente, Marcus et al hanno ampliato un precedente lavoro del gruppo della Berga (9) e hanno confermato la presenza di un alto grado di sintomi depressivi e di attitudini disfunzionali nelle donne con amenorrea ipotalamica funzionale. Hanno, inoltre, riscontrato un più alto grado di sintomi correlabili ad alterazioni subcliniche del comportamento alimentare rispetto all'amenorrea secondaria da cause organiche e alle donne normomestruate, sebbene non fossero evidenti dei veri e propri disordini del comportamento alimentare (10). Le donne affette da amenorrea ipotalamica funzionale presentano, in base ai dati ricavati da questionari validati di automministrazione

e tests psicometrici, alti livelli di tratti psicologici tipici dei disturbi alimentari, quali senso di inadeguatezza generale, insicurezza, perdita di controllo sulla propria vita e confusione nell'identificare le sensazioni corporee e gli stati emozionali correlati all'alimentazione. Pertanto, questi autori hanno sviluppato e stanno attualmente utilizzando un intervento di tipo cognitivo comportamentale adattato da un trattamento empirico dei disturbi del comportamento alimentare. Il programma si articola in 16 sedute a scadenza settimanale, della durata media di 45 minuti e incentrato su misure che consentono di adottare un comportamento alimentare corretto, attraverso la modificazione graduale delle attitudini disfunzionali correlate al cibo, alla forma corporea e al peso, e imparando strategie efficaci per far fronte agli stress della vita quotidiana (tecniche di problem solving). Dati preliminari (comunicazione personale) sembrano dimostrare che tale programma di intervento cognitivo-comportamentale è efficace nel ridurre i livelli plasmatici di cortisolo e nel ripristinare il rilascio di GnRH ipotalamico e può essere considerato una valida alternativa al trattamento farmacologico dell'amenorrea ipotalamica funzionale.

Risposte neuroendocrine e comportamento alimentare nell'amenorrea secondaria di origine ipotalamica

A parte la ben nota associazione tra anoressia nervosa e amenorrea ipotalamica (43,44), disfunzioni mestruali e problemi di infertilità sono assai frequenti in donne con evidenza clinica di disturbi del comportamento alimentare

(45,46). Infatti, il 58% delle donne che afferiscono ai Centri della sterilità con amenorrea e oligomenorrea riferiscono di soffrire di disturbi dell'alimentazione (47). Il basso peso è un fattore di rischio per le capacità riproduttive nelle donne con disturbi del comportamento alimentare e si associa costantemente con la disregolazione del ciclo mestruale (48,49). La bulimia nervosa e i disturbi atipici dell'alimentazione sono molto comuni in donne giovani e possono verificarsi durante o dopo un periodo di comportamento alimentare di tipo restrittivo (50,51). Anche quando il peso corporeo è in parte recuperato o è compreso nel range di normalità, la presenza di un disturbo subclinico del comportamento alimentare può contribuire alla persistenza dello stato di amenorrea (52,53). Numerosi studi hanno infatti recentemente sottolineato l'importanza di alterazioni nutrizionali ed endocrino-metaboliche nel mantenere la condizione di amenorrea funzionale di origine ipotalamica (35,54). Tali studi suggeriscono che la valutazione dell'introito calorico e delle abitudini alimentari è estremamente importante nella gestione delle donne con amenorrea secondaria e con alterazioni del ciclo mestruale nella pratica clinica (55).

Le alterazioni dell'asse HPG nei disturbi del comportamento alimentare non possono tuttavia essere attribuite interamente ad un apporto calorico insufficiente, in quanto anche una peculiare vulnerabilità del sistema neuroendocrino (56,57) può contribuire ad alterare il rilascio di LH nelle donne amenorroiche. Studi precedenti hanno dimostrato una riduzione della secrezione pulsatile di LH in donne bulimiche normopeso con alterazioni mestruali (58) e una più alta o normale risposta al test

al GnRH rispetto alle donne anoressiche (59,60).

Abbiamo recentemente studiato l'impatto del rischio di sviluppare la bulimia nervosa sulla secrezione di LH ed FSH in condizioni basali e dopo stimolo (GnRH test) in una eterogenea popolazione di donne affette da amenorrea secondaria. Abbiamo inoltre considerato i fattori clinici ed endocrini predittivi del rischio di bulimia in donne amenorroiche (61), dimostrando come i livelli plasmatici basali di LH erano significativamente più bassi quando in una paziente con amenorrea secondaria si evidenziava un rischio di bulimia. Inoltre, il rilascio ipofisario di LH e FSH dopo stimolo con GnRH era significativamente più alto in queste stesse pazienti, rispetto a quelle a medio e basso rischio di bulimia, indicando che le modificazioni neuroendocrine associate al disturbo del comportamento alimentare possono determinare un'alterazione dei meccanismi ipotalamo-ipofisari coinvolti nello stoccaggio e nel rilascio delle gonadotropine. L'analisi di regressione multipla ha supportato il dato secondo cui un'ampia risposta dell'LH al test al GnRH possa costituire una caratteristica endocrina capace di identificare un'attitudine bulimica in donne amenorroiche con basso indice di massa corporea, mentre i valori di LH basale sono meno sensibili per porre un sospetto di bulimia se paragonati alla percentuale di calo ponderale. Dal momento che la risposta dell' LH al test al naloxone è alterata nelle donne amenorroiche (31) e il naltrexone (50 mg), un antagonista dei recettori oppioidi, è in grado di ripristinare il ciclo mestruale fin nell' 80% delle donne con amenorrea ipotalamica dopo 3 mesi, aumentando i livelli plasmatici di LH e l'ampiezza di pulsazione, è possibile

concludere che il rilievo di bassi livelli di LH e l'aumentata riserva di LH ipofisario in donne amenorroiche con un alto rischio di bulimia può rispecchiare un'alterazione del controllo oppioide a livello dell'ipotalamo.

Pertanto, in uno studio successivo condotto su una popolazione di donne con amenorrea ipotalamica di peso normale (19-24 kg/m²) abbiamo eseguito un test al naloxone (4 mg iv) durante il corso di un breve ricovero in day-hospital. E' stato analizzato l'incremento percentuale massimo di risposta dell'LH al naloxone rispetto al rischio di sviluppare la bulimia nervosa determinato mediante l'utilizzo del Bulimia Investigation Test (Edinburgh) (BITE), una scala di autosomministrazione che è stata validata in un'ampia popolazione di donne, dimostrando una elevata specificità e sensibilità (63). Le donne francamente bulimiche hanno mostrato una completa alterazione della risposta dell'LH al test al naloxone rispetto alle donne a rischio di avere la bulimia o alle donne prive di rischio (64). Questa osservazione può essere in linea con l'efficacia del naltrexone (100 mg) nel trattamento della bulimia e del disturbo di tipo "binge eating" (65).

Infine, abbiamo considerato l'incidenza di psicopatologia e di eventi stressanti nello stesso campione di donne amenorroiche. Le pazienti sono state intervistate mediante intervista clinica strutturata secondo i criteri del DSM-III-R (SCID) (66) per diagnosticare disturbi del tono dell'umore e mediante l'intervista semi-strutturata di Paykel per 64 possibili eventi stressanti della vita (67). Un elevato grado di depressione ed ansia era evidente nelle donne amenorroiche ad alto rischio di bulimia e con bulimia franca rispetto alle

donne con assenza di rischio. Infatti, siamo stati in grado di documentare una diagnosi psichiatrica positiva soltanto in un caso di amenorrea, in assenza di rischio per un disturbo subclinico del comportamento alimentare di tipo bulimico. Allo stesso modo, una elevata incidenza di eventi stressanti è stata riscontrata quando la bulimia e/o un alto rischio di bulimia era presente nelle donne affette da amenorrea ipotalamica (64). Comunque, il riscontro di eventi stressanti era rilevante (47%) anche nel gruppo di donne amenorroiche senza rischio di un disturbo subclinico del comportamento alimentare.

Nell'insieme questi dati confermano ulteriormente il concetto che un'alterazione neuroendocrina si associa significativamente con attitudini alimentari anomale, emozioni negative ed esperienze stressanti in donne con amenorrea secondaria di origine ipotalamica.

Conclusioni

L'amenorrea secondaria ipotalamica necessita di un approccio multidimensionale, stante la complessità e l'eterogeneità dei fattori coinvolti. Una piena comprensione del tessuto emotivo e cognitivo di queste pazienti rappresenta una prerogativa assolutamente necessaria per far luce sulla loro vulnerabilità alle alterazioni mestruali. Pertanto, un chiaro riconoscimento dell'affascinante relazione tra il mondo psichico e le disfunzioni ginecologiche sembra rappresentare l'elemento chiave per la gestione clinica e terapeutica dell'amenorrea ipotalamica.

Bibliografia

- 1) Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary gonadal

- axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 1991;45:523-32.
- 2) Nappi RE, Rivest S. CRF and stress-related reproductive failure: The brain as a state of the art or the ovary as a novel clue? *J Endocrinol Invest* 1995;18:872-80.
 - 3) Berga SL, Girton LG. The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Psychiatr Clin North Am* 1989;12:105-16.
 - 4) Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
 - 5) Kelley K, Daniels GE, Pol J. Psychological correlations with secondary amenorrhea. *Psychosom Med* 1954;16:126-47.
 - 6) Schindler AE, Frik V, Goser R, Keller E. The endocrine profile of psychogenic amenorrhea: correlation of hormonal and psychosomatic findings and effect of therapy. In Pancheri P, Zichella L (Eds), *Emotion and Reproduction*. London: Academic Press 1979;169-172.
 - 7) Fava GA, Trombini G, Grandi S, Bernardi M, Pasquali Evangelisti L, Santarsiero G, Orlandi C. Depression and anxiety associated with secondary amenorrhea. *Psychosomatics* 1984;25:905-908.
 - 8) Fioroni L, Facchinetti F, Cerutti GM, Nappi G, Genazzani AR. Personality traits in secondary amenorrhea. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1991;11:67-76.
 - 9) Giles DE, Berga SL. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril* 1993;60:486-92.
 - 10) Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2001;76:310-16.
 - 11) Facchinetti F, Menytennaere K, Fioroni L, Neri I, Genazzani AR. Psychosomatic disorders related to gynecology. *Psychoter Psychosom* 1992;58:137-154.
 - 12) Berga SL. Behaviorally induced reproductive compromise in women and men. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:47-53.
 - 13) Reindollar RH, Novak M, Tho SPT, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531-33.
 - 14) Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol, Metab* 1999;84:1905-11.
 - 15) Petraglia F, Vale W, Rivier C. Opioids act centrally to modulate stress-induced decrease in luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology* 1986;119:2245-50.
 - 16) Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecology, endocrinology and infertility*. Ed VI, Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
 - 17) Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Loriaux DL. Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *N Engl J Med* 1977;297:1141-53.
 - 18) Brown E, Bain J, Lerner P, Shaul D. Psychological, hormonal and weight disturbances in functional amenorrhea. *Can J Psychiatry* 1983;28:624-8.
 - 19) Gadpaille WJ, Sanborn CF, Wagner W Jr. Athletic amenorrhea, major affective disorders and eating disorders. *Am J Psychiatry* 1987;144:939-45.
 - 20) Smith CG, Asch RH. Drug abuse and reproduction. *Fertil Steril* 1987;48:355-67.
 - 21) Reifenstein EC Jr. Psychogenic or "hypothalamic" amenorrhea. *Med Clin North Am* 1946;30:1103-15.
 - 22) Rheingold JD. *The fear of being a woman*. New York:Grune & Stratton, 1964.
 - 23) Russel G. Premenstrual tension and "psychogenic" amenorrhea: psychophysical interaction. *J Psychosom Res* 1972;16:279-87.
 - 24) Menninger K. Somatic correlations with unconscious repudiation of femininity in women. *J Nerv Ment Dis* 1939;89:514-17.
 - 25) Mozley PD. Forced Femininity: opening Pandora's box. *Obstet Gynecol* 1969;4:414-7.
 - 26) Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SSC. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:301-8.
 - 27) Biller BMK, Federoff HJ, Koenig JI, Klibanski A. Abnormal cortisol secretion and responses to corticotropin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:311-7.
 - 28) Berga SL, Daniels TL, Giles DE. Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 1997;67:1024-30.
 - 29) Genazzani AD, Petraglia F, Fabbri G, Manzani A, Montanini V, Genazzani AR. Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertil Steril* 1990;54:222-6.
 - 30) Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AD, D'Am-brogio G, Zara C, Genazzani AR. Hypothalamic amenorrhea: evidence for the central de-

- rangement of hypothalamic-adrenal axis. *Fertil Steril* 1993;59:571-6.
- 31) Petraglia F, D'Ambrogio G, Comitini G, Facchinetti F, Volpe A, Genazzani AR. Impairment of opioid control of luteinizing-hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 1985;43:534-40.
 - 32) Quigley ME, Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC. Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:949-57.
 - 33) Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:242-55.
 - 34) Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Gamba O, Corazza F, D'ambrogio G, Genazzani AR. Growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH response in hypothalamic amenorrhea: evidence of altered central neuromodulation. *Fertil Steril* 1996;65:935-8.
 - 35) Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:25-32.
 - 36) Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E, Anderson E, Hubbard J, Klibanski A, Grinspoon SK. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2309-12.
 - 37) Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR. Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:397-404.
 - 38) Verri AP, Nappi RE, Proietti Cecchini A, Valerio E, Luzi S, Zara C. Eating disorders and axis I psychiatric comorbidity in amenorrheic women. *Int J Eat Disord* 1998;24:137-46.
 - 39) Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R. Correlation between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients. *Stress Med* 1992;8:73-6.
 - 40) Fioroni L, Fava M, Genazzani AD, Facchinetti F, Genazzani AR. Life events impact in patients with secondary amenorrhea. *J Psychosom Res* 1994;38:617-22.
 - 41) Gallinelli A, Matteo ML, Volpe A, Facchinetti F. Autonomic and neuroendocrine responses to stress in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2000;73:812-6.
 - 42) Peters F, Richter D, Breckwoldt M. Interaction between psychosomatic conflicts and gonatotropin secretion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:439-43.
 - 43) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
 - 44) Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Spegg C, Goldbloom D, Kennedy S, Kaplan S, Woodside DB. Should amenorrhea be necessary for the diagnosis of anorexia nervosa? *Brit J Psychiatry* 1996;168:500-6.
 - 45) Kreye RE, Strauss J, Hodcmann CH, Ryan RM. Menstrual cycle abnormalities and subclinical eating disorders: a preliminary report. *Psychosom Med* 1989;51:81-6.
 - 46) Stewart DE. Reproductive functions in eating disorders. *Ann Med* 1992;24:287-91.
 - 47) Stewart DE, Robinson E, Goldbloom DS, Wright C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1196-9.
 - 48) Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949-54.
 - 49) Reid RL, Van Vugt DA. Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 1987;48:905-13.
 - 50) Spitzer RL. Non purging bulimia nervosa and binge eating disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1097-8.
 - 51) Rand CSW, Kuldau JM. Epidemiology of bulimia and symptoms in a general population: sex, age, race, and socioeconomic status. *Int J Eat Disord* 1992;11:37-44.
 - 52) Kohmura H, Miyake A, Aono T, Tanizawa, O. Recovery of reproductive function in patients with anorexia nervosa: a 10-year follow-up study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1986;22:293-6.
 - 53) Copeland PM, Sacks NR, Herzog DB. Longitudinal follow-up of amenorrhea in eating disorders. *Psychosom Med* 1995;57:121-6.
 - 54) Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson I, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol* 1999;50:229-35.
 - 55) Morgan, J.F., 1999. Eating disorders and gynecology: knowledge and attitudes among clinicians. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78, 233-239.
 - 56) Kaye WH, Weltzin TE. Neurochemistry of bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991;52:21-8.
 - 57) Warren MP. Eating disorders and the reproductive axis. In: Adashi, E.Y., Rock, J.A., Rosenwaks, Z., (Eds), *Reproductive endocrinology*

- logy, surgery and technology. Lippincott-Raven, Philadelphia, vol 1, pp. 1039-1060, 1996.
- 58) Schweiger U, Pirke KM, Laessle RG, Fichter MM. Gonadotropin secretion in bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1122-7.
- 59) Kirilke N, Nishiwaki S, Nagata T, Maeda Y, Kawakita Y. Gonadotropin response to LHRH in anorexia and bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:420-6.
- 60) Devlin MJ, Walsh BT, Katz JL, Roose SP, Linkie DM, Wright L, Vande Wiele R, Glassman AH. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in anorexia nervosa and bulimia. *Psychiatry Res* 1989;28:11-24.
- 61) Nappi RE, Neri I, Veneroni F, Polatti F, Piccinini F, Facchinetti F. Pituitary LH reserve suggests high risk of bulimia in amenorrheic women. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:721-30.
- 62) Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Genazzani AR. Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea. *Fertil Steril* 1995;64:951-6.
- 63) Henderson M, Freeman CPL. A self-rating scale for bulimia: the BITE. *Br J Psychiatry* 1987;150:18-24.
- 64) Nappi RE, Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. In corso di stampa.
- 65) Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Clin Psychopharmacol* 1995;10:163-72.
- 66) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd Edition revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 67) Paykel ES. Methodology of life event research. In: *Research Paradigms in Psychosomatic Medicine*. Fava GA, Wise TN eds., pp 13-29. Basel: Karger, 1987.

Corrispondenza: dr.ssa R.E. Nappi, Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Policlinico S. Matteo P.le Golgi 2 - 27100 Pavia, Italy
e-mail: renappi@tin.it

Abitudini alimentari ed emicrania: quali le correlazioni? *Dietary habits and migraine: which are the links?*

Mariangela Rondanelli*, Annalisa Opizzi*, Arianna Bonisio*, Rosita Trotti***, Barbara Magnani**

*Servizio Endocrino-Nutrizionale, **Servizio di Statistica, Istituzioni Assistenziali Riunite Pavia

***Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

Una maggiore consapevolezza dell'importanza di un più attento modo di alimentarsi per la prevenzione delle patologie collegate alle abitudini alimentari produrrà notevoli vantaggi sociali e sanitari, sia per i singoli cittadini che per specifici gruppi di popolazione. Fra questi gruppi rientra il gruppo di soggetti che soffre di quel tipo di cefalea che nei Paesi Anglosassoni viene identificato con il nome di "dietary migraine" cioè cefalea legata all'alimentazione "cefalea alimentare o dietetica". Percorrendo gli anni dall'inizio del secolo, molte sono state le ipotesi proposte per spiegare l'eziopatogenesi dell'emicrania scatenata da alcuni particolari cibi e, in questo articolo, verranno esaminate nello specifico.

Inoltre, verrà discusso anche il ruolo preventivo svolto dall'assunzione di alcuni nutrienti nei confronti dello scatenarsi delle crisi emicraniche. Infine, verranno considerate alcune particolari situazioni dietetiche scatenanti la crisi emicranica legate non all'assunzione dei cibi propriamente detti, ma all'assunzione di altre specifiche molecole veicolate dai cibi e frequentemente utilizzate dalla moderna industria alimentare. E' quindi un obiettivo essenziale al fine di effettuare una corretta prevenzione degli attacchi di "dietary migraine" che i soggetti affetti da questa patologia migliorino la comprensione e la consapevolezza dell'importanza della nutrizione, dei regimi dietetici e dello stile di vita al fine anche di sostenere da un lato le scelte a favore di alimenti che con certezza non rappresentino un fattore scatenante la crisi, dall'altro che venga comunque seguito un regime alimentare corretto che non determini a lungo termine deficit subclinici di specifici fattori nutrizionali.

Many foods are important "triggers" for dietary migraine. An observed association between food consumption and migraine (termed "dietary migraine") is of respectable antiquity. Although the pathogenesis of this dietary migraine is still poorly understood, there is increasing evidence that a wide range of mechanisms are involved in a dietary migraine attack. In this paper we review these possible mechanisms involved: release of 5-hydroxytryptamine from platelets of dietary migraine patients induced by some foods, such as red wine, reduction of enzyme termed phenolsulphotransferase, deficiency of enzyme monoamine oxidase, magnesium deficiency, high levels of blood lipids and high levels of free fatty acids induced by a fat-rich diet (under these conditions platelet aggregability, which is associated with decreased serotonin and raised prostaglandin levels, is increased). Moreover, other molecules, monosodium salt of glutamic acid (MSG), as an additive in foods, and hydrolysed animal and vegetable protein, has been implicated in the causation of migraine. Finally, we review here that the administration of some nutrients, such as ginger, caffeine, vitamin B2, omega-3 fatty acids, may exert abortive and prophylactic effects in migraine headache.

PAROLE CHIAVE: cibi, emicrania alimentare, nutrizione

KEY WORDS: dietary migraine, foods, nutrition

Introduzione

L'osservazione di una associazione diretta fra il consumo di particolari cibi e lo scatenarsi di crisi emicraniche risale al lontano 1778 (1) quando John Fothergill's per primo scrisse: "La mia

opinione al riguardo è che la causa dell'emicrania risiede prevalentemente in una scarsa attenzione nei confronti della dieta, sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo... latte e burro, i cibi grassi e piccanti, quali in particolare il pepe nero ed il pasticcio

di carne, sono i cibi maggiormente coinvolti” Da allora numerosi ricercatori si interessarono al fenomeno cercando di trovare la spiegazione di questo nesso causale fra tipo di alimentazione e cefalea. E' importante innanzitutto sottolineare che, benchè l'evento finale precipitante sia l'ingestione di alimenti specifici a cui il soggetto è sensibile, è necessario anche l'intervento di fattori sensibilizzanti quali ad esempio fluttuazioni dei livelli ormonali (fase pre-mestruale), stress, disordini del sonno o di altri sistemi fisiologici (2). Percorrendo gli anni dall'inizio del secolo, molte sono state le ipotesi proposte per spiegare l'eziopatogenesi dell'emigrania scatenata da alcuni particolari cibi; le principali teorie che sono state indagate sono le seguenti:

ipotesi legata alla presenza di reazione immunitaria di tipo allergico;

ipotesi legata alla presenza di alterazioni del turnover delle amine vasoattive: sensibilità alla presenza di tiramina nei cibi, deficit dell'enzima monoamminossidasi, deficit dell'enzima fenol-sulfotransferasi;

ipotesi legata alla presenza di alterazioni del metabolismo delle prostaglandine;

ipotesi legata al deficit di specifici nutrienti (magnesio);

ipotesi legata alla presenza di ipoglicemie.

Ogni singola ipotesi verrà esaminata nello specifico. Inoltre, verrà discusso anche il ruolo preventivo svolto dall'assunzione di alcuni nutrienti (olio di pesce, zenzero, vitamina B2, caffeina) nei confronti dello scatenarsi delle crisi emicraniche. Infine, verranno considerate alcune particolari situazioni dietetiche scatenanti la crisi emicranica legate non all'assunzione dei cibi propriamente detti, ma all'assunzione di

altre specifiche molecole veicolate dai cibi e frequentemente utilizzate dalla moderna industria alimentare, quali il glutammato monosodico e gli idrolizzati proteici. Concludendo, è quindi importante sottolineare che risulta essenziale che soggetti che hanno manifestato attacchi ripetuti di “dietary migraine” presentino attenzione non solo ai cibi propriamente detti, ma di fatto a tutto ciò che viene assunto mediante l'alimentazione.

Ipotesi legata alla presenza di reazione immunitaria di tipo allergico

Una correlazione fra emicrania e patologie allergiche è stata proposta per la prima volta nel 1913 da Lesne e Richet (3) e da allora negli anni numerose ricerche hanno cercato di dimostrare una eziologia di tipo allergico (4-7). E' stata quindi valutata la risposta all'assunzione di diete oligoantigeniche in soggetti sia adulti che bambini, affetti da emicrania alimentare. Per quanto riguarda i bambini (8), il 93% di 88 bambini sottoposti a dieta oligoantigenica (dieta costituita dai seguenti alimenti: come fonte di carboidrati: riso o patate; come fonte di proteine: agnello o pollo; come frutta: banana o mela) ha presentato un miglioramento significativo della sintomatologia emicranica; i cibi scatenanti la crisi emicranica sono stati identificati mediante una reintroduzione sequenziale. La maggior parte dei pazienti presentava una risposta avversa a più cibi, suggerendo quindi una patogenesi del fenomeno di tipo allergico piuttosto che un'intolleranza. La contemporanea alta prevalenza di altre patologie atopiche in questi bambini e nei familiari di primo grado e l'elevata frequenza di prick tests cutanei positivi supporterebbe questa ipotesi,

anche se i livelli plasmatici di IgE non risultano essere aumentati in questi soggetti. La mancanza di riscontro di autoanticorpi elevati a livello ematico non esclude comunque che le risposte immunitarie avverse non siano esclusivamente confinate a livello locale intestinale. I cibi che hanno scatenato la crisi sono stati i seguenti in ordine decrescente di frequenza: latte, uova, cioccolato, arancia, grano, formaggio, pomodoro, segale, pesce, carne di maiale, carne di manzo, mais, soya, te, avena, latte di capra, caffè, arachidi. Dati simili sono stati riscontrati anche in un altro studio effettuato sulla popolazione dei bambini (9). Ricordiamo però che nei bambini le patologie atopiche presentano una incidenza maggiore rispetto agli adulti e quindi l'ipotesi della patogenesi su base allergica delle emicranie dietetiche non può essere allargata allo stesso modo anche alla popolazione adulta. Per quanto riguarda il soggetto adulto (10), un miglioramento significativo delle crisi emicraniche in seguito ad assunzione di dieta oligoantigenica si è verificato nel 30% dei casi. Un altro dato importante sottolineato in questo studio riguarda la situazione che il carico dei cibi identificati come trigger scatenava sempre la reazione emicranica, mentre l'assun-

zione di placebo non determinava nessuna risposta. La valutazione della concentrazione plasmatica di istamina durante la crisi ha dimostrato un significativo aumento della medesima. Peraltro, molte delle tecniche a disposizione per la diagnostica delle allergie (quali test cutanei di provocazione, test citotossico, sublingual testing) non sono state ancora applicata con rigore per la valutazione di questi pazienti (11) e quindi questa ipotesi rimane ancora aperta alla discussione.

Ipotesi legata alla presenza di alterazioni del turnover delle amine vasoattive

I cibi ricchi in alcune molecole (quali la tiramina) sarebbero in grado di scatenare la crisi emicranica (12-14), oltre che crisi di tipo ipertensivo, in particolare in pazienti sottoposti a trattamenti con farmaci anti-MAO (farmaci anti-monoaminoossidasi quali gli antidepressivi tricyclici). Cibi particolarmente ricchi in tiramina sono i formaggi stagionati (15) tanto che a lungo si è parlato di un "effetto formaggio" associato allo scatenarsi delle crisi emicraniche. Il contenuto in tiramina di alcuni alimenti è riportato in tabella 1. Questa tesi è stata però confutata con molte

ALIMENTO	CONTENUTO IN TIRAMINA (per 100 g di alimento)
Grana	29 mg
Pecorino	23.8 mg
Emmenthal	Da 22.5 a 1000 mg
Camembert	Da 2 a 2000 mg

TABELLA 1. Contenuto in tiramina di alcuni formaggi

argomentazioni, prima fra tutte il fatto che in molti altri alimenti identificati come fattori scatenanti la crisi emicranica (quale ad esempio il vino ed il cioccolato) il contenuto in tiramina è scarsissimo. Poiché la tiramina determina un aumento della pressione arteriosa è stato effettuato uno studio per valutare l'effetto sulla pressione arteriosa dell'assunzione di tiramina per via orale ed endovena (16). Sotto l'aspetto della pressione arteriosa non sono stati registrati significativi aumenti della medesima nei soggetti affetti da emicrania rispetto ai controlli, mentre il 46% dei soggetti affetti da emicrania ha sviluppato una crisi emicranica in seguito al pressor test. Poiché la lista dei cibi contenenti tiramina che scatena le crisi ipertensive è sovrapponibile alla lista dei cibi che sono stati descritti come cibi trigger in grado di scatenare la crisi emicranica, Hanington (17,18) ha postulato che un deficit dell'enzima monoaminoossidasi (MAO) potrebbe essere la causa della suscettibilità di alcuni pazienti all'assunzione di cibi contenenti tiramina. Questo enzima è pressochè ubiquitario all'interno dell'organismo umano, ma in particolare è reperibile a livello intestinale ed epatico (19). Logicamente ad ogni diminuzione dell'attività di questo enzima potrebbe corrispondere una diminuzione dell'inattivazione delle monoamine con conseguente aumento della vulnerabilità dell'organismo nei confronti delle amine assunte mediante la dieta. La forma che attualmente può essere valutata in investigazioni cliniche è la forma B dell'enzima (20); numerosi protocolli di ricerca hanno investigato i livelli di MAO in pazienti sia affetti da emicrania che da cefalea a grappolo ed hanno riscontrato livelli diminuiti di questo enzima

(21-25). Sorprendentemente il deficit, nel periodo fra un attacco e l'altro, è particolarmente evidente nel gruppo degli uomini. Il deficit che si manifesta durante l'attacco sembra da imputarsi maggiormente alla presenza di fattori inibitori circolanti nel plasma (26). Queste alterazioni dell'attività sarebbero secondarie alla presenza di un numero ridotto di molecole di MAO piuttosto che ad una ridotta attività suggerendo la presenza di un gene alterato che controlla la sintesi. Comunque la correlazione fra le alterazioni legate all'enzima MAO e la cefalea alimentare è ancora da dimostrarsi in quanto la metanalisi che ha indagato questo link (24,25,27) ha concluso che non sono presenti differenze statisticamente significative fra soggetti emicranici affetti da emicrania alimentare e soggetti non affetti. In ogni caso ancora non sono stati pubblicati studi sull'attività della forma A dell'enzima. E' importante anche prendere in considerazione un altro enzima coinvolto nel metabolismo delle amine: l'enzima fenolsulfotransferasi. La fenolsulfotransferasi è un'enzima ubiquitario, ma particolarmente attivo a livello intestinale dove probabilmente agisce come detossificatore di fenoli (comprese le monoamine fenoliche) mediante l'aggiunta di un solfato ad un gruppo ossidrilico di un fenolo utilizzando un donatore di solfato; l'addizione di questo solfato da un lato riduce la potenza biologica del gruppo ossidrilico del fenolo e dall'altro facilita la loro escrezione. Il fatto che sia particolarmente attivo a livello intestinale indica l'importanza di questo enzima nella detossificazione dei fenoli introdotti mediante la dieta. L'enzima esiste in due forme: M e P. La forma M agisce sui fenoli delle monoamine quali noradrenalina e tirami-

na (28). Per la forma P non è stato identificato ancora nessun substrato specifico, ma si suppone che agisca sui fenoli in particolare i fenoli presenti nel cioccolato, formaggio e agrumi. L'attività media di ciascun enzima non differisce fra uomini e donne e durante l'avanzare degli anni (28). Esistono evidenze (29,30), sebbene qualche autore sia in disaccordo (31), che dimostrano che i pazienti affetti da dietary migraine presentano un'escrezione aumentata di tiramina solfato dopo un carico orale di tiramina. Ciò suggerisce la possibilità della presenza di deficit nel metabolismo di questo enzima nei pazienti con emicrania alimentare. E' stata dimostrata (32) una diminuzione dell'attività nei pazienti con emicrania alimentare rispetto ai pazienti emicranici in particolare della forma P. Ricordiamo che il vino rosso, il quale è stato dimostrato in uno studio controllato in doppio cieco con placebo essere un alimento in grado di scatenare la crisi emicranica in soggetti suscettibili (33), rappresenta un potente inibitore dell'enzima fenolsulfotransferasi, ed in particolare della forma P di questo enzima che è la forma che coniuga i composti fenoli esogeni (34). Il contenuto di tiramina nel vino rosso risulta essere comunque basso (4.67 mg/l), concentrazione che in studi in vitro non è stata in grado di determinare il rilascio di serotonina da parte delle piastrine (35). Inoltre, sia il vino bianco che la birra, alimenti che non sono stati implicati nello scatenarsi delle crisi emicraniche, contengono le medesime quantità di tiramina. (36). Tuttavia in studi in vitro è stato dimostrato che il vino rosso induce un rilascio di serotonina da parte delle piastrine maggiore rispetto al vino bianco ed alla birra, ma questo

fenomeno biologico non può essere dovuto al contenuto in tiramina o in alcool. Le piastrine dei soggetti sensibili al vino rosso potrebbero essere particolarmente sensibili all'effetto di induzione di rilascio della serotonina rispetto ai soggetti non affetti da "dietary migraine". Sebbene il coinvolgimento della serotonina e dei suoi recettori sia dimostrato come uno dei fattori causali coinvolti nella patogenesi dell'emicrania, ancora non è chiaro se il rilascio di serotonina a livello del plasma sia di qualche significato patologico. L'effetto trigger del vino rosso potrebbe dipendere dalla capacità da parte della molecola responsabile dello stimolo del rilascio della serotonina di attraversare la barriera enterica e di arrivare quindi al flusso ematico. Si può supporre che la quantità di serotonina rilasciata dalle piastrine sia comunque contenuta, e che il rilascio di serotonina a livello del microcircolo della circolazione cerebrale, o a livello di quelle aree del SNC correlate al dolore, risulti essere maggiormente importante da un punto di vista fisiopatologico (37). Si può quindi speculare che il rilascio di serotonina da parte delle piastrine avvenga a livello centrale. Si suppone quindi che il rilascio di serotonina a livello centrale stimolato dall'assunzione di vino rosso rappresenti il meccanismo attraverso il quale può determinarsi l'inizio della crisi emicranica.

Ipotesi legata alla presenza di alterazioni del metabolismo delle prostaglandine

Ci sono numerose evidenze che indicano in un'alterazione a livello del metabo-

lismo della serotonina il fattore scatenante la crisi emicranica, tanto che l'emicrania è stata definita come una "low serotonin syndrome" (38). E' stata descritta una diminuzione della concentrazione di serotonina a livello delle piastrine, del plasma, del liquido cerebrospinale, ed un aumento della escrezione urinaria dei metaboliti della serotonina (39). In particolare si determinerebbe nei soggetti affetti da emicrania alimentare un aumentato rilascio durante la crisi in seguito ad alterazioni nello stoccaggio della serotonina. L'escrezione urinaria dei metaboliti della serotonina, quale l'acido 5-idrossiindolacetico, (40, 41) ed il contenuto in serotonina delle piastrine risulta essere diminuito (42). Inoltre, è stato dimostrato che il rilascio di serotonina da parte delle piastrine dei soggetti affetti da "dietary migraine" avviene con maggiore velocità rispetto ai controlli (43). Alcuni studi hanno riportato un aumento dell'aggregabilità piastrinica ed un'iperlipemia correlata al rilascio di serotonina dalle piastrine durante l'attacco emicranico (44-46). Il rilascio di serotonina è indotto da numerosi meccanismi quali fattori ematici ed i livelli di alcuni acidi grassi (47). Anthony (44) ha identificato un fattore stimolante il rilascio della serotonina con un peso molecolare inferiore a 50,00 Dalton che potrebbe corrispondere ad alcuni acidi grassi. Egli ha riscontrato un aumento degli acidi grassi liberi del 10% nei pazienti affetti da "dietary migraine" rispetto ai controlli. In particolare è stato riscontrato un aumento durante la crisi emicranica del 36% dell'acido stearico, dell'80% dell'acido palmitico e del 138% dell'acido linoleico. Inoltre, altri lipidi plasmatici possono esacerbare il problema. E' stato infatti ipotizzato che elevati livelli di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) possano essere correlati

allo scatenamento della crisi emicranica (48-51). E' stato dimostrato, in vitro, che la presenza di alcune frazioni lipidiche può facilitare i fenomeni di coagulazione e che una emicrania preesistente può essere esacerbata in caso di trombocitopenia idiopatica, in particolare durante la fase attiva di distruzione delle piastrine (52-53). L'inibizione dell'aggregazione piastrinica è considerata di valore terapeutico come prevenzione negli attacchi emicranici (54). Sembra quindi che i meccanismi che determinano una diminuzione dell'aggregabilità piastrinica attraverso una riduzione dei lipidi plasmatici e degli acidi grassi liberi possano determinare una riduzione del numero e della frequenza degli attacchi emicranici. Inoltre, i cibi ricchi in lipidi sono anche ricchi in acido linoleico, un precursore delle prostaglandine. Ricordiamo che la prostaglandina E1 è uno dei vasodilatatori più potenti e quindi può avere un ruolo importante nell'eziopatogenesi delle crisi emicraniche (55-57). Una dieta ricca in acidi grassi saturi determina un aumento dei livelli di colesterolo LDL nel plasma, il quale a sua volta determina un aumento dell'aggregabilità piastrinica (58). Nei soggetti che seguono una dieta ricca in grassi è conseguentemente presente uno stato di ipercoagulabilità (47). E' quindi possibile che un alterato profilo lipidico, secondario ad un'eccessiva assunzione di grassi mediante la dieta, possa rappresentare lo step iniziale che determina alterazioni dell'aggregabilità piastrinica che scatena poi la crisi emicranica. Quindi una dieta povera in grassi (20 g al giorno per 2 mesi) in soggetti con una storia di emicranie è stato dimostrato che determina una riduzione statisticamente significativa della frequenza, dell'intensità e della durata degli attacchi (59). In seguito ad una riduzione nell'assunzione di

grassi mediante la dieta si determinerà sia diminuzione nella sintesi delle prostaglandine, in particolare della prostaglandina E1 potente agente vasodilatatore (55), sia un aumento nell'assunzione di carboidrati che naturalmente compensa la riduzione nell'assunzione di grassi; questa aumentata assunzione di carboidrati aumenta la disponibilità di triptofano e vitamina B6 che rappresentano due molecole essenziali per la sintesi della serotonina (60-63), in quanto il triptofano è l'aminoacido precursore della serotonina e la vitamina B6 interviene come cofattore nella sintesi di questo neurotrasmettitore. Ricordiamo infine che l'inibizione della produzione di trombossano e la concomitante attivazione dei recettori narcotici sembra migliorare la sintomatologia di numerosi disturbi neurologici; in particolare si sottolinea che è stato dimostrato che gli alimenti contenenti discrete quantità di zolfo (quali il tuorlo d'uovo, l'asparago, la cipolla e l'aglio) presentano la caratteristica di attivare i narcocettori. L'attivazione dei narcocettori determina conseguentemente una diminuzione nella percezione del dolore (64).

Ipotesi legata al deficit di specifici nutrienti

Magnesio

Già alcuni anni fa era stato ipotizzato che un deficit di magnesio potesse rappresentare una delle cause della sintomatologia (fra cui è presente anche l'emicrania) della sindrome pre-mestruale (65). L'ipotesi è nata dalla valutazione delle attività che questo macroelemento, uno dei principali cationi intracellulari, svolge nell'organismo umano: il magnesio presenta infatti un'importante azione di modulazione sull'ec-

citabilità neuronale, sulla fluidità delle membrane, e sulla permeabilità vascolare (66), oltre che un controllo sulla regolazione della funzione della serotonina (67), un controllo sulla produzione di ossido nitrico (68), sul rilascio di sostanza P (69), (coinvolta nell'ipotesi dell'infiammazione neurogenica dell'emicrania) e sull'attività e la sintesi di catecolamine (70). Inoltre, è stato dimostrato che una riduzione del magnesio intracellulare a livello corticale è presente durante la crisi emicranica (71). In seguito, ancora altri numerosi protocolli hanno dimostrato la presenza di un deficit di magnesio intracellulare (72); inoltre, la replezione mediante somministrazione orale (MAG2) ha dimostrato di migliorare in modo significativo rispetto al placebo la sintomatologia emicranica confermando quindi l'utilità di una somministrazione orale di questo minerale nella profilassi dell'emicrania che si manifesta in corrispondenza del ciclo mestruale (73). Anche la somministrazione di 1 g di Magnesio solfato ($MgSO_4$) endovena ha dimostrato di migliorare nel 50% dei pazienti la sintomatologia; questi pazienti presentavano basalmente bassi livelli di magnesio libero (74). Anche i livelli di magnesio totale (che comprendono le tre forme di magnesio presenti nell'organismo: libero o ionizzato, legato e complessato), sono risultati ridotti nei pazienti emicranici in particolare durante la crisi piuttosto che nel periodo fra le crisi (75-77).

Ipotesi legata alla presenza di ipoglicemie

Per spiegare l'eziopatogenesi di questa emicrania, comunemente chiamata cefalea "da fame", era stata ipotizzata

l'esistenza di alterazioni del metabolismo glicidico o della sua regolazione ormonale, ma ricerche specifiche condotte sui livelli glicemici ed insulinemici durante carico endovenoso di glucosio e tolbutamide test paiono escludere difetti stabili della glicoregolazione (78). Sembra invece più probabile il coinvolgimento dell'acido arachidonico, il quale è un acido grasso insaturo che si libera dai fosfolipidi di membrana durante il digiuno. I livelli di acido arachidonico sono risultati elevati in modo significativo negli emicranici che correlavano il loro attacchi al digiuno (79); peraltro, ricordiamo che l'ipoglicemia severa è d'altra parte in grado di indurre cefalea anche in soggetti con anamnesi personale negativa per crisi emicraniche (80).

Ruolo preventivo svolto da alcuni nutrienti

Caffeina

La caffeina, una metilxantina contenuta nel caffè, nel tè, sia verde che nero (quindi le foglie essiccate e tostate), e nel seme di cola sembrerebbe presentare efficacia come analgesico in corso di emicrania, sia da sola che come coadiuvante in associazione ai farmaci comunemente utilizzati. Nella tabella 2 viene riportato il contenuto in caffeina di alcune bevande. Numerosissimi studi hanno dimostrato come l'assunzione di caffeina determini un miglioramento della sintomatologia emicranica (81). In particolare, Ward ha dimostrato come l'assunzione di 130 mg di caffeina (tale quantitativo è contenuto in 2 tazzine di caffè espresso) determinava un alleviamento della sintomatologia emicranica in modo significativamente importante rispetto all'assunzione di placebo. A ri-

prova della validità dell'uso analgesico della caffeina nel trattamento della cefalea si sottolinea che tale molecola è presente in numerosissime preparazioni farmaceutiche utilizzate per il trattamento della cefalea in associazione quindi ad analgesici ed antiinfiammatori non steroidei dei quali è stato dimostrato potenziare l'azione farmacologica. Viceversa un eccessivo consumo di caffeina (170-200 mg/die) può determinare una vera e propria dipendenza, situazione che può conseguentemente determinare crisi di astinenza in seguito a mancata assunzione della quantità giornaliera (82); tali crisi di astinenza da caffeina si possono manifestare con crisi di emicrania. Si configurerebbe quindi una vera e propria patologia iatrogena.

L'effetto benefico dell'assunzione di caffeina sarebbe da imputare alla vasocostrizione che questa molecola induce a livello cerebrale come è stato dimostrato da numerosi protocolli di ricerca (83).

Vitamina B2

Un deficit del metabolismo energetico a livello mitocondriale, con conseguente alterazione del metabolismo dell'ossigeno, potrebbe avere un ruolo nella patogenesi dell'emicrania (84). E' stato quindi ipotizzato che alte dosi di riboflavina (vitamina B2) potessero presentare un'azione positiva sugli attacchi emicranici, in quanto la riboflavina svolge un ruolo chiave nell'apporto di ossigeno alle cellule in cui avvengono i processi di trasformazione delle sostanze nutritive: grazie ad essa l'O₂ riceve gli elettroni e gli H⁺ derivanti dall'ossidazione del Ciclo di Krebs. La dose di 400 mg/die per via orale riduce, rispetto al placebo, la frequenza degli attacchi ed il numero dei giorni di durata dell'at-

TIPO DI BEVANDA	CONTENUTO IN CAFFEINA
Caffè espresso	60-120 mg in una tazzina
Caffè all'americana	97-125 mg in una tazza
Caffè alla napoletana	60-130 mg in una tazzina
Caffè solubile	40-110 mg in una tazza
Tè	20-90 mg in una tazza
Tè in lattina	20-35 mg in una lattina (330 ml)
Bibite alla cola	30-40 mg in una lattina (330 ml)

Tabella 2. *Contenuto in caffeina di alcune bevande*

tacco. Gli effetti cominciano a rendersi evidenti dopo 1 mese di terapia ma solo dopo 3 mesi di trattamento l'effetto è massimo (84). Nei pazienti affetti da crisi emicraniche è stata dimostrata la presenza di deficit subclinici di una o più vitamine (nel 65% dei soggetti valutati), in particolare tiamina, riboflavina ed acido folico (85).

Olio di pesce

Due importanti studi hanno dimostrato (86, 87) che la somministrazione di olio di pesce può ridurre in modo significativo l'incidenza delle crisi emicraniche. Questa dimostrazione è correlata alla situazione ampiamente dimostrata in letteratura che l'olio di pesce somministrato per lunghi periodi presenta effetti antiipertensivi (88,89), stabilizza l'attività delle piastrine (90,91) e migliora la tolleranza dei neuroni cerebrali all'ipossia (92).

Zenzero

Lo zenzero (nome botanico: *Zingiber Officinale*), di cui si consuma la radice

seccata e polverizzata (che presenta un gusto gradevolmente piccante) viene comunemente e frequentemente utilizzato nella cucina orientale come condimento oltre che anche nella preparazione di alcuni dolci (viene infatti definito come "il pepe dei pasticci") . E' anche possibile acquistare il tubero fresco che si consuma grattugiato oppure può essere consumato anche in marmellata (classica è una confettura inglese reperibile in commercio a base di pompelmo e zenzero per il 15%) oppure candito, oppure come infuso (utilizzato come rimedio antimeteorismo). Numerose ricerche in campo botanico hanno dimostrato che lo zenzero presenta alcune peculiari caratteristiche grazie alle quali il suo utilizzo determinerebbe un significativo miglioramento della sintomatologia emicranica (93). Le caratteristiche sono le seguenti (94-97):

- contiene molecole ad azione antistaminica; l'istamina, un prodotto di decarbossilazione dell'istidina, aminoacido essenziale per l'infanzia presente in

numerose proteine, ubiquitaria nell'organismo umano, ma in particolare presente nei mastociti, è stata presa in considerazione come una delle molecole coinvolte nella fisiopatologia delle crisi emicraniche in quanto presenta azione di tipo vasodilatatoria con conseguente aumento della permeabilità dei capillari. Quindi, molecole che sono in grado di contrastare gli effetti vasodilatatori dell'istamina determinerebbero conseguentemente un miglioramento della sintomatologia emicranica; peraltro, da tempo nella cura dell'emicrania vengono utilizzati farmaci ad azione antistaminica con azione quindi vasocostrittiva.

- Presenta una spiccata attività anti-ossidante; poiché è stato dimostrato che i radicali liberi possiedono la caratteristica di indurre il rilascio di istamina, contrastare l'azione negativa dei radicali liberi significa evitare il rilascio di istamina da essi indotto.

- Inibisce la produzione di prostaglandine (molecole con azione prevalente sulla permeabilità vascolare) a partire dall'acido arachidonico ed inibisce inoltre l'attivazione del trombossano; il trombossano, come già riportato, prodotto intermedio della via metabolica dell'acido arachidonico, formato a partire dalle prostaglandine, viene prodotto dalle piastrine opportunamente stimulate e presenta la caratteristica di essere un potente vasocostrittore della muscolatura liscia arteriosa e un potente induttore dell'aggregazione piastrinica. Nello zenzero sono presenti sostanze con attività di tipo inibitorio sia sulla secrezione delle prostaglandine che sull'attivazione del trombossano.

Glutammato monosodico

Ricordiamo infine come un additivo utilizzato comunemente e frequentemente dalla cucina orientale, il glutam-

mato monosodico (MSG), costituisca una frequente causa di scatenamento di crisi emicraniche. Poiché esso è una sostanza naturale (fu scoperto nel 1910 dal chimico giapponese Ikeda come costituente della laminaria japonica, un'alga comunemente utilizzata nella cucina giapponese) (98) è stato considerato dalla Food and Drug Administration (FDA), l'organo americano che vigila sulla sicurezza dei cibi oltre che dei principi farmacologici, come un additivo (viene utilizzato come esaltatore del gusto) compreso nelle liste degli additivi considerati sicuri per la salute dell'uomo (GRAS: generally recognized as safe) insieme allo zucchero ed al pepe. Tuttavia, è stato frequentemente rilevato e quindi descritto in letteratura, a partire già dal 1968, che l'assunzione del MSG può determinare una sintomatologia particolare caratterizzata essenzialmente dallo scatenarsi di crisi emicraniche in soggetti predisposti. Tale sintomatologia è stata definita come "sindrome da ristorante cinese" in quanto essa inizialmente è insorta sempre dopo un pasto consumato presso un ristorante che serve cucina cinese in quanto il MSG viene con frequenza utilizzato nella preparazione di cibi orientali (99-109). La sintomatologia descritta è simile in tutti i pazienti e consiste, come già sottolineato, in emicrania a cui si associa sensazione di ansia con palpitazioni, formicolio alle estremità, una forte sensazione di sete, urgenza ad urinare. Questi sintomi durano circa 2 ore, ma talvolta l'emicrania può persistere per qualche giorno. La tossicità del MSG, in particolare negli animali, è stata ampiamente dimostrata (110). E' stato ipotizzato che la sintomatologia sarebbe secondaria a gravi alterazioni indotte a livello del metabolismo glucidico e dell'utilizzazione del neurotrasmetti-

tore GABA (acido gamma-aminobutirrico) a livello centrale, in particolare a livello ipotalamico (111,112). Quindi per evitare di incappare nell'insorgenza della crisi emicranica è necessario ricordarsi di leggere con attenzione le etichette dei cibi che vengono acquistati ed evitare quindi i cibi che contengono MSG; sottolineiamo che il MSG può essere presente in particolare nei: dadi per brodo, salsa di soia, zuppe liofilizzate, nei cibi disidratati, cibi orientali; inoltre, se si decide di mangiare in un ristorante cinese chiedere cibi che non contengano MSG.

Idrolizzati proteici

E' stato dimostrato (113) che la gelatina utilizzata sia per la preparazione di capsule ad uso farmaceutico sia per la preparazione di caramelle e molti altri preparati dell'industria dolciaria, essendo costituita da un'idrolizzato di proteine animali, può essere una delle cause scatenanti di un'episodio di "dietary migraine" senza che il soggetto interessato riesca a ricostruire quale sia stato il possibile fattore scatenante.

Bibliografia

- 1) Hanington E. Migraine. London, Priory Press 1974:10-1.
- 2) Dalton K. Food intake prior to migraine attacks: study of 2.313 spontaneous attacks. Headache 1975; 15:188.
- 3) Richet C. Anaphylactic alimentaire aux oeufs. Arch Mal Enfants 1913; 16:81.
- 4) Brown TR. Role of diet in etiology and treatment of migraine and other types of headache. J Am Med Assoc 1921; 29:1396.
- 5) Vaughan WT. Allergic migraine. J Am Med Assoc 1927; 88:1383.
- 6) Eyer mann CH. Allergic headache. J Allergy 1931; 2:106.
- 7) Unger AH, Unger L. Migraine is an allergic disease. J Allergy 1952; 23:429.
- 8) Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. Lancet 1983; 2(8355):865-9.
- 9) Guariso G, Bertoli S, Cernetti R, Battistella PA, Setari M, Zacchello F. Migraine and food intolerance: a controlled study in pediatric patients. Pediatr Med Chir 1993; 15:57-61.
- 10) Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S. Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. Ann Allergy 1985; 55:126-9.
- 11) Kay Hall MA. Allergy of the nervous system: a review. Annals of allergy 1976; 36:49-64.
- 12) Jarman J. Diet and migraine. Biogenic amines 1993; 9:431-42.
- 13) Blackwell B. Adverse effects of antidepressant drugs. Drugs 1981; 21:201-19.
- 14) Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. Br J Psychiat 1967; 113:349-65.
- 15) Composizione degli alimenti. Istituto Nazionale di Ricerca per gli alimenti e la nutrizione 2000; Edra Ed.
- 16) Peatfield R, Littlewood JT, Glover V, Sandler M, Rose FC. Pressor sensitivity to tyramine in patients with headache: relationship to platelet monoamine oxidase and to dietary provocation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:827-31.
- 17) Hanington E. Preliminary report on tyramine headache. Br Med J 1967; 2:550-1.
- 18) Hanington E, Horn M, Wilkinson M. Further observations on the effects of tyramine. In: Cochrane AL (ed): Background to Migraine, Proc Third Migraine Symposium. London, Henemann, 1970; 120-24.
- 19) Lewinsohn R, Glover V, Sandler M. Development of benzylamine oxidase and monoamine oxidase A and B in man. Biochem Pharmacol 1980; 29:1221-30.
- 20) Donnelly CH, Murphy DL. Substrate and inhibitor related characteristics of human platelet monoamine oxidase. Biochem Pharmacol 1977; 26:853-8.
- 21) Sandler M, Youdim MBH, Southgate J, Hanington E. The role of tyramine in migraine: some possible biochemical mechanisms. In Cochrane AL (ed): Background to Migraine, Proc Third Migraine Symposium. London, Henemann, 1970; 104-15.

- 22) Sicuteri F, Buffoni F, Anselmi B, Del Bianco PL: An enzyme (MAO) defect on the platelets in migraine. *Res Clin Stud Headache* 1972; 3:245-51.
- 23) Bussone G, Giovannini P, Boiardi A, Boeri R. A study of the activity of platelet monoamine oxidase in patients with migraine headaches or with 'cluster headaches'. *Eur Neurol* 1977; 15:157-62.
- 24) Glover V, Sandler M, Grant E, Rose FC, Orton D, Wilkinson M et al. Transitory decrease in platelet monoamine oxidase activity during migraine attacks. *Lancet* 1977; 1(8008):391-3.
- 25) Glover V, Peatfield R, Zammit-Pace R, Littlewood J, Gawel M, Rose FC et al. Platelet monoamine oxidase activity and headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1981; 44:786-90.
- 26) Sandler M. Implications of the platelet monoamine oxidase deficit during migraine attacks. *Res Clin Stud Headache* 1978; 6:65-72.
- 27) Sandler M, Youdim MBH, Hanington E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature*, 1974; 250:335-7.
- 28) Bonham Carter SM, Glover V, Sandler M, Gillman PK, Bridges PK. Human platelet phenolsulphotransferase: separate control of the two forms and activity range in depressive illness. *Clin Chim Acta* 1981; 117:333-44.
- 29) Youdim MBH, Bonham Carter SM, Sandler M, Hanington E, Wilkinson M. Conjugation defect in tyramine-sensitive migraine. *Nature* 1971; 230:127-8.
- 30) Smith I, Kellow AH, Mullen PE, Hanington E. Dietary migraine and tyramine metabolism. *Nature* 1971; 230:246-8.
- 31) Smith I, Gordon AJ, Hanington E, Marsh SE, Wilkinson M. Conjugation defect in tyramine-sensitive migraine patients and control subjects. In cumings JN (ed): *Background to Migraine*. Proc Fifth Migraine Symp London, Heinemann 1973; 34-40.
- 32) Glover V, Bonham Carter SM, Littlewood J, Rein G Sandler M. Phenolsulphotransferase M and P in human platelets: nature and clinical implications of the two forms. In Mulder G (ed): *Sulfate Metabolism and Sulfate Conjugation*. Proc Symp Holland. London, Taylor & Francis, 1982.
- 33) Littlewood JT, Gibb C, Glover V, Sandler M, Davies PT, Rose FC. Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1988; 1(8585):558-9.
- 34) Littlewood JT, Glover V, Sandler M. Red wine contains a potent inhibitor of phenolsulphotransferase. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:275-8.
- 35) Jarman J, Pattichis K, Peatfield R, Glover V, Sandler M. Red wine-induced release of [¹⁴C]5-hydroxytryptamine from platelets of migraine patients and controls. *Cephalalgia* 1996; 16:41-3.
- 36) Hannah P, Glover V, Sandler M. Tyramine in wine and beer. *Lancet* 1988; 1(8590):879
- 37) Jarman J, Glover V, Sandler M. Release of (14C)5-hydroxytryptamine from human platelets by red wine. *Life Sci* 1991; 48:2297-300.
- 38) Anthony M, Lance JW. Modern topics in migraine. The role of serotonin in migraine. London: Pearea Heinemann 1997:107.
- 39) Davidoff Ra. Migraine: manifestations, pathogenesis and management. Philadelphia, FA Davis Company, 1995.
- 40) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965; 88:997-1010.
- 41) Deanovic Z, Iskrk S, Dupelj M. Fluctuation of 5-hydroxy-indole compounds in the urine of migrainous patients. *Biomedicine* 1975; 23:346-9.
- 42) Fozard JR. The 5-hydroxytryptamine-nitric oxide connection: the key link in the initiation of migraine? *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995; 329:111-9.
- 43) Lingjaerde O, Monstad P. The uptake, storage, and efflux of serotonin in platelets from migraine patients. *Cephalalgia* 1986; 6:135-9.
- 44) Anthony M. Role of individual free fatty acids in migraine. *Headache* 1978; 6:110.
- 45) Anthony M, Lance JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. *Headache* 1969; 2:29.
- 46) Gawell M, Burkitt R, Rose FC. The platelet release reaction during migraine attacks. *Headache* 1979; 19:323.
- 47) Shore PA, Alpers HS. Platelet damage induced by certain free fatty acids. *Nature* 1963; 200:1331.
- 48) Leviton A, Camenga D. Migraine associated with hyper-pre-beta-lipoproteinemia. *Neurology* 1969; 19:963.
- 49) Stein EA, Shapero J, McNerny C, Glueck CJ, Tracy T, Gartside P. Changes in plasma lipid and lipoprotein fractions after alteration in dietary cholesterol, polyunsaturated, saturated, and total fat in free-living normal and hypercholesterolemic children. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1375.
- 50) Tauber JP, Cheng J, Gospodarowitz D. Effect of high and low density lipoproteins on proliferation of cultured bovine vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1980; 66:696.

- 51) Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: Association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics* 1986; 77:3.
- 52) Peatfield R. *Headache*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1986.
- 53) Inouye A, Shio H, Sorimachi M, Kataoka K. Unsaturated fatty acids: Platelet serotonin releasers in tissue extract. *Experientia* 1970; 26:308.
- 54) Deshmukh SU, Meyer JS. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* 1977; 17:101.
- 55) Horrobin DF. Hypothesis: Prostaglandins and migraine. *Headache* 1977; 17:113.
- 56) Anthony M. Plasma free fatty acids and prostaglandin E₁ in migraine and stress. *Headache* 1976; 16:58.
- 57) Weeks RJ. The prostaglandins: Biologically active lipids with implications in circulatory physiology. *Circ Res* 1969; 24-25(Suppl. I):123.
- 58) Carravalbo AC, Colman RW, Lees RS. Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 1974; 290:434.
- 59) Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:623-30.
- 60) Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. *Nutrition and the brain*. Vol.3. Disorders of eating and nutrients in treatment of brain disease. New York: Raven Press 1979.
- 61) Salmon S, Fanciullacci M, Bonciani M, Sicuteri F. Plasma tryptophan in migraine. *Headache* 1978; 17:238.
- 62) Wurtman RJ. Nutrients that modify brain function. *Sci Am* 1982; 246:50.
- 63) Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: Increase following ingestion of a carbohydrate diet. *Science* 1971; 174:1023.
- 64) Backon J. Inhibiting noradrenergic overactivity by inhibition of tromboxane and concomitant activation of opiate receptors via dietary means. *Med Hypoth* 1989; 29:65-74.
- 65) Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med* 1983; 28:446-62.
- 66) Levine BS, Coburn JW. Magnesium, the mimic antagonist of calcium. *N Engl J Med* 1984; 310:1253-4.
- 67) Peters JA, Hales TG, Lambert J. Divalent cations modulate 5-HT₃ receptor-induced currents in NIE-115 neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol* 1988; 151:491-5.
- 68) Altura BT, Altura BM. Endothelium dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. *Br J Pharmacol* 1987; 91:449-51.
- 69) Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency a cytokine neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol* 1992; 263:R734-7.
- 70) Seeling MS. *Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease*. New York: Plenum 1980.
- 71) Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine SR, Helpert JA, Welch KMA. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29:416-9.
- 72) Facchinetti F, Borella P, Fioroni L, Pironti T, Genazzani AR. Reduction of Monocyte's Magnesium in patients affected by premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1990; 11:221-9.
- 73) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis: effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31:298-301.
- 74) Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci* 1995; 89:633-6.
- 75) Sarchielli P, Costa G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 1992; 32:132-5.
- 76) Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. Results in a group of adult patients. *Cephalgia* 1992; 12:21-7.
- 77) Levine BS, Coburn JW. Magnesium, the mimic antagonist of calcium. *N Engl J Med* 1984; 310:1253-4.
- 78) Poloni M, Nappi G, Bono G, Roggi C, Arpessella M, Virgilio P. Insulin secretion in migraine: influence on the blood level of tryptophan. In: *Monogr. Neurol. Sci. Karger, Basel* 3, 67, 1976.
- 79) Deshmukh SV, Meyer SJ. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* 1977; 17:101.
- 80) Kauchtschischvili G, Nappi G, Beauroyre R, Rognone F. Rheoencephalographic aspects of induced hypoglycemia. *Acta Geront* 1973; 23:21.
- 81) Ward N. The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 1991; 44:151-5.

- 82) Mathew RJ, William HW. Caffeine consumption, withdrawal and cerebral blood flow. *Headache* 1985; 25:305-9.
- 83) Mathew RJ, Wilson WH. Caffeine induced changes in cerebral circulation. *Stroke* 1985; 16:814-7.
- 84) Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S. Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy* 1985; 55:126-9.
- 85) Mäder R, Deutsch H, Siebert GK, Gerbershagen HU, Grünh E, Behl M et al. Vitamin status of inpatients with chronic cephalgia and dysfunction pain syndrome and effects of a vitamin supplementation. *Internat J Vit Nutr Res* 1988; 58:436-41.
- 86) McCarren T, Hitzemann R, Smith R, Kloss R, Allen C, Glueck CJ. Amelioration of severe migraine by fish oil (omega3) fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:874.
- 87) Glueck CJ, McCarren T, Hitzmann R, Smith R, Kloss R, Allen C: Amelioration of severe migraine with omega-3 fatty acids: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:70.
- 88) Kenny D, Warltier DC, Pleuss JA et al.: Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men. *Am J Cardiol* 1992; 70:1347-52.
- 89) Chin JPF, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Marino oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21:22-8.
- 90) Hay CR, Durber AP, Saynor R. Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischaemic heart disease. *Lancet* 1982; 1(8284)1269-70.
- 91) Knapp HR, Reilly AI, Alessandrini P, Fitzgerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314:937-47.
- 92) Black KL, Culp B, Madison D: The protective effects of dietary fish oil on focal cerebral infarction. *Prostaglandin Med* 1979; 5:247-52.
- 93) Mustafa T, Srivastava KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol* 1990; 29:267-73.
- 94) Srivastava KC. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* 1984; 13:227-35.
- 95) Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. *Biochimica et Biomedica Acta* 1984; 43:S335-46.
- 96) Srivastava KC. Isolation and effects of some ginger components on platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* 1986; 25:187-98.
- 97) Srivastava KC. Effect of onion and ginger consumption on platelet thromboxane production in humans. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1989; 35:183-5.
- 98) Marshall, AE. Monosodium glutamate: a symposium. Chicago: Quartermaster Food and Container Institute 1948; 4.
- 99) Kwok RHM. The Chinese restaurant syndrome. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1968; 278-796.
- 100) Ambos M, Leavit N, Mamorek L, Wolschina S. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1968; 279-105.
- 101) Schaumburg HH, Byck R. Sin cib-syn: Accent on glutamate. *N Engl J Med* 1968; 279-105.
- 102) Schaumburg HH, Byck R, Gerstl R, Mashman JH. Monosodium 1-glutamate: its pharmacology and role in Chinese restaurant syndrome. *Science* 1969; 163:826-8.
- 103) Kenney RA, Tidball CS. Human susceptibility to oral monosodium 1-glutamate. *Am J Clin Nutr* 1972; 25:140-6.
- 104) Reif-Lehrer L. Possible significance of adverse reactions to glutamate in humans. *Fed Proc* 1976; 35:2205-11.
- 105) Neumann HH. Letter: Soup? It may be hazardous to your health! *Am Heart J* 1976; 92:266.
- 106) Ghadimi H, Kumar S, Abaci F. Studies on monosodium glutamate ingestion. Biochemical explanation of chinese restaurant syndrome. *Biochem Med* 1971; 5:447-56.
- 107) Reif-Lehrer L. A search for children with possible MSG intolerance. *Pediatrics* 1976; 58:771-2.
- 108) Reif-Lehrer L, Stemmermann MG. Monosodium glutamate intolerance in children. *N Eng J Med* 1975; 293:1204-5.
- 109) Creasey WA, Malawista SE. Monosodium-1-glutamate-inhibition of glucose uptake in brain as a basis of toxicity. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:2917-20.
- 110) Reif-Lehrer L. Possible significance of adverse reactions to glutamate in humans. *Fed Proc* 1976; 35:2205-11.

- 111) Creasey WA, Malawista SE. Monosodium-l-glutamate-inhibition of glucose up-take in brain as a basis of toxicity. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:2917-20.
- 112) Sano K, Roberts E. Binding of gamma-aminobutyric acid by mouse brain preparations. *Biochem Pharmacol* 1963; 12:489-502.
- 113) Strong FC. Why do some dietary migraine

patients claim they get headaches from placebos? *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30:739-43.

Corrispondenza: dr.ssa M. Rondanelli, Nursing Home "Francesco Pertusati", Istituzioni Assistenziali Riunite, Viale Matteotti 63 - 27100 Pavia, Italy
e-mail: m.rondanelli@libero.it

Cefalea e malattia di Alzheimer

Alzheimer's disease and headache in elderly population

Rita Moretti, Paola Torre, Rodolfo M. Antonello, Zdravko Bisin,
Giuliano Relja, Giuseppe Cazzato

*Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, UCO di Neurologia,
Università di Trieste*

La malattia di Alzheimer è un'entità diagnostica di elevata incidenza e prevalenza, ma non offre spesso la possibilità di una elevata accuratezza diagnostica. Ciò risulta ancor più vero qualora si prenda in considerazione una popolazione anziana, in cui il riscontro di un deterioramento cognitivo è spesso concomitante a varie comorbidità, quali ipertensione, patologia cardio- o cerebro-vascolare, alterazioni dismetaboliche. Presentiamo cinque casi, giunti alla nostra osservazione, con una sindrome cefalalgica, aggravata e peggiorata da un concomitante abuso di analgesici. Il quadro sottendeva un importante decadimento cognitivo, mai lamentato dai pazienti e nemmeno dai loro caregiver. Con la sospensione degli analgesici e con il trattamento anticolinesterasico intrapreso vi è stata una netta regressione della sintomatologia cefalalgica denunciata. Discutiamo a proposito degli aspetti somatici denunciati nelle fasi lieve/moderate nell'Alzheimer, e il loro possibile ruolo nel ritardo diagnostico di alcuni casi di AD.

Alzheimer's disease is the most frequent form of dementia, though its diagnosis can be easily masked, especially in elderly and when organic pathologies superimposed. We discuss on the topic, with three specific cases of referred headache, and effective dementia.

Five subjects referred to our Institute after one year of misdiagnosis of headache (chronic tensive cephalalgia) with concomitant analgesic therapy. On the contrary, all of them manifested clear signs of cognitive disruption, completely hidden by caregivers.

We decided to treat cognitive disturbances, with inhibitors of cholinesterase, and after six months time of follow-up the patients do not complain headache with the previous intensity, as the caregiver refer. We discuss the relationship between dementia and headache in elderly population, as far as a correct diagnosis can be made, having a panoramic overlook to literature on the topic.

PAROLE CHIAVE: abuso farmacologico, anziani, cefalea, malattia di Alzheimer

KEY WORDS: Alzheimer's disease, drug abuse, elderly, headache

Introduzione

La malattia di Alzheimer è un processo degenerativo cerebrale in costante aumento nella popolazione mondiale: vi è comune accordo nel ritenere che la prevalenza della malattia sia del 5 - 8% nella popolazione di età compresa tra i 65 e i 75 anni, del 15 - 20% nella fascia di età tra i 75 e gli 85 anni e del 25 - 50% sopra gli 85 anni (1-2).

Nonostante il progresso continuo degli studi sulla patologia, sorprendentemente, l'affidabilità della diagnosi in vita di Malattia di Alzheimer è bassa.

Una validazione della diagnosi ante-mortem della Malattia di Alzheimer si è ottenuta, con discreti risultati, con l'introduzione dei criteri NINCDS-ADRDA (3); in effetti, casi non complicati, con le caratteristiche di progressione dei deficit mnesici, complicati successivamente da disturbi neuropsicologici di varia portata, e da disturbi comportamentali, trovano valido supporto diagnostico in questi criteri. Eppure, non vi è un'adeguata corresponsione tra diagnosi ante-mortem e validazione anatomo-patologica. Negli USA, decine di migliaia di casi non ricevono, *de fac-*

to, una diagnosi ante-mortem, anche se valutati da gruppi di ricercatori esperti, che pure hanno a disposizione adeguati ed affidabili test neuropsicologici. Non si conoscono i dati Europei sulla discordanza tra diagnosi clinica e riscontro anatomo-patologico, ma sembra che la situazione sia sovrapponibile a quella statunitense. Ciò risulta anche più vero nel caso di una popolazione anziana o di grandi geronti, con diverse condizioni di comorbidità, o valutati per la prima volta, in fase avanzata di malattia. Un quadro ben preciso, eppure di difficile collocazione, è quello che vede la coesistenza di una sintomatologia somatica nell'ambito di un deterioramento cognitivo.

Il nostro interesse è nato dal riscontro di cinque pazienti che lamentavano per almeno un anno una sintomatologia cefalalgica e nessuno di loro, o dei loro familiari, si è mai preoccupato del concomitante declino cognitivo. La cefalea rappresenta un grave problema nella popolazione anziana; si afferma usualmente che la sua prevalenza declini con l'aumentare dell'età. Tuttavia, il riscontro di sintomatologia cefalalgica nella popolazione ultrasettantenne varia dall'11 al 17% dei casi (4). Come nella popolazione giovanile, l'emicrania costituisce la patologia dominante anche nella popolazione anziana; tuttavia, la proporzione di sintomatologia cefalalgica secondaria a patologie strutturali o sistemiche è maggiore negli anziani, pari circa ad un terzo dei casi riferiti. Per contro, la cefalea muscolo-tensiva riferita dalla popolazione anziana, trova un suo inizio dopo i 60 anni nel 15% dei soggetti esaminati (5). L'incidenza della cefalea cronica quotidiana nella popolazione superiore ai 65 anni è stata stimata essere pari al 4.17% (6) e, come nella popolazione

giovanile, anche in questo cluster, l'unico indice predittivo di scarso outcome era l'abuso di analgesici (7). Pochi e piuttosto confusi sono i dati riguardo un'eventuale comorbidità tra sintomatologia cefalalgica e Malattia di Alzheimer o altri quadri di deterioramento cognitivo in Letteratura. Tuttavia, è un dato esperito da vari specialisti il riscontro di patologia somatica associata ad un quadro iniziale o lieve di decadimento cognitivo degenerativo.

Alcune nostre osservazioni trovano riscontro nelle affermazioni precedenti: alla luce dei dati presentati, vorremmo discutere, alcuni casi di Malattia di Alzheimer, in cui la diagnosi è stata ritardata dal predominare di epifenomeni cefalalgici, sui più comuni sintomi neuropsicologici.

Materiali e metodi

In un periodo di valutazione stimato tra il 15 Febbraio e il 15 Dicembre, 2000, ci siamo trovati a considerare cinque casi (due soggetti di sesso maschile e tre di sesso femminile, età media: 76.4 ± 5.3 anni) la cui anamnesi e la cui diagnosi di ricovero erano molto simili. Si trattava infatti di tre pazienti che da un periodo piuttosto lungo (1.7 ± 0.4 anni) erano affetti da una sindrome dolorosa cefalalgica, a tipo tensivo, episodica in quattro casi, senza associazione con dolorabilità muscolare pericraniale e in un caso con sindrome cefalalgica cronica, secondo i criteri stabiliti dall'IHS (8), caratterizzata da un dolore gravativo-costrittivo, bilaterale, associato a moderata fotofobia. In quest'ultimo caso era presente anche un'anamnesi positiva per abuso di analgesici (FANS e associazioni, tipo con butalbital). Questa paziente era l'unica ad avere un dato anamnesticamente

remoto di emicrania senza aura catameniale, che aveva trovato la sua conclusione nella menopausa, datata circa dodici anni prima dell'insorgenza dei sintomi cefalalgici suddescritti. Il dato comune a tutti i casi è stato il continuo rivolgersi a vari specialisti da parte dei pazienti stessi e dei loro familiari per tutto il periodo di durata dei dolori, senza che vi fosse una presa d'atto di altri tipi di deficit, nella fattispecie il decadimento cognitivo, che invece cominciavano a dar segno di sé. Giunti alla nostra osservazione, infatti, si metteva in evidenza, in tutti i casi, un quadro da moderato a discreto di deficit attentivi (9) e di orientamento spazio-temporale, associato a calo globale delle performances cognitive (punteggio medio dell'MMSE: 22.4 ± 3.45) (10), e in particolare di alterazioni delle capacità di fissazione e di richiamo delle tracce mnesiche (11), alterazioni di denominazione e moderata frammentazione degli aspetti semantici del linguaggio (12). Si manteneva invece un grado moderato di insight ed awareness. Una TAC encefalo in tutti i casi ha messo in evidenza gli aspetti più tipici della malattia di Alzheimer, con un quadro di moderata-discreta atrofia delle porzioni corticali temporo-parietali bilaterali, senza, d'altro canto, rivelare alterazioni cortico-sottocorticali riconducibili a pregresse lesioni vascolari: anche clinicamente, tuttavia, oltre alla negatività dell'esame neurologico per segni a focolaio, la scala di Hachinski (13) aveva dato punteggi medi di 1.2 ± 0.6 . Il loro grado di indipendenza era piuttosto basso, risultando pari a $4 \pm 0.36/8$ delle funzioni perse, secondo l'IADL (14); avevano un punteggio all'NPI pari a $65 \pm 7.33/144$ espresso come punteg-

gio totale e pari a $19.45 \pm 3.76 /60$, espresso come punteggio di disagio psicologico (15), e con un CDR medio di 1.78 ± 0.97 (16).

Destava, a nostro giudizio, maggior interesse la situazione socio-familiare di questi pazienti: erano attornati da familiari, che sembravano prendersi a cuore le loro condizioni di salute. Eppure, essi avevano giudicato non rilevante il decadimento cognitivo dei loro congiunti, o comunque, prendendone atto, lo avevano ritenuto secondario al disturbo organico, ormai divenuto l'"elemento destabilizzatore" dell'esistenza dei tre pazienti.

I soggetti sono stati sottoposti anche a test per la valutazione della depressione: la prima scelta, da parte nostra, è stata per il test di autovalutazione di Zung (17), che però soltanto due pazienti sono riusciti a completare (gli altri non avevano compreso le istruzioni impartite). In questi due casi, i punteggi medi ottenuti erano pari ad un SDS del 53.2% (ai limiti della normalità). Per omogeneizzare i risultati e stratificarli, abbiamo optato per un test di Hamilton (18), ove i punteggi medi ottenuti sono stati pari a 34.6 ± 3.4 , configuranti un tono dell'umore moderatamente depresso.

Tutti i soggetti sono stati posti in terapia con inibitori della acetilcolinesterasi e sono stati rivalutati nel tempo: si era chiesta la collaborazione dei caregivers, al fine di evitare ai pazienti un uso sconsigliato di analgesici. A detta dei familiari, e a distanza di almeno sei mesi dalle prime osservazioni, l'uso degli anticolinesterasici ha, almeno in parte, attutito le continue lamentele da parte dei loro assistiti, e l'uso degli analgesici si è ridotto a casi di stretta necessità (al massimo una volta alla settimana, in media).

Discussione

Questi casi presentati offrono motivazioni per una discussione sull'Alzheimer, che come tutti i grandi processi sindromici, ha un'amplissima estensione di segni e sintomi, che non rendono certo agevole la possibilità di identificarli sempre con elevatissima sensibilità e specificità.

Alcuni anni fa è stata pubblicata una review (19), che si intitolava: *Are Alzheimer patients healthier?* Le conclusioni di questi Autori, poi severamente criticate, erano state che le patologie somatiche più comuni, cioè le cardiovascolari, l'ipertensione e lo stroke in particolare, colpivano in misura nettamente inferiore la popolazione affetta da Alzheimer, rispetto a quella di anziani senza deficit cognitivi. Come accennavamo, il lavoro fu molto criticato, per i numerosi bias confondenti, nel reclutamento della popolazione studiata. Il pregio indiscutibile di questo lavoro, tuttavia, è stato quello di portare all'attenzione medica il ruolo importante della patologia somatica nella popolazione affetta da demenza. L'argomento si presta, tutt'oggi, a dibattiti senza conclusioni precise, fatto salvo l'opinione comune, che "accetta" la comparsa di patologie somatiche quali polmoniti e altre infezioni, malnutrizione, piaghe da decubito e sindromi da immobilizzazione nelle fasi terminali della storia clinica della malattia di Alzheimer. A parte queste situazioni, affrontando una panoramica sulla letteratura, c'è la precisa sensazione che la malattia somatica sia un riscontro del tutto aleatorio, se a soffrirne è un paziente Alzheimer. In effetti, le tendenze sono biunivoche: da una parte l'intima convinzione che i marcati deficit mnesici impediscano al paziente di ri-

ferire i suoi disturbi somatici (qualora presenti); d'altro canto, vi è sempre il dubbio che tematiche perseverative, frequentemente osservate in questi pazienti, li porti ad esagerare sintomi e segni di minima importanza. Ultimo dato, non si è ancora stabilito se eventuali patologie neuro-psichiatriche, quali la depressione o l'ansia (che possono avere un correlato con la patologia somatica) siano comorbidità o parte attiva del deterioramento cognitivo. I pazienti sopradescritti sono una smentita al fatto che un soggetto affetto da malattia di Alzheimer, specie nelle fasi iniziali, possa essere in grado di raccontare con discreta precisione sintomi generali organici. Qualche gruppo di studio in Italia e all'estero sta cercando di razionalizzare a questo scopo un tentativo di fornire istruzioni per un corretto approccio a queste entità di difficile, e spesso sfuggente gestione definendo un "assessment geriatrico" (20). Usare un timbro vocale profondo e non alto (la presbiacusia è selettiva per tonalità alte), con un linguaggio semplice, lasciando al paziente il tempo necessario per rispondere alle domande e richiamando spesso la sua attenzione, possono essere validi suggerimenti pratici, cui spesso non si attribuisce il valore necessario, per ottenere dal paziente stesso informazioni pregnanti sul suo stato di salute organica.

Nello specifico, per quanto concerne il pattern di presentazione dei nostri pazienti, caratterizzato da una sintomatologia cefalalgica, i dati ottenuti dalla letteratura sono, se possibile, ancora più scarni: abbiamo trovato un solo lavoro (21) che faccia riferimento al dolore cefalico nella demenza. Lo studio condotto in quell'occasione ha fornito alcuni dati significativi: il primo, dal

nostro punto di vista, è stata la dimostrazione che la prevalenza del dolore cranio-facciale nella popolazione con Malattia di Alzheimer fosse sovrapponibile a quello della popolazione con Malattia di Parkinson o con malattia cerebro-vascolare. D'altro canto, la successiva interpretazione fornita dagli Autori, che derivava direttamente dalla correlazione positiva tra gravità della sindrome demenziale e minore prevalenza di dolore riferito, non è a nostro giudizio completa. Takeshima et al (22) forniscono la seguente spiegazione: l'ipofunzione ingravescente del sistema serotonergico, assiomatico secondo gli Autori nella malattia di Alzheimer, fornirebbe la spiegazione del perché, avanzando il decadimento cognitivo, si osserverebbe una diminuzione del dolore cefalgico stesso. L'opinione dell'ipoattivazione del sistema serotonergico nella malattia di Alzheimer è indubbiamente supportata da diversi studi in vitro, eseguiti su modelli sperimentali e su prelievi di forme avanzate di Alzheimer (23,24, 25), ma ve ne sono altri (26) che sostengono esattamente il contrario. Il dato quindi è ancora discretamente controverso e non sufficiente da essere invocato a supporto di una teoria serotonergica valida per le crisi emicraniche, ma certamente non unica per spiegare tutti i tipi di dolore cranio-cefalico. Inoltre, più che la conclusione suggerita dagli Autori (21) e cioè che alti gradi di decadimento possano far presagire bassi livelli di dolore, la nostra opinione è che di fronte a profondi segni di decadimento neurocognitivo, non vi sia un'elevata e diffusa sensibilità da parte del clinico a stimare adeguatamente il resto delle possibili complicanze organiche, salvo che queste non siano legate alla perdita del-

l'autosufficienza.

In questo gioco delle parti, il caregiver diventa fondamentale, nel bene e nel male: nel nostro caso (o meglio, nei nostri casi), il contributo fornito è stato per anni depistante, nel riferire unicamente l'organicità della cefalalgia, piuttosto che la perdita inesorabilmente progressiva della neurocognitività del proprio congiunto.

Viene comunque da chiedersi quanto tempo sia stato precedentemente dedicato al porre le domande giuste e ad ascoltare tutto (e non solo le risposte che si volevano sentire).

A conclusione di questo nostro lavoro vale pertanto la pena di sottolineare come una malattia (di cui tanto e diffusamente si parla) desti ancora la possibilità di diagnosi controverse e dibattute (26), spesso non semplici e, finora, con gli strumenti in nostro possesso, non sempre univoche.

Bibliografia

- 1) Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am. J. Public Health.* 1994; 84: 1261-1264.
- 2) Snow C. Medicare HMOs develop plan future of Alzheimer's programming. *Modern Health Care.* 1996; 23: 66-70.
- 3) McKahnn G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E. Clinical diagnosis of AD: report of the NINCS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 4) Bruining K., Saper JR. Headaches in the elderly. *American Academy of Neurology, Philadelphia* 2001; 2BS.006-1-19.
- 5) Lance JW, Curran DA, Anthony M. Investigations into the mechanism and treatment of chronic headache. *Med. J. Aust.* 1965; 2: 909-912.
- 6) Scher AI, Steqart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497-506.
- 7) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily

- headache in chinese elderly. *Neurology* 2000; 54: 3: 314-319.
- 8) Headache classification committee of the International Headache Society (IHS). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988; 8: S7: 1988.
 - 9) Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Experimental Psychology* 1935;18, 643-662.
 - 10) Folstein M., Folstein S., McHugh P. Mini-Mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. of Psychiatric Research*. 1975; 12:189-198.
 - 11) Wechsler D. WAIS-R Manual. New York: Psychological Corporation, 1981.
 - 12) Poeck K. *Neurologie*. Berlin : Springer Verlag 1994.
 - 13) Hachinski VC. Cerebral Blood flow in dementia. *Arch. Neurol.* 1975; 32: 632-635.
 - 14) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-189.
 - 15) Cummings JL, Mega M, Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
 - 16) Hughes CP, Berg L, Ganziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br. J. Psychiatry*, 1982; 15: 211-214.
 - 17) Zung WWK. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
 - 18) Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Clin. Psychol.* 1967; 6: 278-296.
 - 19) Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Brod MS, LevynA., Foley CJ, Termotto V, Breuer J. Are Alzheimer patients healthier? *J Am Geriatr. Soc.* 1988; 36: 219-224.
 - 20) Ford AB, Folmar SJ, Salomon RB et al. Health and function in the old and very old. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 43: 187-197.
 - 21) Takeshima T., Taniguchi R., Kitagawa T., Takahashi K. Headaches in dementia. *Headache* 1990; 30: 735-738.
 - 22) D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ, et al. Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1987; 22: 229-236.
 - 23) Eninger G., Bruyland M., Martin JJ et al. Distribution of biogenic amines and their catabolites in brains from patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci* 1987; 77: 267-283.
 - 24) Palmer AM, Francis PT, Benson JS et al. Presynaptic serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease. *J. Neurochem* 1987; 48: 8-15.
 - 25) Adolfsson R., Gottfries CG., Roos BE., Winblad B. Changes in the brain catecholamines in patients with AD. *Br. J. Psych.*, 1979; 135: 216-223.
 - 26) Relkin N. Limits to the accuracy of antemortem diagnosis of Alzheimer's. *American Academy of Neurology* 2000-1KP. 012-7-13, San Diego.

Corrispondenza: dr.ssa R. Moretti, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, UCO di Neurologia, Ospedale di Cattinara - 34149 Trieste, Italy
e-mail: moretti@univ.trieste.it

A cura di Paola Torelli

Contrasts in cortical magnesium phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes

MD Boska, KMA Welch, PB Barker, JA Nelson, BS Schultz, L Schultz

Lo studio dell'eccitabilità della membrana neuronale, in parte geneticamente determinata, ha permesso di formulare interessanti ipotesi in merito all'eziopatogenesi dell'emigrania. L'ipereccitabilità corticale evidenziata in pazienti emicranici potrebbe rappresentare, infatti, l'elemento che rende l'encefalo di questi soggetti suscettibile a sviluppare, in seguito all'azione di fattori scatenanti interni o esterni, gli attacchi di cefalea.

Boska et al. hanno comparato, mediante l'uso della RMN spetoscopica con P^{31} , la distribuzione spaziale del metabolismo energetico, del pH e della concentrazione di Mg^{2+} , in 19 soggetti con emigrania senza aura (ESA), 19 affetti da emigrania con aura (ECA), 8 da emigrania emiplegica (EE) e in 40 soggetti sani. I pazienti emicranici sono stati studiati nel periodo intercritico. Nei soggetti con ESA è stato evidenziato, rispetto agli individui non affetti da cefalea, un aumento omogeneo della concentrazione delle fosfodiesterasi in tutto il territorio cerebrale e la tendenza ad un incremento della concentrazione del Mg^{2+} nelle regioni posteriori. Nei pazienti con ECA la concentrazione di fosfocreatina è risultata inferiore, anche se in misura minore nelle regioni anteriori, rispetto a quella dei sog-

getti sani, mentre è stato possibile rilevare una diminuita concentrazione di Mg^{2+} nei territori posteriori. In questo secondo gruppo non sono emerse congrue variazioni, rispetto ai sani, delle fosfodiesterasi, del fosfato inorganico e del pH. Nei soggetti con EE i risultati emersi sono sovrapponibili, per quanto riguarda la concentrazione della fosfocreatina e del Mg^{2+} , a quelli illustrati per i pazienti con ECA, mentre vi è un significativo decremento delle fosfodiesterasi nelle regioni posteriori proporzionale alla gravità della sintomatologia neurologica.

Non è pertanto possibile evidenziare sostanziali variazioni nel metabolismo energetico del tessuto nervoso dei soggetti emicranici, in generale, rispetto ai sani, ma è probabile che nel sottogruppo degli affetti da ECA ed EE le alterazioni dell'omeostasi del Mg^{2+} e l'ipereccitabilità della corteccia cerebrale siano implicate nell'insorgenza dei sintomi dell'aura.

Neurology 2002;58:1227-1233

The clinical characteristics of new daily persistent headache

D Li, TD Rozen

La "new daily persistent headache" (NDPH) rappresenta un sottotipo di cefalea cronica quotidiana descritta per la prima volta da Vanast nel 1986. Gli autori dello studio, al fine di definire le caratteristiche cliniche di questa entità, hanno valutato retrospetti-

vamente le cartelle cliniche di tutti i pazienti afferiti consecutivamente al Jefferson Headache Center tra il 1997 e il 2000 e, utilizzando i criteri diagnostici per la NDPH proposti da Silberstein e colleghi nel 1994, hanno individuato 40 femmine e 16 maschi affetti. La diagnosi non è stata riconfermata mediante intervista diretta. L'età di esordio si colloca tra i 12 e i 78 anni con un picco di insorgenza nella seconda e nella terza decade di vita nelle donne e nella quinta negli uomini. L'82% dei soggetti è in grado di identificare il giorno esatto di inizio della cefalea, nel 30% questo è correlato ad un episodio infettivo simil influenzale e nel 12% ad un evento ritenuto stressante. Nel 38% dei casi è presente una cefalea precedente e nel 29% una storia familiare positiva per cefalea. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia è continua senza periodi intervallari. Nel 61% dei soggetti il dolore è d'intensità moderata, bilaterale (64%), localizzato in sede occipito-nucale (60%), retro-orbitario (44%) o più raramente diffuso (18%). L'intensità decresce in clinostatismo (66%) ed è peggiorata dalla tensione emotiva (40%). Non è possibile identificare una tipologia di dolore caratteristica di questa forma. Tra i sintomi associati ricorrono la nausea (68%), la fotofobia (66%), la fonofobia (61%) ed una sensazione di intontimento (55%); sintomi neurologici focali assimilabili all'aura emicrania accompagnano molto raramente il dolore. Le analisi di laboratorio, così come le indagini neuroradiologiche sono risultate nella norma in tutti i soggetti considerati. Lo studio, ben condotto e dettagliato, configura una sindrome algica del capo prevalente nel sesso femminile, caratterizzata da ce-

falea continua dall'esordio, con sintomi associati di tipo emicranico. L'eziopatogenesi rimane sconosciuta e il possibile ruolo di un episodio infettivo minore, che precede l'insorgenza dei sintomi in un terzo dei casi, è ancora da chiarire.

Cephalalgia 2002;22:66-9

Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine

PJ Goadsby

La cefalea cronica quotidiana (CCQ) rappresenta un capitolo controverso e ancora in via di definizione sia per quanto riguarda l'inquadramento nosografico che la caratterizzazione clinica dei differenti sottotipi. Goadsby ha recentemente descritto una forma di cefalea, definita emicrania cronica, esordita in associazione con diplopia ed anestesia tattile all'emivolto di destra in una donna di 45 anni, in cui è stata evidenziata, tramite l'esecuzione di una RMN cerebrale, una malformazione vascolare della parte dorsale del tronco dell'encefalo a sinistra che presentava segni neuroradiologici compatibili con un sanguinamento. La paziente riferiva crisi dolorose, a ricorrenza plurisettimanale, localizzate in sede temporale destra, di qualità pulsante e intensità severa, associate a nausea, fotofobia e fonofobia ed aggravate dai movimenti. Tali episodi erano intervallati da una sintomatologia continua che rispettava i criteri per la cefalea di tipo tensivo cronica. L'autore ipotizza che l'esordio della cefalea sia stato determinato dal sanguinamento della

malformazione vascolare in quanto causa di un danno a carico della sostanza grigia periacqueductale del tronco encefalico. A supporto di tale teoria, viene ricordata l'evidenza di una attivazione selettiva del tronco dell'encefalo durante crisi di emicrania senza aura spontanee registrata con la PET e viene posta l'ipotesi che il tronco dell'encefalo giochi un ruolo di primo piano nell'eziopatogenesi delle forme croniche di emicrania modulando la percezione del dolore nei territori trigeminali. L'ipotesi è interessante su un piano teorico, ma è azzardato proporre teorie eziopatogenetiche per una forma di cefalea la cui caratterizzazione clinica è ancora in via di definizione, sulla base della valutazione di un unico caso, in un'area cerebrale in cui la conoscenza dell'organizzazione anatomica e funzionale nell'uomo è ancora da chiarire.

Cephalalgia 2002;22:107-11

A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues

M. El Amrani, Massiou H, MG Bousser

La cefalea a grappolo (CG), per il caratteristico andamento periodico della forma episodica, pone problematiche del tutto particolari nel design dei trials farmacologici che intendono provare l'efficacia o meno di un trattamento ad azione preventiva. Sedici Centri Cefalee europei hanno condotto uno studio in doppio cieco, a gruppi paralleli testando l'efficacia del valproato di sodio (VS) contro placebo in pazienti affetti da CG. Per soddisfare i criteri d'inclusione i soggetti dovevano

avere da 1 a 3 crisi al giorno per tutto il periodo di run-in (7 giorni). Durante i primi tre giorni di trattamento era prevista l'assunzione di 1000 mg al giorno di VS oppure di placebo; in funzione dell'andamento clinico il dosaggio poteva essere aumentato a 1500-2000 mg al dì dal quarto al quindicesimo giorno. Nel campione sono stati inclusi 96 individui: 50 hanno utilizzato il VS (37 erano affetti da CG episodica, 11 da CG cronica e 2 da CG a periodismo non determinato) e 46 il placebo (36 con CG episodica, 6 con CG cronica e 4 con CG a periodismo non determinato). Come criterio primario di efficacia è stata considerata la percentuale di pazienti che ha avuto un miglioramento della sintomatologia, cioè la riduzione di almeno il 50% nel numero medio degli attacchi per settimana, tra il periodo di run-in e l'ultima settimana di trattamento. Dall'analisi dei dati non sono emerse differenze tra i due gruppi: il 50% del campione che ha utilizzato VS e il 62% del gruppo che ha assunto placebo ha evidenziato un miglioramento significativo della cefalea. Secondo gli autori, l'alta percentuale di risposta al placebo è verosimilmente da attribuire alla remissione spontanea dei sintomi e il dato, se da una parte non permette di trarre alcuna conclusione a favore dell'efficacia del VS nel trattamento preventivo della CG, dall'altra suggerisce alcune considerazioni di ordine metodologico: 1) i farmaci dovrebbero essere testati separatamente in soggetti con CG episodica e cronica; 2) nei trials condotti in pazienti con CG episodica il periodo di run-in dovrebbe essere evitato in quanto comporta una riduzione del periodo di trattamento e, di conseguenza, una inadeguata valutazione degli effetti della sostanza in

quei pazienti che hanno un periodo attivo di breve durata; 3) la durata media dei "grappoli", calcolata in base alla storia clinica pregressa, dovrebbe rappresentare un criterio di inclusione o di esclusione in quanto la remissione spontanea dei sintomi porta ad una sovra- o sottostima del possibile effetto del farmaco.

Cephalalgia 2002;22:205-208

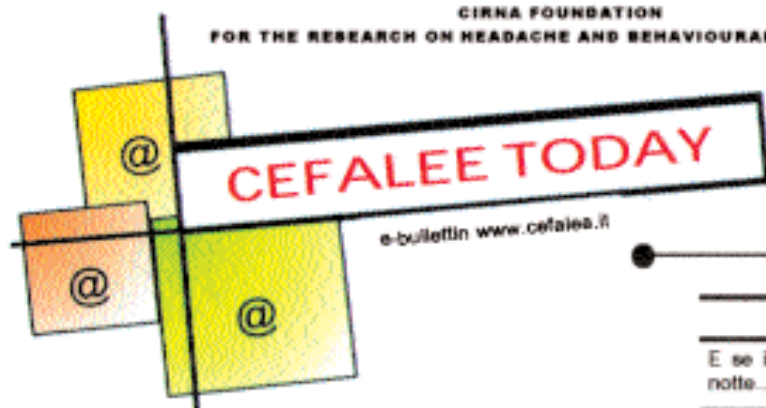
Age at onset and sex ratio in cluster headache: Observations over three decades

K Ekblom, DA Svensson, H Träff, E Waldenlind

La cefalea a grappolo è tradizionalmente considerata una forma di cefalea che colpisce preferenzialmente gli uomini. Alcuni anni fa, in seguito ad uno studio condotto in Italia su un'ampia casistica, è stata segnalata una progressiva diminuzione della preponderanza nel sesso maschile dagli anni '50 ad oggi. Il gruppo svedese di Ekblom, ha valutato l'età di insorgenza ed il rapporto maschi:femmine per decade d'esordio in 554 pazienti affetti da cefalea a grappolo episodica (CGE) e cronica (CGC) visitati tra il 1963 e il 1997. Considerando l'intero campione, la presentazione della CG si colloca nella terza decade di vita (30.3 anni), ma avviene in età significativamente

maggiore nelle donne con CGC (42.4 anni) ed in particolare in quelle affette dalla forma primitiva (50.8 anni). Dall'analisi del rapporto maschi:femmine in relazione all'età di esordio della patologia, è emersa una netta prevalenza nel sesso maschile per i pazienti che hanno presentato per la prima volta la cefalea tra i 30 e i 49 anni – 7.2:1 nella CGE e 11.0:1 nella CGC –, mentre nel gruppo di soggetti ad esordio "tardivo" – dopo i 50 anni – la differenza è risultata essere nettamente inferiore – 2.3:1 nella CGE e 0.6:1 nella CGC–. È stato confermato il decremento della predominanza maschile nel corso dei 30 anni di osservazione, essendo il rapporto maschi:femmine significativamente più elevato in coloro che hanno presentato la CG prima del 1970. La proporzione tra CGE e CGC non è variata nel corso delle tre decadi considerate. Gli elementi causali che sottendono i cambiamenti correlati al sesso e all'età sono ancora da chiarire, ma gli autori ipotizzano una possibile azione protettiva dell'assetto ormonale, contro la CG cronica, nelle donne in età fertile. Questa interessante e dettagliata indagine clinica permette di sottolineare il ruolo della regolazione dei fattori endocrini, forse di origine ipotalamica, nella patogenesi della CG, senza escludere la probabile e contemporanea influenza di fattori ambientali correlati allo stile di vita.

Cephalalgia 2002;22:94-100



Anno 4, Numero 20

Giugno 2002

E SE IL MAL DI TESTA TI SVEGLIA DI NOTTE.....

Tra i tanti momenti in cui può iniziare il mal di testa, sicuramente il più bizzarro è quello di essere svegliati da un attacco durante il sonno. Questa situazione va segnalata al medico perché potrebbe svelare una patologia, che, se trattata, contribuirebbe a ridurre o ad eliminare del tutto le crisi.

Una possibile patologia responsabile è rappresentata dall'ipertensione arteriosa, che talvolta si manifesta con una cefalea che provoca un risveglio anticipato nelle prime ore del mattino; questo tipo di "mal di testa", frequentemente, è simile ad una crisi emicranica e quindi è caratterizzato da un dolore pulsante, spesso unilaterale, peggiorato dal movimento, di intensità moderata/severa. Il semplice monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore può essere sufficiente a svelare un rialzo pressorio e permette quindi di instaurare una terapia ipotensiva adeguata.

I soggetti in soprappeso, russatori, possono essere svegliati durante il sonno per fame d'aria; questa situazione è definita



sindrome delle apnee notturne e può essere rivelata perché si viene risvegliati da una cefalea di tipo gravativo, spesso localizzata sulla fronte, di lieve intensità, non disabilitante; in altri casi, questa patologia, può procurare una cefalea al risveglio, che recede spontaneamente dopo una/due ore. Un'analisi del respiro e della saturazione di ossigeno durante il sonno notturno può svelare la presenza di ipossigenazioni notturne. Questo tipo di esame è effettuabile a domicilio, con uno strumento portatile e poco ingombrante, che registra per l'intera notte i parametri respiratori e l'ossigenazione del sangue.

E una volta scoperto che esiste un problema di questo tipo cosa si può fare?

In base alla gravità della patologia, si prendono decisioni terapeutiche variabili dalla più semplice, ma non poco impegnativa per il paziente, rappresentata da una dieta dimagrante fino ad interventi più impegnativi che consistono nell'utilizzo di dispositivi da utilizzare durante la notte per aumentare

Sommario

E se il mal di testa ti sveglia di notte...	1-2
Concorso letterario Cefalea in Cerca d'Autore II Edizione	2
La diagnosi differenziale delle cefalee in pronto soccorso	3-4

l'ossigenazione del sangue.

La sindrome delle apnee notturne e l'ipertensione arteriosa sono le patologie che, più frequentemente, procurano cefalea nel sonno.

Può verificarsi però una situazione ancora più strana e curiosa e cioè quella che un soggetto venga risvegliato, quasi sempre alla stessa ora del sonno, da una cefalea che lo obbliga ad alzarsi e che recede in un tempo relativamente breve. Si tratta di una forma primaria di cefalea, cioè senza nessuna causa organica, che si presenta spesso in soggetti di età superiore ai 60 anni. E' sicuramente una cefalea rara, tant'è che, fino ad oggi, ne sono stati descritti poco più di 50 casi e la prima segnalazione in letteratura è del 1988.

Il dolore, nella maggior parte dei casi, è diffuso a tutto il capo, è di intensità lieve-moderata, non è associato a sintomi neurovegetativi (cioè nausea, vomito, intolleranza alla luce e ai rumori) o oculari (arrossamento della congiuntiva, abbassamento della palpebra, ecc.); gli attacchi si presentano frequentemente, per più di 15 volte al mese.

Questa cefalea non è inclusa nella classificazione delle cefalee dell'International Headache Society, ma probabilmente verrà inserita tra breve nella nuova edizione.

La cosa più curiosa è che non solo può risvegliare dal sonno notturno, ma può anche interrompere la siesta pomeridiana.

Per questa forma di cefalea sono stati tentati vari trattamenti farmacologici e i risultati più soddisfacenti sono stati ottenuti con i sali di litio in unica somministrazione serale ma anche con una semplice tazzina di caffè associata a melatonina, prima di dormire.

Per il momento ci sono soltanto delle ipotesi circa l'origine di questa cefalea: essa potrebbe rappresentare un disordi-

ne del ritmo circadiano.

Studi accurati del ciclo sonno-veglia potranno chiarire nel futuro le correlazioni tra questo particolare "mal di testa" e il sonno.

Natascia Ghiotto



**CONCORSO LETTERARIO
"CEFALEE IN CERCA D'AUTORE"
II EDIZIONE**

Riportiamo di seguito la graduatoria dei vincitori ed i titoli dei racconti premiati:

1° classificato

- Rosaria Grillo (Aosta)
"La malattia di vivere"

2° classificati (pari merito)

- Sergio Mariani (Milano)
"Storia di un mal di testa"
- Inge Vielhuber (Saronno)
"La madre"

La premiazione della vincitrice si è svolta a Tivoli il giorno 8 giugno 2002 in occasione di un Convegno, dal titolo "Emicrania e disturbi della sfera emozionale", organizzato da Alleanza Cefalalgici (Al.Ce. Group-CIRNA Foundation) in collaborazione con l'Accademia Romana del Mal di Testa e con il gruppo sanitario Faroni.

I 3 racconti saranno pubblicati sul numero 3, 2002, della rivista *Confinia Cephalalgica*.

LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE CEFALEE IN PRONTO SOCCORSO

I dati presenti in letteratura e l'esperienza di chi lavora quotidianamente in ambiente di emergenza-urgenza sanitaria concordano nel dire che i pazienti che si presentano al pronto soccorso (P.S.) ospedaliero lamentando "mal di testa" non sono pochi ed il loro inquadramento diagnostico differenziale, al fine di un'adeguata terapia, è problema di non facile soluzione per i medici.

I dati epidemiologici rilevano che il 2-3% delle visite in P.S. sono cefalee, di queste il 25-55% sono cefalee primarie, il 33-39% cefalee associate a malattie sistemiche ed infine circa il 15% sono cefalee secondarie a gravi malattie neurologiche. Pertanto, appare determinante l'approccio diagnostico, distinzione tra cefalea primaria e secondaria, nei pazienti che giungono al P.S., al fine di un appropriato intervento terapeutico.



La diagnosi differenziale si avvale di due momenti essenziali: l'anamnesi e l'esame obiettivo.

La raccolta accurata della storia clinica del paziente permette spesso la diagnosi anche in caso di esame obiettivo negativo, essa deve avvalersi di un attento ascolto e di una serie di domande che il medico deve fare e deve farsi:

- ★ 1. Perché questa cefalea ha portato il paziente in P.S.?
- ★ 2. Quando è iniziata?
- ★ 3. Il paziente ha già sofferto di precedenti attacchi?
- ★ 4. In che occasione è iniziata la cefalea?
- ★ 5. Localizzazione del dolore: dove fa male la testa?
- ★ 6. Tipo di dolore?
- ★ 7. Sono presenti altre patologie?
- ★ 8. Sono presenti sintomi associati?
- ★ 9. Vi sono segnali di allarme?

Ognuna di queste domande è sinonimo di un elemento diagnostico importante che rafforza o confuta l'ipotesi diagnostica definitiva.

Certamente un valore determinante hanno i segni di allarme che orientano nettamente verso una forma di cefalea secondaria.

Riassunti nella tabella con le rispettive ipotesi diagnostiche sono elementi critici di domanda.

<i>Segnali di allarme</i>	<i>Ipotesi diagnostiche</i>
Esordio recente o dopo i 50 anni	Neoplasia, Arterite temporale
Improvvisa comparsa di cefalea acuta di forte intensità in paziente non cefalalgico	Emorragia subaracnoidea, emorragia in una lesione o malformazione vascolare
Peggioramento di una cefalea preesistente (frequenza e gravità) o suo progressivo aggravamento	Neoplasia, ematoma subdurale, abuso di farmaci; Trombosi venose cerebrali
Cefalea di recente insorgenza in paziente con HIV o neoplasia	Metastasi, ascesso cerebrale, meningite
Coesistenza di malessere generalizzato, febbre, nausea, vomito, disturbi di coscienza	Meningite, encefalite, Infezioni sistematiche,
Presenza di segni neurologici focali motori e sensitivi	Neoplasie, stroke Malformazione artero-venosa
Recente trauma cranico	Ematoma subdurale, ematoma epidurale, emorragia intracranica

A questo punto, l'esame obiettivo generale (cardiologico, polmonare, misurazione dei parametri vitali, ecc.) e l'esame neurologico completo, possono definire il quadro diagnostico differenziale e la successiva scelta terapeutica. Infatti, nel caso di una cefalea primaria, non sono necessarie indagini diagnostiche strumentali, mentre esse sono determinanti nell'ipotesi di cefalea secondaria.

L'approccio al paziente che lamenta cefalea in P.S. a questo punto sarà differente: la cefalea secondaria invita l'operatore a procedere all'individuazione dell'eziologia e al ricovero per le cure del caso; la diagnosi di cefalea primaria si giova della terapia sintomatica, ma il paziente dovrà essere inviato al proprio medico di

base e/o all'ambulatorio cefalee per l'inquadramento diagnostico definitivo e la terapia di profilassi.

In conclusione, il paziente che si presenta al P.S. lamentando cefalea, va innanzitutto attentamente ascoltato, ne va raccolta la storia clinica ed esaminato obiettivamente; sulla base di ciò e dei criteri diagnostici dell'International Headache Society del 1988 va formulata la diagnosi. Essa tuttavia rimane il frutto di un'oculata gestione delle risorse umane ed economiche disponibili, associata ad un'azione di dialogo interdisciplinare tra medico di P. S., medico di medicina generale e specialista dell'ambulatorio cefalee, al fine di curare il paziente e restituire una migliore qualità di vita.

Biagio Ciccone

Cefalee Today

- Bollettino di informazione bimestrale a cura della Fondazione CIRNA
- Organo ufficiale di Alleanza Cefalalgici (A.I.Ce.)

Redattore Responsabile: Grazia Sances (Pavia)
 Comitato Editoriale: Piero Barbanti (Roma);
 M. Gabriella Buzzi (Roma); Alfredo Costa (Pavia);
 Silvano Cristina (Pavia); Anna Ferrari (Modena);
 Natascia Ghiotto (Pavia); Alberto Proietti Cecchini (Pavia); Paolo Rossi (Roma); Cristina Tassorelli (Pavia); Paola Torelli (Parma)

Per informazioni: Alleanza Cefalalgici (A.I.Ce.)
 V.le C. Battisti, 17 - 27100 Pavia

Tel. 0382-380358
 Fax. 0382-380369
 E-mail: alicgroup@tin.it



NORME PER GLI AUTORI

Scopo della rivista

La rivista è interamente dedicata allo studio interdisciplinare delle sindromi cefalalgiche e dei disordini adattativi; essa pubblica contributi provenienti da cultori delle branche principali della medicina (medicina interna, neurologia, anesthesiologia, etc...) che si interessano al problema del dolore cefalico. L'obiettivo del giornale è quello di costituire un forum in cui idee e competenze diverse possano confrontarsi, nella convinzione che un aperto dialogo fra esperti di differenti discipline possa contribuire in modo sostanziale all'avanzamento delle conoscenze. La rivista ha periodicità trimestrale e contiene articoli originali, casi clinici di interesse e casi impossibili (ovvero storie cliniche di casi rari, complessi o comunque difficili da diagnosticare), rassegne, editoriali, note terapeutiche e storiche, informazioni sui congressi, recensioni librerie.

Norme per gli autori

La rivista pubblica articoli originali o su invito del Comitato Editoriale. I testi inviati devono essere inediti. La proprietà letteraria degli articoli viene ceduta alla Casa Editrice; ne è vietata la riproduzione anche parziale senza autorizzazione della Redazione e senza citarne la fonte. Gli Autori si assumono la piena responsabilità scientifica per quanto riportano nel testo e si impegnano a fornire permessi scritti per ogni materiale grafico o di testo tratto da altri lavori pubblicati o inediti. La Redazione Scientifica dopo aver eventualmente consultato i Referees si riserva la facoltà di: accettare gli articoli; accettarli con la riserva che vengano accettate le modifiche proposte; rifiutarli, esprimendo un parere motivato. I dattiloscritti dovranno essere inviati alla Segreteria Scientifica: dr.ssa Silvia Molinari, Direzione Scientifica, "Istituto Neurologico C. Mondino", via Palestro, 3 - 27100 Pavia. L'articolo deve essere inviato in triplice copia accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori. Alla versione cartacea andrà allegato un floppy disk contenente i seguenti files:

- il testo del manoscritto in formato Word versione per Windows;
- le tabelle in formato Word o Excel versione per Windows;
- i grafici in formato Power Point versione per Windows.

I successivi "revised" potranno essere inviati tramite fax (0382-380311) o, laddove possibile, per posta elettronica sempre nei formati sopra indicati (e-mail: confinia@mondino.it). Il testo non deve superare le 10 cartelle dattiloscritte (formato A4, doppio spazio, 30 righe per pagina, 60 caratteri); per i casi clinici la lunghezza massima è prevista in 5 cartelle. La prima pagina deve contenere il titolo in lingua italiana e in lingua inglese, il nome per esteso ed il cognome degli Autori, gli Istituti di appartenenza, l'indirizzo del primo Autore in lingua inglese, il riassunto in lingua inglese della lunghezza massima di 10 righe e almeno tre Key Words sempre in lingua inglese. Il riassunto in lingua italiana è previsto alla fine dell'articolo prima della bibliografia insieme alle parole chiave in italiano. Gli articoli devono essere di norma suddivisi in: introduzione, materiale e metodi o caso clinico, risultati, discussione.

TABELLE - Le tabelle (in numero non eccedente la metà delle pagine di testo) devono avere un titolo conciso ed essere numerate con numeri romani. Ogni tabella deve essere scritta su un foglio separato. Tutte le abbreviazioni usate devono essere chiaramente definite.

FIGURE - I grafici ed i disegni devono essere di qualità professionale; le fotografie devono essere inviate su copia cartacea o diapositiva. Sia per i disegni che per le fotografie devono essere inviate tre copie di cui una in originale; le restanti due copie possono essere fotocopie. Le figure devono essere numerate con numeri arabi; sul retro delle illustrazioni vanno riportati a matita il relativo numero progressivo, il nome del primo Autore e l'indicazione del lato superiore. Le didascalie delle figure devono essere scritte in ordine progressivo su un foglio separato; tutte le abbreviazioni ed i simboli che compaiono nelle figure devono essere adeguatamente spiegati nelle didascalie. Le figure devono essere in numero non superiore alla metà delle pagine di testo.

BIBLIOGRAFIA - I riferimenti bibliografici devono essere segnalati nel testo tra parentesi e in numero (es: "... come recentemente riportato" (1) oppure (1,2)..). Le voci bibliografiche devono essere riportate alla fine dell'articolo e numerate consecutivamente nell'ordine in cui sono menzionate per la prima volta nel testo. Nella bibliografia vanno riportati:

- 1) tutti gli Autori eventualmente citati nel testo e nelle didascalie di tabelle/figure;
- 2) tutti gli Autori fino a un massimo di sei. Se sono in un numero superiore, riferire il nome dei primi tre seguiti dalla dicitura "et al.";
- 3) i titoli delle riviste abbreviati seguendo la convenzione in uso nell'Index Medicus (Medicine). I periodici non indicizzati da questo repertorio devono avere il titolo per esteso. Si invitano gli Autori ad attenersi ai seguenti esempi:

per riviste:

- 1) Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol 1967; 16:544-552.

Per libri:

- 2) Kudrow L. Cluster headache: mechanism and management. New York: Oxford University Press 1980; 1-18.
- 3) Barzizza F, Cresci R, Lorenzi A. Alterazioni ECGrafiche in pazienti con cefalea a grappolo. In: Richichi I. & Nappi G. eds. Cefalee di interesse cardiovascolare. Roma: Cluster Press 1989; 7:133-137.

Per abstract:

- 4) Caffarra P, Cammelli F, Scaglioni A et al. Emission tomography (SPECT) and dementia: a new approach. J Clin Exp Neuropsychol 1988; 3:313, abstract.