

Confinia Cephalalgica

Rivista interdisciplinare fondata da Giuseppe Nappi

Volume 10 - Numero 1-2 - 2001

EDITORIALE

Il dolore nella cefalea a grappolo..... 5
G.C. Manzoni

RASSEGNA

Considerazioni sul concetto di eterogeneità dell'emicrania..... 7
G. Nappi

CONVEGNO

Basi Biologiche dell'Emicrania. Update 2000 13
Atti a cura di F. Pierelli, M.G. Buzzi

CEFALEE TODAY "13" 61
www.cefalea.it

ANTEPRIMA DI CONGRESSI

Workshop "Migraine day 3 - Cefalea cronica quotidiana:
dalla neurobiologia alla terapia" 65
Torino, 10 novembre 2001

ABSTRACTS DI INTERESSE

Dalla letteratura internazionale 67
A cura di F. Granella

IN MEMORIA DEL PROF. FERNANDO DI JESO

Obituary 71
I. Raheli
Formazione dell'adulto (compreso l'insegnamento universitario)73
F. di Jeso



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Confinia



Cephalalgia

SOMMARIO

N. 1-2

Giugno 2001

Anno X

EDITORIALE

Il dolore nella cefalea a grappolo 5
G.C. Manzoni

RASSEGNA

Considerazioni sul concetto di eterogeneità dell'emigrania 7
G. Nappi

CONVEGNO

Basi Biologiche dell'Emigrania. Update 2000 13
Atti a cura di F. Pierelli, M.G. Buzzi

CEFALEE TODAY "13" 61
e-bulletin www.cefalea.it

ANTEPRIMA DI CONGRESSI

Workshop "Migraine day 3 - Cefalea cronica quotidiana:
dalla neurobiologia alla terapia" 65
Torino, 10 novembre 2001

ABSTRACTS DI INTERESSE

Dalla letteratura internazionale 67
A cura di F. Granella

IN MEMORIA DEL PROF. FERNANDO DI JESO

Obituary 71
I. Raheli
Formazione dell'adulto (compreso l'insegnamento universitario) 73
F. di Jeso

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



Cephalalgia

Rivista fondata da Giuseppe Nappi

Organo di collegamento del Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattativi

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gian Camillo Manzoni (Parma)

COMITATO EDITORIALE

Giorgio Bono (Varese), Gennaro Bussone (Milano), Antonio Carolei (L'Aquila), Maria Del Zompo (Cagliari), Giovanni D'Andrea (Este), Raoul di Perri (Messina), Fabio Facchinetti (Modena), Marcello Fanciullacci (Firenze), Virgilio Gallai (Perugia, Presidente SISC), Mario Giacobvazzo (Roma), Vincenzo Guidetti (Roma), Giovanni Lanzi (Pavia), Pasquale Montagna (Bologna), Lorenzo Pinessi (Torino), Francomichele Puca (Bari), Giorgio Sandrini (Pavia), Emilio Sternieri (Modena), Giorgio Zanchin (Padova)

REDAZIONE SCIENTIFICA

Piero Barbanti (Roma), M. Gabriella Buzzi (Pozzilli), Pietro Cortelli (Modena), Alfredo Costa (Pavia), Franco Granella (Parma), Paolo Martelletti (Roma), Rossella E. Nappi (Pavia), C. Narbone (Messina), Paola Sarchielli (Perugia, Segretario SISC), Marianonietta Savarese (Bari), Lidia Savi (Torino), Mauro Silvestrini (Ancona), Cristina Tassorelli (Pavia), Paola Torelli (Parma)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

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

Anestesiologia: C. Bonezzi (Pavia), C.A. Caputi (Ancona), M. Chiaranda (Varese), P. Narducci Guerra (Napoli)

Biochimica: G.V. Melzi d'Eril (Varese), J. Rotilio (Roma)

Epidemiologia: A. Citterio (Pavia), R. D'Alessandro (Bologna), M. Musico (Milano), A. Nicolosi (Milano), G. Rosati (Sassari)

Farmacologia: F. Bertè (Pavia), P.L. Canonico (Novara), M. Carruba (Milano), G. Frigo (Pavia), E. Genazzani (Torino), S. Lecchini (Varese), L. Manzo (Pavia), G. Nisticò (Roma), U. Scapagnini (Catania), B. Silvestrini (Roma), P.F. Spano (Brescia), M. Trabucchi (Roma), G.P. Velo (Verona)

Farmacologia Clinica, Idrologia e Medicina Termale: M. De Bernardi (Pavia), F. Drago (Catania), P. Geppetti (Ferrara), G. Nappi (Milano), A. Pini (Modena), P. Richelmi (Varese)

Immunologia: C. Franceschi (Modena), E. Jirillo (Bari), G. Ruberto (Pavia)

Medicina Interna: O. Albano (Bari), M. Condorelli (Napoli), A. Zanchetti (Milano)

Medicina Riabilitativa: A. Fiaschi (Verona), S. Gianquinto (Roma), G.F. Megna (Bari), F. Pierelli (Roma), L. Provinciali (Ancona), A. Riju (Pavia)

Neurochirurgia: G. Cantore (Roma), A. Dorizzi (Varese), F. D'Andrea (Napoli), L. Infuso (Pavia), F. Tomasello (Messina), R. Villani (Milano)

Neurofisiologia Clinica: N. Accornero (Roma), G. Amabile (Roma), G. Comi (Milano), B. Fierro (Palermo), D. Mancina (Parma), M. Manfredi (Roma), A. Moglia (Pavia), L. Murri (Pisa)

Neurologia: L. Battistin (Padova), B. Bergamasco (Torino), G. Bernardi (Roma), V. Bonavita (Napoli), M. Carreras (Ferrara), E. Ferrari (Bari), L. Frattola (Milano), E. Lugaresi (Bologna), G. Nappi (Pavia), F. Piccoli (Palermo), G. Scarlato (Milano), P. Tonali (Roma)

Neurosichiatria Infantile: U. Balottin (Varese), P. Benedetti (Roma), P. Pfanner (Pisa)

Neuropsicologia Clinica: C. Caltagirone (Roma), M. Fioravanti (Roma), A. Mazzucchi (Parma)

Oculistica: C. Balacco Gabrieli (Roma), F. Carta (Sassari), F. Moro (Padova), F. Trimarchi (Pavia)

Ortopedia: L. Ceciliani (Pavia), P. Cherubino (Varese), E. Corrado (Napoli)

Odontoiatria: C. Brusotti (Pavia), V. Collesano (Pavia), P.U. Gennari (Parma), F. Mongini (Torino), G. Nidoli (Varese), P.L. Sapelli (Brescia)

Ostetricia e Ginecologia: P.F. Bolis (Varese), E. Cosmi (Roma), A.R. Genazzani (Pisa), S. Guaschino (Trieste), G.B. Melis (Cagliari), C. Nappi (Napoli), F. Petraglia (Siena), F. Polatti (Pavia), A. Volpe (Modena), C. Zara (Pavia)

Otorinolaringoiatria: A. De Vincentis (Roma), I. De Vincentis (Roma), R. Filipo (Roma), E. Mira (Pavia), A. Ottaviani (Milano), F. Ottaviani (Milano)

Psicopatologia: V. Centonze (Bari), C. Colucci d'Amato (Napoli), C. Gala (Milano), G.P. Guaraldi (Modena), M. Guazzelli (Pisa), M. Maj (Napoli), G. Penati (Milano), L. Ravizza (Torino), P. Scapicchio (Guidonia), F. Sorge (Napoli)

Ricerca Sanitaria: G. Apolone (Milano), L. Caprino (Roma), A. Liberati (Milano), N. Magrini (Modena), G. Recchia (Verona)

Storia della Medicina: L. Angeletti (Roma), G. Armocida (Varese), H. Isler (Zurigo)

Con la collaborazione scientifica di: F. Antonaci (Pavia), D. Bettucci (Novara), A. Cavallini (Pavia), R. Cerbo (Roma), D. Cologno (Parma), M. De Marinis (Roma), G. Fabbri (Roma), A. Ferrari (Modena), G. Fiore (Roma), F. Frediani (Legnano), B.M. Fusco (Salerno), A.D. Genazzani (Modena), E. Gerosa (Pavia), A. Leon Cananzi (Padova), M. Leone (Milano), E. Martignoni (Novara), N. Martucci (Grottaferrata), G. Micieli (Pavia), M. Nicolodi (Firenze), A. Proietti Cecchini (Pavia), E. Pucci (Pavia), G. Relja (Trieste), G. Sances (Pavia), F.M. Santorelli (Roma), E. Sinfiorani (Pavia), A. Verri (Pavia), F. Zappoli (Pavia)

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
 IMPACT FACTOR 1999 = 0.111

Confinia Cephalalgica

Rivista fondata da Giuseppe Nappi



Confinia
Cephalalgica

Direttore scientifico Gian Camillo Manzoni (PR)

Redazione scientifica Piero Barbanti (RM), M. Gabriella Buzzi (Pozzilli),
Pietro Cortelli (BO), Alfredo Costa (PV), Franco Granella (PR),
Paolo Martelletti (RM), Rossella E. Nappi (PV), Carola Narbone (ME),
Paola Sarchielli (PG, segretario SISC), Mariantonietta Savarese (BA),
Lidia Savi (TO), Mauro Silvestrini (RM), Cristina Tassorelli (PV), Paola Torelli (PR)

Segreteria scientifica Silvia Molinari, direzione scientifica, IRCCS Istituto Neurologico
C. Mondino (PV), tel. +39 382 380299, fax 380311, e-mail confinia@mondino.it

Confinia Cephalalgica è la prima rivista interdisciplinare italiana che si occupa delle cefalee e delle algie facciali. Nata come rivista interdisciplinare in posizione intermedia tra le riviste formative-informative per l'aggiornamento di una vasta platea di medici e quelle iperpecialistiche, rivolte a selezionati esperti di determinate patologie, Confinia ha mantenuto le premesse, suscitando vasto interesse in vari settori della medicina, anche non specialistica.

Nel '98 la rivista ha rinnovato il suo organigramma editoriale, con cambiamenti nella redazione scientifica e l'istituzione di un comitato editoriale, composto dai responsabili di diversi Centri Cefalee e dal Presidente in carica della SISC.

Questa novità è in sintonia con il nuovo orientamento generale della rivista, il cui obiettivo è di rivolgersi non solo agli specialisti direttamente coinvolti nello studio e nella cura delle cefalee e delle algie facciali, ma anche ai medici di base e alle istituzioni. Accanto alla pubblicazione di rassegne, articoli originali, casi clinici e rubriche informative, Confinia dà spazio ad argomenti di interesse più generale e di grande attualità, come la ricerca sanitaria o la valutazione della qualità dell'assistenza.

Il dolore nella cefalea a grappolo

Fin dalle sue prime descrizioni, una delle caratteristiche cliniche principali, se non la più importante in assoluto, della cefalea a grappolo (CG) è stata considerata la particolare severità del dolore, al punto che è stata per essa introdotta la definizione di "cefalea del suicidio". In effetti, non è che siano mai stati segnalati casi di suicidio in pazienti con CG che non riuscivano più a sopportare il dolore che li affliggeva, ma indubbiamente non pochi sono i pazienti affetti da questa forma di cefalea che, al momento della raccolta dei dati anamnestici relativi agli aspetti delle loro crisi, riferiscono che, se l'attacco, invece di risolversi, come generalmente succede, nel giro di 30-90 minuti, durasse ore consecutive senza alcuna attenuazione, la farebbero finita.

La classificazione internazionale delle cefalee della International Headache Society (IHS) cita il dolore di grado severo come caratteristica che deve essere obbligatoriamente presente per la formulazione diagnostica di CG. La classica suddivisione dell'intensità del dolore nelle cefalee primarie in 3 gradi (1 = lieve, cioè dolore che, sul piano comportamentale, non interferisce sullo svolgimento delle normali attività quotidiane; 2 = medio, cioè che ostacola ma non impedisce lo svolgimento delle normali attività; 3 = severo, cioè che impedisce lo svolgimento delle normali attività), mentre può essere accettabile per il dolore dell'emigrania che, secondo la IHS, dovrebbe, seppure non obbligatoriamente, avere un'intensità di grado 2-3 e per il dolore della cefalea di tipo tensivo di grado 1-2, non appare soddisfacente per il dolore

della cefalea a grappolo, per il quale sarebbe opportuno prevedere un grado ulteriore che ne indichi l'insopportabilità.

L'uso della scala analogica visiva (in base alla quale all'estremità 0 corrisponde l'assenza di dolore ed all'estremità 10 il dolore più forte che il soggetto indagato ha mai sperimentato nella propria vita), recentemente attuato presso il Centro Cefalee di Parma, ha mostrato che l'87% dei pazienti con CG colloca l'intensità massima raggiunta dal dolore nel corso dell'attacco tra l'ottavo ed il decimo centimetro con una media di 9.17.

Il dolore della CG, oltre alla caratteristica della particolare severità, si contraddistingue anche per una tipologia che risulta molto difficile da categorizzare. Infatti, i pazienti lo descrivono in modo molto diverso da caso a caso e spesso ricorrendo a circonlocuzioni e paragoni che, pur apparendo all'esaminatore non raramente colorite o bizzarre, rendono chiaramente l'idea di quanto il dolore sia violento e difficile da tollerare, ma non aiutano certamente a comprenderne la natura. Pochi sono i pazienti che definiscono il dolore dei loro attacchi di CG come pulsante ed ancor meno sono quelli che lo riferiscono come trafittivo. Alcuni pazienti lo descrivono "come un liquido doloroso che scende ad ondate" o "come un'ape all'interno del bulbo oculare"; altri "come rasoiate ripetitive e fetenti"; altri ancora "come se l'occhio venisse strappato". Così, risulta praticamente impossibile propendere, in base a quanto soggettivamente riportato dai pazienti, per una genesi vascolare o una base nevralgica del dolore della CG.

Un altro elemento molto importante, anche per la diagnosi differenziale, è il comportamento che i pazienti tengono durante l'attacco: non riescono a stare fermi, sembrano presi dall'impulso di muoversi ed appaiono agitati. Si tratta di una caratteristica che distingue la CG non solo dalle altre forme di cefalea primaria, ma anche dalle cefalee sintomatiche, dalle algie craniche e forse anche dai dolori extracranici. Ad oggi le conoscenze non sono tali da farci capire se l'agitazione psicomotoria manifestata dai pazienti durante l'attacco di CG sia da considerare come una specifica modalità di reazione al dolore oppure se sia un aspetto clinico associato al dolore ma da esso indipendente. Un dato di fatto è che il comportamento tenuto durante il dolore da soggetti con sintomatologie algiche di severità paragonabile a quella della CG come, per esempio, la nevralgia del trigemino risulta del tutto differente. L'agitazione psicomotoria che accompagna la crisi

di CG è talmente patognomonica che sarebbe opportuno venisse presa in considerazione nella prossima revisione della classificazione delle cefalee della IHS. Si tratta infatti di elemento di maggiore sensibilità e specificità, oltre che di più facile rilievo anamnestico, di alcuni dei fattori associati al dolore elencati tra i criteri diagnostici formulati dalla IHS, come la ptosi palpebrale, la miosi e la sudorazione facciale omolaterali.

Una recentissima revisione della casistica di CG del Centro Cefalee di Parma ha dimostrato che la modificazione del punto C dei criteri diagnostici per la CG della classificazione IHS aggiungendo, come non possibile fattore associato al dolore, l'agitazione psicomotoria permette il recupero di alcuni casi sicuri di CG che, applicando rigidamente gli attuali criteri IHS, non avrebbero una diagnosi di CG certa.

Gian Camillo Manzoni

Considerazioni sul concetto di eterogeneità dell'emicrania

Giuseppe Nappi

Centro Universitario Cefalee e Disturbi Adattativi (UCADH), IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia; Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Roma "La Sapienza"

L'emicrania è una malattia a diffusione ubiquitaria, caratterizzata dalla comparsa ricorrente di fenomeni parossistici dolorosi e non dolorosi, e da un'ampia variabilità delle manifestazioni neurologiche. Dal punto di vista nosografico, si tratta quindi di una patologia cronica (emicrania "malattia") cui fanno da contraltare manifestazioni di tipo periodico (emicrania "attacco"). Le acquisizioni ottenute nel corso dell'ultimo decennio hanno consentito di raffigurare efficacemente l'emicrania come un "iceberg": di questa struttura, la "punta" è costituita dagli aspetti più immediatamente percepibili tanto al paziente che all'esaminatore, ovvero tutto quello che è clinicamente espresso, in primo luogo i segni e i sintomi dell'attacco; la porzione sommersa, invece, è ancora largamente sconosciuta nei suoi aspetti più intimi, ma certamente appare essere di dimensioni assai più ampie di quanto finora ritenuto. I fenomeni sottesi all'emicrania sembrano essere caratterizzati da una sempre maggiore complessità; da qui la definizione di *malattia complessa (complex disease)* per questa patologia, e di *complesso emicranico (migraine complex)* per l'insieme dei variabili aspetti che essa comprende.

La rigida limitazione nella diagnosi di emicrania, imposta a partire dal 1988 dai criteri dell'IHS che definiscono la forma in termini di "attacchi" in base alla presenza di alcune caratteristiche cliniche fondamentali (1), non deve infatti indurci a trascurare un aspetto fondamentale

che emerge dalla semplice osservazione dei pazienti (fenomenologia clinica) e cioè la molteplicità delle combinazioni con cui la malattia si manifesta nello stesso individuo, e, soprattutto, in individui diversi. Questa variabilità della espressione clinica dell'emicrania, o eterogeneità, va tenuta in sempre maggior considerazione non soltanto ai fini dell'approccio diagnostico e terapeutico, ma anche per consentire l'ampliamento delle nostre conoscenze in tema di meccanismi fisiopatologici.

L'eterogeneità emicranica fa da denominatore comune tanto agli *attacchi* con cui la malattia si manifesta, quanto alla *patologia in sé*.

Con riferimento ai primi, è osservazione comune che le manifestazioni acute dell'emicrania variano considerevolmente, ad esempio in relazione alla presenza o meno dell'aura, alle caratteristiche della stessa, alla maggiore o minore intensità degli attacchi, alla presenza o assenza di manifestazioni neurovegetative di accompagnamento, o, ancora, alla risposta ai farmaci sintomatici.

Analogamente, vanno riferite all'emicrania "malattia" differenze, talora anche sensibili, nell'età di esordio dei disturbi, nella frequenza con cui questi si manifestano, nella storia naturale della forma, nel pattern di risposta a vari test neurobiologici, nell'efficacia delle terapie farmacologiche e non farmacologiche, nell'associazione con altre malattie, e infine nel potenziale più o meno evolutivo e nell'outcome di malattia. Proprio l'eleva-

to grado di eterogeneità dell'emicrania (sia "attacco" che "malattia") spiega perché accanto a pazienti che conducono una vita pressochè normale esistono individui in stato di disabilità più o meno grave (2), che convivono, cioè, con limitazioni di tipo sociale, affettivo e occupazionale.

Nell'interpretazione del fenomeno dell'eterogeneità occorre considerare che mentre determinanti genetici sono certamente alla base di alcune delle forme cliniche, e verosimilmente di tutte, il concorso di fattori biologici di altra natura condiziona l'estrinsecazione del disordine sul piano clinico. Le recenti acquisizioni in tema di neurogenetica dell'emicrania hanno profondamente modificato l'approccio nei confronti di questa patologia, evidenziando i limiti dell'attuale sistema diagnostico e classificativo. Se infatti in base agli attuali criteri IHS un soggetto che abbia presentato fino a 4 attacchi di emicrania senza aura oppure 1 attacco di emicrania con aura non può ancora essere definito emicranico con ragionevole certezza, in un futuro non troppo lontano la diagnosi di emicrania potrebbe essere posta in un soggetto anche del tutto asintomatico, ma riconosciuto portatore di una determinata alterazione genetica.

La scoperta che alcune forme di emicrania riconoscono ben precise modificazioni del corredo genetico impongono una rivisitazione di alcuni concetti relativi alla fisiopatologia della malattia, originariamente mutuati dalla psicobiologia dei rapporti tra individuo ed ambiente. A questo proposito, è stato a lungo ritenuto valido il modello teorico elaborato all'inizio degli anni '80, all'interno del quale l'emicrania assume il significato di disordine risultante dall'incontro tra diversi fattori di malattia, alcuni intrinseci all'individuo (*trait* o *terreno* emi-

cranico) ed altri all'ambiente (*triggers* o fattori di precipitazione) (3). È interessante notare, a questo proposito, come fino a qualche anno fa, negli studi sull'emicrania, si sia teso a sottovalutare la componente genetica, dandola per scontata o comunque considerandola come una dimensione difficilmente esplorabile e mal definibile in termini quantitativi precisi. Ciò può essere attribuito sia alle difficoltà intrinseche della ricerca sull'uomo in questo settore, sia all'esigenza, propria soprattutto degli studiosi della fenomenologia emicranica (legati al metodo osservazionale), di attribuire maggior peso ai determinanti psicosociali (considerati come controllabili) rispetto ai fattori genetici (supposti come non modificabili). Oggi, grazie alla migliore caratterizzazione fenotipica dei pazienti consentita dall'introduzione dei nuovi criteri diagnostici, viene sempre più sottolineato il peso della genetica nello sviluppo della malattia. Vi sono tuttavia molti aspetti da chiarire: i fattori genetici, in primo luogo, non sono in grado di spiegare tutti i casi di emicrania, la quale resta in più del 50% dei casi una malattia sporadica. Vi è inoltre incertezza sulle modalità di trasmissione delle forme familiari, che potrebbero anch'esse essere assai diverse. L'emicrania emiplegica familiare, ad esempio, si trasmette come carattere autosomico dominante, e segue le leggi dell'eredità mendeliana classica; la presenza di determinanti genici sul cromosoma X potrebbe inoltre spiegare lo sproporzionato rapporto femmine / maschi all'interno della stessa famiglia (4). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, l'emicrania sembra presentarsi come carattere ereditario multifattoriale; pertanto, diversi geni o loci possono interagire con fattori intrinseci all'individuo (ad esempio, il *milieu* ormonale) e/o con fat-

tori esogeni (ad esempio, stressor psicosociali legati all'ambiente familiare o a quello lavorativo, modificazioni geoclimatiche, fattori alimentari), dando luogo a differenti forme cliniche di malattia. Il livello di complessità aumenta se si considera l'effetto di geni "modificatori", quello delle eventuali interazioni tra geni, e la preferenziale espressione delle proteine da questi codificati in una data cellula o in un dato organo. Tutti questi fenomeni, di concerto con determinanti ambientali, possono rappresentare il substrato molecolare della variabilità dell'espressione clinica dell'emicrania. In questo senso devono intendersi, ad esempio, il riscontro di elevate frequenze di associazione tra un polimorfismo NcoI nel gene per il recettore DRD2 della dopamina nell'emicrania con aura (5), oppure i proposti, ma non dimostrati, polimorfismi a carico degli enzimi NOS3 ed ACE (6-7). Analogamente, la preferenziale espressione dei trascritti di classe A della subunità di canali del calcio voltaggio-dipendenti P/Q a livello cerebellare (cellule granulari e cellule di Purkinje), recentemente osservata (8), può spiegare l'elevata frequenza di manifestazioni cerebellari in alcuni pazienti con emicrania emiplegica familiare. L'emicrania può essere pertanto annoverata tra le malattie poligeniche, identificate nel corso degli ultimi anni. Un esempio analogo può essere quello della sindrome X, ovvero l'associazione di ipertensione arteriosa, diabete mellito non insulino-dipendente, obesità e dislipidemia: questa forma è stata attribuita a fattori genetici ed acquisiti in pari misura, anche se altri autori ritengono che il peso della genetica vada ridimensionato, e sia invece da valorizzare il ruolo dell'esposizione ambientale (9). Un altro aspetto dell'eterogeneità dell'emicrania, strettamente inerente al tema

dei determinanti genetici, si riferisce alla sua significativa associazione con altri disturbi neurologici (epilessia, atassia episodica, ischemia cerebrale, malattie mitocondriali), psichiatrici (disturbi affettivi, disturbi di personalità) e cardiovascolari (ipertensione arteriosa, valvulopatie) (10-11). Tale associazione non casuale di due o più malattie, o comorbidità, può risultare da mutazioni diverse a carico dello stesso gene (patologia allelica) o da mutazioni in geni localizzati in segmenti vicini del medesimo cromosoma.

Se i modelli speculativi di emicrania in epoca pre-genetica definivano come "equivalenti emicranici" le aree di sovrapposizione tra l'emicrania (forme ad attacchi) e le manifestazioni accessuali cerebrovascolari (TIA), e come "equivalenti depressivi" quelle tra emicrania (forme continue) e disturbi dell'umore (3), appare oggi più corretto esprimersi in termini di comuni meccanismi neurobiologici che caratterizzano la piena espressione del fenotipo clinico. Tali meccanismi sono di volta in volta riconducibili ad una alterazione del metabolismo ossidativo cerebrale in aree cortico-sottocorticali, o ad un'anomala eccitabilità neuronale legata a modificazioni dei canali di membrana, o ancora a modificazioni funzionali a carico delle componenti recettoriali. L'interazione di questi fenomeni con fattori intrinseci all'individuo (quali sesso, età, reattività neuroendocrina) o di natura ambientale (fattori occupazionali, modificazioni geoclimatiche, stile di vita) dà luogo a uno spettro o continuum di manifestazioni, di cui quelle dolorose e neurovegetative (tipiche dell'attacco emicranico) sono solo un aspetto. Non è sorprendente, in quest'ottica, che manifestazioni accessuali di altra natura del sistema nervoso centrale, come in primo luogo l'epilessia,

siano state associate all'emicrania, anche se non mancano segnalazioni di segno opposto in letteratura (12). Per alcune delle malattie con manifestazioni episodiche associate a modificazioni funzionali dei canali neuronali (canalopatie) è stata inoltre segnalata un'associazione significativa con l'emicrania (13). Queste forme sono caratterizzate da un'eccessiva depolarizzazione delle membrane cellulari con alterazioni variabili della conduttanza dei canali ionici, e quindi da modificazioni dell'equilibrio tra fenomeni eccitatori ed inibitori ad occorrenza tipicamente episodica. Al momento, tuttavia, non è possibile affermare se tutte le forme di emicrania possano essere iscritte al capitolo delle canalopatie (14).

Un ultimo aspetto dell'eterogeneità emicranica su cui incentrare l'attenzione della ricerca concerne infine il fenomeno per cui l'espressione fenotipica della comorbidità può variare nel tempo. Il significato di questa "eterocronia fenotipica" scaturisce dal semplice esame della storia naturale dell'emicrania: in alcuni pazienti le manifestazioni fenotipiche restano immutate negli anni; in altri, invece, il quadro clinico può arricchirsi, includendo, ad esempio, anche l'ipertensione arteriosa (di per se stessa fattore di rischio per accidenti cerebrovascolari) e/o disturbi d'ansia e dell'umore. D'altra parte, è noto che l'associazione con ipertensione e/o disturbi dell'umore può facilitare la modificazione dello stesso pattern emicranico, conducendo a forme di cefalea cronica quotidiana ("emicrania trasformata") (15). I rapporti di causa-effetto tra l'emicrania e le patologie ad essa associate restano ancora piuttosto oscuri (16); anche se i fattori che condizionano la variabilità di evoluzione del quadro clinico nel tempo non sono noti, è verosimile che l'età di per sé

ed il sesso siano tra quelli principali: ne è un esempio l'osservazione che il rischio di accidenti cerebrovascolari nell'emicrania è aumentato nelle donne nella fascia di età inferiore ai 35-40 anni (17), mentre l'associazione di emicrania e disturbi dell'umore tende a divenire sempre più stretta con l'aumento dell'età (11).

Alla luce di quanto esposto, appare sempre più evidente che l'approccio clinico-descrittivo al paziente, così come richiesto dagli attuali criteri diagnostici, consente una comprensione solo parziale della malattia emicranica, che è condizione più complessa ed eterogenea di quanto ritenuto in passato (18). Ad un estremo di un ampio continuum si possono collocare casi con predisposizione familiare all'emicrania, o comunque portatori di una "vulnerabilità" geneticamente determinata, ma ancora del tutto asintomatici; all'estremo opposto vi sono invece casi di emicrania pienamente espressa dal punto di vista fenotipico, e associata alle manifestazioni cliniche di patologie comorbide.

I tentativi di riscrivere la nosografia emicranica ovviando ai limiti imposti dagli strumenti tassonomici attualmente disponibili (argomento di grande attualità) e di individuare strategie terapeutiche sintomatiche e profilattiche più mirate non potranno che giovare di questo approccio nuovo, che considera essenziale lo studio dei fattori di interazione genotipo-ambiente.

Bibliografia

1. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl.7):1-96.
2. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and

- attack frequency and duration. *Neurology* 1994; 44 (suppl. 4): 24-39.
3. Nappi G, Savoldi F. Headache. Diagnostic system and taxonomic criteria. London/Paris: John Libbey 1985.
 4. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998;7(3):459-463.
 5. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2). *Neurology* 1997;49:201-206.
 6. Paterna S, Di Pasquale P, Cottone C et al. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is there a correlation? Preliminary findings. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11(4):603-604.
 7. Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997;49(2):614-617.
 8. Carrera P, Piatti M, Stenirri S et al. Genetic heterogeneity in Italian families with familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1999;53:26-32.
 9. Neel JV, Julius S, Weder A, Yamada M, Kardia SLR, Haviland MB. Syndrome X: is it for real? *Genetic Epidemiology* 1998;15:19-32.
 10. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994;44(7):S33-S36.
 11. Breslau N, Kilcoat HD, Andreski P. Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 1996;47:663-667.
 12. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996;47:918-924.
 13. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997;6(11):1973-1978.
 14. Ptacek LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998;11:217-226.
 15. Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. *Neurol Clin* 1997;15(1):167-186.
 16. Lipton RB. Comorbidity in migraine - causes and effects. *Cephalalgia* 1998;18 (suppl. 22):8-14.
 17. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996;347:1503-1506.
 18. Nappi G, Costa A, Tassorelli C, Santorelli FM. Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions. *Funct Neurol* 2000;15:87-93.
-
- Corrispondenza:* prof. G. Nappi, "Istituto Neurologico C. Mondino", Via Palestro, 3 - 27100 Pavia, Italy
e mail: giuseppe.nappi@mondino.it
-

NEURO+MED

I.R.C.C.S.

Istituto Neurologico Mediterraneo

Convegno

**BASI BIOLOGICHE
DELL'EMICRANIA
Update 2000**

5 ottobre 2000

SALA CONFERENZE
ISTITUTO NEUROMED
PARCO TECNOLOGICO
POZZILLI
(Località Camerelle)

*Atti a cura di
F. Pierelli, M.G. Buzzi*

Presentazione

Nell'ambito dei seminari monotematici organizzati periodicamente presso l'IRCCS NEUROMED (Pozzilli-IS) abbiamo inteso, in questa occasione, focalizzare l'attenzione sulle basi biologiche che sottendono il "terreno" e l'attacco emicranico. Per quanto concerne il primo aspetto, nel corso degli ultimi anni si sono registrate nuove acquisizioni non solo nei settori "classici" della biochimica (sistema dopaminergico, serotoninergico, etc) ma anche e, soprattutto, nel campo della neurogenetica e, in particolare, nello studio delle correlazioni tra dati neurofisiologici e molecolari. Per quanto concerne invece la fisiopatologia dell'attacco emicranico l'insieme dei dati sperimentali nell'animale e nell'uomo ha consolidato l'importanza dell'attivazione dei sistemi neurovascolari periferici, dei fattori endoteliali e dell'ossido nitrico, unitamente a meccanismi centrali.

Lo sviluppo di queste ricerche ha giocato un ruolo fondamentale nella sintesi delle nuove molecole ad attività antiemicranica (triptani) e nella comprensione dei loro meccanismi d'azione centrali e periferici.

*Francesco Pierelli
M. Gabriella Buzzi*

Attivazione dei sistemi neurovascolari periferici nell'animale di laboratorio

Activation of peripheral neurovascular systems in the animal

M. Gabriella Buzzi

IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

Parole chiave: neuropeptidi, ratto, sistema trigemino-vascolare, sumatriptan

Key words: neuropeptides, rat, sumatriptan, trigeminovascular system

Modelli sperimentali su animali di laboratorio sviluppati negli ultimi decenni hanno permesso di ottenere progressi notevoli riguardo alle conoscen-

n. trigemino, consiste nella attivazione di fibre C mediante stimolo chimico (somministrazione sistemica di capsaicina, sostanza in grado di depolarizza-

Tabella 1 - Modelli animali di dolore cefalico

<i>Complessi</i> <i>(riproducono la patologia)</i>	Infiemmazione neurogena ESA sperimentale Stimolazione perivascolare Stimolazione durale
<i>Componenti singole</i>	Sistema nocicettivo Meccanismi infiammatori Reazioni vascolari
<i>Semplici</i>	Vasi isolati Colture cellulari Recettori

ze di almeno alcuni dei possibili meccanismi fisiopatologici dell'emicrania. Possibili modelli animali di dolore cefalico sono riassunti in tabella 1.

Infiemmazione neurogena

Il modello della infiammazione neurogena (IN) indotta nell'animale di laboratorio nei tessuti di innervazione del

re fibre sensitive) o elettrico (stimolazione elettrica del ganglio trigeminale unilaterale, SEG-TU) nel ratto (1).

La depolarizzazione delle fibre C produce stravasamento di proteine plasmatiche (edema) mediato da neuropeptidi vasoattivi (CGRP, SP, NKA) liberati dalle vescicole sinaptiche dei terminali nervosi innervanti i vasi. Tale edema viene misurato mediante somministrazione

ne di albumina marcata con iodio radioattivo. Il confronto tra la quantità di radioattività nei tessuti innervati dal n. trigemino (dura madre, congiuntiva, palpebra, lingua) prelevati da animali sottoposti a somministrazione di capsaicina per via sistemica e ratti non trattati, oppure tra tessuti prelevati dal lato omolaterale alla stimolazione elettrica e il lato opposto (nei ratti sottoposti a SEG TU) (1) dimostra incrementi del 80-90% nella dura madre e fino a 900% nei tessuti extracranici (2).

Durante SEG TU si verifica un significativo aumento di GCRP nel sangue refluo cefalico prelevato dal seno sagittale superiore (SSS). Tale aumento è evidente già al primo minuto di stimolazione. I livelli di CGRP tendono a decrescere quando la stimolazione è ancora in corso, forse per depauperamento di peptide dai terminali nervosi attivati (3). L'osservazione al microscopio elettronico e a scansione dimostra che anche le mast-cellule partecipano alla IN presentandosi attivate e degranulate nei campioni di dura madre prelevati nel lato omolaterale alla SEG TU (4). La applicazione di tale modello ha consentito di studiare alcuni meccanismi che contribuiscono alla azione antiemcranica di farmaci utilizzati nel trattamento dell'attacco, particolarmente sumatriptan e diidroergotamina (DHE). Sumatriptan, agonista selettivo per i recettori 5-HT_{1B/D}, inibisce la IN nella dura madre di ratto indotta da SEG TU e da somministrazione sistemica di capsaicina (2). Poiché il farmaco non attraversa la BEE a dosi terapeutiche è pensabile che la sua azione si espliciti con meccanismo puramente periferico sui recettori localizzati sui terminali nervosi trigeminali (5-6). Sumatriptan e DHE (ergot derivato di antico uso nel trattamento dell'attacco emicranico ed anch'esso dotato di attività agonista sugli stessi recettori 5-HT_{1B/D}) riduco-

no l'aumento di CGRP nel SSS durante SEG TU, così come l'attivazione e degranolazione di mast cellule durali nel ratto (3,7).

Tale ultima osservazione sembra correlare con l'osservazione clinica che i livelli di CGRP aumentano nel sangue venoso giugulare in corso di attacco emicranico e decrescono dopo somministrazione di sumatriptan (8), sebbene tale diminuzione potrebbe non dipendere comunque dall'effetto del farmaco, ma piuttosto verificarsi spontaneamente come avviene nell'animale di laboratorio quando la SEG TU ancora è in corso. Il meccanismo di azione proposto per il sumatriptan, ovvero la inibizione di recettori 5-HT_{1B/D} periferici, non sembra essere l'unico coinvolto nella attività antiemcranica di triptani cosiddetti di seconda generazione (ovvero dotati di attività sia centrale che periferica). Ad esempio, avitriptan, agonista per i recettori 5-HT_{1B/1D}, poco potente come inibitore della IN possiede una notevole attività antiemcranica, mentre CP122,288 agonista per i recettori 5-HT_{1B/1D} ed estremamente potente come inibitore della IN (9), non è efficace nel trattamento dell'attacco emicranico. È possibile che meccanismi recettoriali diversi dai 5-HT_{1B/1D} siano implicati nella IN. In tabella 2 è riportata la localizzazione di recettori coinvolti verosimilmente nei meccanismi fisiopatologici dell'attacco emicranico.

Altri modelli di stimolazione di strutture algogene cefaliche

La stimolazione del SSS (struttura innervata da fibre trigeminali) attiva neuroni del Nucleo Caudale del Trigemino (NCT). Il pretrattamento con DHE o con 5HT inibisce tale attivazione, mentre la applicazione dell'antagonista dei recettori 5-HT_{1B/1D}

Tabella 2

mRNA recettori 5-HT_{1B}: neuroni del ganglio trigeminale di ratto

5-HT_{1D}: neuroni sensitivi trigeminali (ivi comprese le proiezioni alle aa. durali e al tronco)

5-HT_{1D}: (limitatamente ad aree associate con il sistema trigeminale sensitivo): tronco

5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}: ganglio trigeminale

5-HT_{1B}: arterie dura madre

GR127935 blocca l'inibizione serotonergica (10). La applicazione iontoforetica di zolmitriptan (triptano di seconda generazione) inibisce la attivita' di neuroni di secondo ordine nel NCT suggerendo un possibile meccanismo di azione per tale farmaco (11).

Il CP122,288, potente inibitore della IN a basse dosi, privo di effetto vascostrittore (mediato da recettori 5HT_{1B}/1D vascolari) ed inefficace sul dolore emicranico, non modifica la espressione di oncogeni precoci (fos), mentre eletriptan, farmaco efficace nel trattamento del dolore emicranico, è in grado di inibirla (12).

La emorragia subaracnoidea sperimentale, ottenuta mediante inoculazione di sangue autologo nello spazio subaracnoideo, rappresenta uno stimolo irritativo di fibre trigeminali ed induce aumento di espressione di c-fos nei neuroni del NCT (13). Tale aumento viene inibito farmacologicamente dal pretrattamento con CP 93,129 o sumatriptan o DHE (14).

Aumento di espressione di c-fos nel NCT puo' essere indotto attraverso meccanismi trigemino-vascolari anche mediante elicitazione di spreading depression corticale (SD) con stimolo chimico (15). La SD indotta con stimolo meccanico non sembra modificare la attivita' dei neuroni midollari C2 nel gatto. L'aumento di c-fos non si osserva neanche quando viene stimolato il SSS a

due ore dalla elicitazione di SD (16).

L'osservazione che la stimolazione unilaterale del n. grande occipitale nel gatto aumenta il metabolismo (misurato con deossiglucosio) nella porzione caudale del tronco e in C1-C2 (17). Potrebbe essere di rilevanza clinica per la correlazione con la localizzazione del dolore emicranico, se si considerano le connessioni anatomiche tra NCT e l'origine midollare delle fibre C2.

In sintesi, modelli sperimentali di attivazione di sistemi neurovascolari e strutture algogene cefaliche permettono di suggerire alcune possibili fasi dell'attacco emicranico e meccanismi di azione di farmaci antiemicranici dell'attacco. In realtà il profilo farmacologico dei triptani oggi noti, non consente di comprendere in maniera definitiva la sede di azione necessaria alla efficacia dei farmaci stessi.

Bibliografia

1. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987;7:4129-36.
2. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR 43175), specifically blocks plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990;99:202-6.
3. Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H III, Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigemi-

- nal ganglion. *Neuropharmacology* 1991;30:1193-200.
4. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991;44:97-112.
 5. Buzzi MG, Moskowitz MA. Evidence for 5-HT_{1B/D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia* 1991;11:165-8.
 6. Buzzi MG, Moskowitz MA, Peroutka SJ, Buyn B (1991). Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Br J Pharmacol* 1991;103:1421-8
 7. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res* 1992; 583: 137-49.
 8. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
 9. Lee WS, Moskowitz MA. Conformationally restricted sumatriptan analogues, CP-122,288 and CP-122,638 exhibit enhanced potency against neurogenic inflammation in dura mater. *Brain Res* 1993;626:303-305.
 10. Goadsby PJ, Hoskin KL. Serotonin inhibits nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5HT_{1B/1D} receptor: a central action in migraine? *Ann Neurol* 1998;43:711-718.
 11. Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)_{1B/1D} agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 1997;120:2171-2177.
 12. Goadsby PJ, Hoskin KL. Differential effects of low dose CP122,288 and eletriptan on fos expression due to stimulation of the superior sagittal sinus in cat. *Pain* 1999;82:15-22.
 13. Nozaki K, Boccalini P, Moskowitz MA. Expression of c-fos-like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. *Neuroscience* 1992;49:669-680.
 14. Moskowitz MA, MacFarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rew* 1993;5:159-177.
 15. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-1177.
 16. Lambert GA, Michalick J, Storer RJ, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. *Cephalalgia* 1999;19:631-638.
 17. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain* 1997;73:23-28.

Corrispondenza: dr.ssa M. Gabriella Buzzi, IRCCS Neuromed, via Atinense 18 - 86077 Pozzilli (IS), Italy
E-mail: buzzi@neuromed.it

Attivazione del sistema nervoso centrale con donatori di ossido nitrico nell'animale di laboratorio: meccanismi e mediatori **Activation of the central nervous system with NO donors in the animal: mechanisms and mediators**

C. Tassorelli*, A. Costa*, G. Nappi*****

**Laboratorio di Neurofisiopatologia dei Sistemi Integrativi Autonomici, Centro Ricerche Mondino-Maugeri, Università di Pavia, S. Martino Siccomario (Pv)*

***IRCCS Fondazione S. Maugeri, Centro Medico di Montescano (Pv)*

****Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Roma "La Sapienza"*

Parole chiave: cefalea indotta da ossido nitrico, donatori di ossido nitrico, modelli animali, sistema trigeminovascolare

Key words: experimental animal model, NO donors, NO-induced headache, trigeminovascular system

La dimostrazione che i nitrovasodilatatori agiscono come pro-farmaci, liberando ossido nitrico (NO) una volta penetrati nell'organismo umano, ha favorito il rifiorire dell'interesse scientifico per questa classe di prodotti utilizzati da decenni in campo cardiovascolare (1-2). La continua espansione delle conoscenze in merito alle varie funzioni svolte dall'NO in diversi distretti del corpo umano, in particolare a livello del sistema nervoso centrale (3-6), lascia infatti intravedere una varietà di possibili funzioni biologiche per i nitrati, in aggiunta alla loro ben nota azione vasodilatatoria. Fra i vari nitrovasodilatatori disponibili sul mercato, la nitroglicerina è stata sottoposta ad uno studio intensivo nell'animale di laboratorio che ha permesso, nell'arco di alcuni anni, di evidenziarne un sicuro effetto centrale e di individuarne alcuni fra i possibili mediatori (7,11). L'interesse per la nitroglicerina si giustifica col fatto che era da tempo nota la sua capacità di indurre, con una latenza di alcune ore, attacchi di emicrania similspontanei in soggetti predisposti (12-

16), nonché la sua elevata liposolubilità, che le permette di concentrarsi a livello cerebrale dopo somministrazione sistemica (17).

I dati ottenuti sull'animale di laboratorio hanno dimostrato come questo nitrato organico induce l'attivazione marcata e protratta di neuroni disseminati in vari nuclei cerebrali che appartengono ai sistemi neurovegetativo, neuroendocrino, comportamentale e nocicettivo: nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, nucleo centrale dell'amigdala, grigio periacqueduttale, locus coeruleus, nucleo parabrachiale, nucleo trigeminale caudale, nucleo del tratto solitario ed area midollare ventrolaterale (7-8).

Tale effetto centrale sarebbe farmacospicifico: non si osserva, infatti, dopo somministrazione di altri donatori (sodio nitroprussiato) o precursori (l-arginina) di NO (Tassorelli et al., osservazioni personali). Mediante studi di colocalizzazione è stato possibile identificare i sistemi neurotrasmettitoriali verosimilmente coinvolti nell'attivazione neuronale indotta da nitroglicerina (9-10). Tali sistemi includono, oltre a

quello aminergico (adrenalina, noradrenalina e serotonina), vari sistemi neuropeptidergici (ossitocina, vasopressina e ormone corticotropo stimolante) e la stessa trasmissione NO-mediata.

L'utilizzo di sonde neurofarmacologiche ha inoltre permesso di appurare che l'attivazione neuronale indotta da nitroglicerina si realizza attraverso un duplice meccanismo d'azione diretto su un doppio target. L'ossido nitrico formatosi dalla nitroglicerina (esogeno) sarebbe infatti in grado di agire con un meccanismo diretto sia sui vasi cerebrali, sia sulle strutture neuronali sopraelencate. In aggiunta a questo, esisterebbe un meccanismo indiretto attraverso cui la nitroglicerina sembra interagire con lo stesso duplice target neuro-vascolare attraverso l'intervento di altri intermediari quali l'NO endogeno, l'enzima ciclo-ossigenasi ed il sistema trigeminovascolare (8).

Lo studio del profilo temporale delle modificazioni indotte dalla nitroglicerina - già presenti un'ora dopo la sua somministrazione, ma più evidenti in alcune aree a 4 ore di distanza (7) - suggerisce che il cosiddetto "effetto centrale" del farmaco potrebbe essere il risultato di un'iniziale azione diretta sui vasi, in grado di indurre ripercussioni sull'assetto neurotrasmettitoriale noradrenergico a livello sia periferico che centrale. A questa fase "preparatoria", farebbe seguito un momento neurovascolare o neuronale puro, caratterizzato da un calo dei livelli cerebrali di serotonina, dalla sintesi/liberazione di sostanze ad azione pro-nocicettiva e dall'intervento di altri fattori bioregolatori. Tutto ciò potrebbe determinare una condizione di iperalgesia che si traduce, nel ratto, in una marcata attivazione di strutture coinvolte nella nocicezione (7), e nel soggetto emicranico sfocia in una crisi di cefalea del tutto sovrapponibile a quella spontanea (14,16).

L'esperienza di altri gruppi di ricerca, nel corso dell'ultimo anno, ha confermato i dati ottenuti nel nostro laboratorio, fornendo al contempo nuove informazioni utili alla comprensione delle attività biologiche della nitroglicerina, quanto meno a livello del nucleo trigeminale caudale. Pardutz e collaboratori (18) hanno infatti dimostrato che la somministrazione del nitrato aumenta il numero di neuroni che contengono l'enzima per la sintesi endogena di NO a livello del nucleo trigeminale spinale del ratto, suggerendo che la nitroglicerina potrebbe attivare neuroni trigeminali di secondo ordine, probabilmente mediante un meccanismo eccitatorio pre-sinaptico.

Il gruppo di Lambert (19) ha dimostrato come effettivamente la somministrazione sistemica di nitroglicerina sia in grado di "accendere" i neuroni trigeminali di secondo ordine che trasportano impulsi a provenienza cranica, attraverso un meccanismo mediato dalla serotonina, come dimostra l'azione inibente dall'applicazione iontoforetica di un agonista selettivo dei recettori serotoninergici 5-HT_{1B/1D}. Reuter e collaboratori hanno poi dimostrato che la somministrazione del nitrato induce una up-regulation di geni ad azione pro-infiammatoria, con conseguente risposta flogistica dilazionata a livello della dura madre del ratto (20).

L'insieme di questi dati suggerisce in maniera sempre più convincente che lo studio degli effetti neuronali e vascolari dei donatori di ossido nitrico, e della nitroglicerina in particolare, può fornire una quantità rilevante di informazioni per una migliore comprensione della fisiopatologia degli attacchi emicranici, siano essi indotti da nitroglicerina che da trigger naturali.

Ricerche finanziate in parte dalla Fondazione IRCCS "C. Mondino" (fondi RC 1999-2000, MinSan)

Bibliografia

1. Ignarro LJ. Pharmacology of endothelium-derived nitric oxide and nitrovasodilators. *West J Med* 1991;154:51-62
2. Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and beta-adrenergic antagonists In: Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. New York:Raven Press 1990:764-783
3. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993;52: 127-136
4. Kitto KF, Haley JE, Wilcox GL. Involvement of nitric oxide in spinally-mediated hyperalgesia in the mouse. *Neurosci Lett* 1992;148:1-5
5. Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contribution to hyperalgesia. *PNAS* 1999;96:7687-7692.
6. Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci* 1998;18:7008-7014
7. Tassorelli C, Joseph SA. Systemic nitroglycerin induces Fos immunoreactivity in brainstem and forebrain structures of the rat. *Brain Res* 1995;682:167-178
8. Tassorelli C, Joseph SA, Buzzi MG, Nappi G. The effect on the central nervous system of nitroglycerin - Putative mechanisms and mediators. *Progr Neurobiol* 1999;57:607-624
9. Tassorelli C, Joseph SA. NADPH-diaphorase activity and Fos expression in brain nuclei following nitroglycerin administration. *Brain Res* 1995;695:37-44
10. Tassorelli C, Joseph SA. Systemic nitroglycerin activates peptidergic and catecholaminergic pathways in the rat brain. *Peptides* 1996;17:443-449
11. Tassorelli C, Joseph SA, Nappi G. Neurochemical mechanisms of nitroglycerin-induced neuronal activation in rat brain: a pharmacological investigation. *Neuropharmacology* 1997;10:1417-1424
12. Dalsgaard-Nielsen T. Migraine diagnostics with special references to pharmacological tests. *International Archives Allergy Immunology* 1955;7:312-322
13. Iversen IK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. *Pain* 1989; 38: 17-24
14. Sicuteri F, del Bene ED, Poggioni M, Bonnazzi A. Unmasking latent dynociception in healthy subjects. *Headache* 1987;27:180-185
15. Iversen HK, Olesen J. Nitroglycerin-induced headache is not dependent on histamine release: support for a direct nociceptive action of nitric oxide. *Cephalalgia* 1994;14:437-442
16. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;5:94-100
17. Torfgard K, Ahnler J. Tissue levels of glyceryl trinitrate and cGMP after in vivo administration in rat, and the effect of tolerance development. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:1257-1261
18. Pardutz A, Vecsei L, Schoenen J. Systemic nitroglycerin administration increases nitric oxide synthase-immunoreactive cells in rat spinal trigeminal nucleus: towards a better understanding of the possible role of nitric oxide in migraine. *Cephalalgia* 2000;20:281
19. Lambert GA, Boers PM, Hoskin K, Donaldson C, Zagami AS. The activation of trigeminovascular sensory neurons by glyceryl trinitrate is suppressed by eletriptan. *Cephalalgia* 2000;20:273
20. Reuter U, Jansen Olesen I, Sanchez del Rio M, Waeber C, Moskowitz MA. Nitroglycerin infusion induces nitric oxide synthase type II expression in rat dura mater. *Cephalalgia* 2000;20:281

Corrispondenza: dr.ssa C. Tassorelli, Istituto Neurologico C. Mondino, via Palestro 3 - 27100 Pavia, Italy
E mail: tassorel@tin.it

Fattori endoteliali ed emicrania *Endothelial factors in migraine*

Paola Sarchielli, Andrea Alberti, Virgilio Gallai

Centro Interuniversitario per lo Studio delle Cefalee e dei Disordini Neurotrasmettitoriali del Sistema Nervoso (Perugia, Roma, Sassari, Bari, Napoli, Firenze, Siena), Unità di Perugia

Parole chiave: emicrania, endotelina-1, endotelio, NO-sintasi, ossido nitrico
Key words: endothelin-1, endothelium, migraine, nitric oxide, NO-synthase

Sebbene sia stata enfatizzata, sulla base di dati sperimentali nell'animale e nell'uomo, una componente centrale nelle cefalee ritenute un tempo avere esclusivamente un'origine vascolare, portando alla definizione, da parte di alcuni Autori, delle stesse come cefalee "neuro-vascolari", non è mai stato posto in dubbio l'intervento dell'endotelio vascolare cerebrale nel loro determinismo e mantenimento (1).

L'endotelio vascolare cerebrale rappresenterebbe, da una parte, il target delle influenze neurali ed in particolare trigemino-vascolari nel corso di attacchi di emicrania e di cefalea a grappolo, dall'altra sarebbe esso stesso il punto di partenza di influenze che portano all'attivazione delle fibre nocicettive sensitive che si distribuiscono ai vasi cerebrali attraverso la produzione di fattori vasoattivi e potenzialmente algogeni. La conoscenza dell'intervento di questi fattori nel controllo del tono vascolare, nell'infiammazione neurogenica e nella mediazione degli effetti di alcuni pathway neurotrasmettitoriali ha aperto la strada allo sviluppo di modelli sperimentali di cefalea e allo studio di tali fattori e dei loro prodotti finali in pazienti con emicrania e cefalea a grappolo.

Fattori endoteliali e controllo del tono vascolare cerebrale

E' ben noto che l'interazione tra i due principali fattori endoteliali ossido nitrico ed endotelina, responsabili rispettivamente di vasodilatazione e vasocostrizione, rappresenta il meccanismo più importante che interviene nel controllo del tono vascolare cerebrale, del flusso cerebrale, della funzione della barriera emato-encefalica e del microcircolo, in condizioni fisiologiche e alla loro alterazione, in condizioni patologiche.

L'ossido nitrico è ritenuto il principale fattore di rilassamento endoteliale (EDRF) (2). Questo messaggero intra ed intercellulare, di emivita brevissima (5-15 secondi), è un radicale libero altamente reattivo che viene convertito rapidamente nei suoi metaboliti più stabili, nitriti e nitrati.

La NO-sintasi (NOS) endoteliale è l'enzima che catalizza la sintesi del NO dall'azoto del gruppo guanidinico dell'arginina (3). Essa, analogamente alla forma neurale, è di tipo costitutivo ed è calcio/calmodulina-dipendente. Gran parte degli effetti dell'ossido nitrico a livello endoteliale sono mediati dall'attivazione della guanilato-ciclastasi solu-

bile che induce un incremento della sintesi di cGMP e ha come conseguenza la regolazione dell'attività di numerose proteasi, canali ionici e fosfodiesterasi e la riduzione dei livelli di Ca^{2+} intracitosolico nella cellula target (4). La sintesi di NO da parte delle cellule endoteliali può essere potenziata da varie sostanze, alcune delle quali ad azione neurotrasmettitoriale, quali bradichinine, serotonina, acetilcolina, istamina, sostanza P e CGRP attraverso l'interazione con i rispettivi recettori (5). Tali sostanze sono state tutte chiamate in causa nella mediazione delle modificazioni vascolari e del dolore cefalico durante la crisi emicranica. L'endotelina 1, è una delle più potenti sostanze ad azione vasocostrittrice anche a livello dei vasi cerebrali (6). L'espressione del suo RNAm è influenzata da diversi fattori quali il transforming growth factor-beta, la vasopressina, sostanze prodotte dalle piastrine attivate, fattori della coagulazione, citochine, "shear stress" emodinamico ed ipossia, mentre la sua produzione è inibita dall'ossido nitrico di produzione endogena o somministrato per via esogena (donatori di NO) e dalle prostacicline (7). Siti di binding per l'endotelina 1 sono stati identificati nell'endotelio, nelle cellule muscolari lisce della parete dei vasi, inclusi quelli cerebrali, nonché nelle cellule nervose e gliali. Sono stati in particolare identificati due tipi di recettori, ET_A ed ET_B (8-9). I primi sono recettori rodopsina-simili la cui attivazione porta ad una serie di eventi intracellulari responsabili della vasocostrizione. I secondi sono recettori meno selettivi che mediano prevalentemente, ma non esclusivamente, una vasodilatazione, attraverso il rilascio di NO e forse di prostaciclina. Un effetto vasocostrittore è stato però dimostrato anche per i recettori ET_B presenti a livello della cellule muscolari li-

sce dei vasi (10). La risposta vasomotoria indotta dalle endoteline dipende quindi dal bilancio di attività dei recettori sopracitati. L' $ET-1$ si lega in particolare al recettore ET_A che, attraverso l'interazione con una G protein, attiva la fosfolipasi C determinando la produzione dei secondi messaggeri inositolo trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG). Attraverso l'interazione con i recettori ET_B presenti a livello endoteliale, l' $ET-1$ induce invece la produzione di NO il quale a sua volta esercita un meccanismo di feedback negativo sulla produzione di $ET-1$. Quest'azione si esplica attraverso l'inibizione dell'incremento di Ca^{2+} mediata dal pathway di trasduzione del segnale del NO rappresentato dal cGMP e attraverso modificazioni del citoscheletro, sempre ad opera del cGMP (11-12).

Ossido nitrico ed attivazione del sistema trigemino-vascolare

Dati clinici e sperimentali suggeriscono che fibre trigeminali che si distribuiscono alle grandi arterie della dura madre, ed in minor misura ai vasi ematici della pia madre e a quelli intracerebrali, come pure a strutture vascolari extracraniche sono coinvolte nella nocezione cefalica e nei meccanismi patogenetici dell'attacco emicranico. Riscontri sperimentali nell'animale supportano l'intervento del NO di origine endoteliale non solo nel mantenimento del tono basale dei vasi durali ma anche nell'incremento di flusso evocato elettricamente e mediato dal CGRP rilasciato dalle fibre afferenti trigeminali (13). Il sinergistico effetto del NO e del CGRP sul flusso è in parte dovuto alla facilitazione del rilascio di CGRP da parte del NO. Si ritiene che l'azione sinergistica del NO e del CGRP possa contribuire alla sensibilizzazione delle terminazioni afferenti sensitive

perivascolari contribuendo al mantenimento dell'attivazione del sistema trigemino-vascolare, ritenuta la via finale dell'attacco emicranico e di cefalea a grappolo.

Il ruolo fondamentale dell'ossido nitrico di origine endoteliale nelle modificazioni del flusso cerebrale basale ed evocato elettricamente è stato ulteriormente supportato dall'efficacia dell'inibitore non selettivo L-NMMA (che esplica la sua azione anche sulla forma endoteliale) e l'evidenza dell'inefficacia di inibitori selettivi per la forma inducibile della NOS, aminometiltiazina e della forma neurale, 7-nitroindazolo (14).

Se comunque le evidenze sopra riportate dimostrano una relazione tra produzione endoteliale di NO e rilascio di CGRP dal sistema trigemino-vascolare, non tutti i dati disponibili a riguardo sono concordi con tali osservazioni.

Alcune evidenze sperimentali hanno mostrato infatti che il potente effetto vasodilatatore del CGRP è endotelio-indipendente e non necessariamente si esplica attraverso la generazione di NO (15-16). L'effetto di questo peptide vasoattivo di origine trigeminale sembra essere indotto prevalentemente dall'iperpolarizzazione delle cellule endoteliali seguita dall'attivazione dei canali del potassio attivati dal calcio (BKCa) e dei canali del potassio sensibili all'ATP (K_{ATP}) (17). In ulteriori modelli sperimentali, l'attivazione di questi canali appare, invece, coinvolgere anche se indirettamente, la produzione di NO da parte dell'endotelio (18). Vi sono, tuttavia, ulteriori rilievi che suggeriscono che la vasodilatazione indotta dal CGRP e dalla sostanza P, almeno nelle arterie piali di ratto, è abrogata dal danno endoteliale, supportando il ruolo del NO come mediatore finale dell'effetto vasodilatatorio di questi peptidi di origine trigemino-vascolare (19).

Di contro, dati recenti mostrano che il NO, rilasciato dalla nitroglicerina applicata sulla superficie piale, stimola il rilascio di CGRP dalle terminazioni trigeminali, suggerendo che l'incremento di CGRP durante l'attacco possa essere secondario alla formazione di NO (20). Non sono disponibili informazioni relativamente alla neurokinina A che sembra invece interagire direttamente con i recettori NK₂ nel mediare la propria azione vasodilatatoria.

Evidenze a favore di un coinvolgimento del NO e dell'ET-1 nella infiammazione neurogenica

Risale al 1992 l'evidenza di modificazioni endoteliali in seguito all'induzione dell'infiammazione neurogenica nell'animale, quale modello sperimentale di attivazione trigemino-vascolare nell'emicrania (21). La stimolazione elettrica del seno sagittale superiore induceva modificazioni morfologiche della parete vasale, consistenti nell'accumulo, a livello delle cellule endoteliali, di numerose vescicole pinocitiche dal lato luminale e basale a supporto di un aumentato trasporto di proteine plasmatiche e nel deposito di materiale amorfo a livello subendoteliale che suggerisce uno stravasamento proteico e la formazione di edema, anche in presenza di un'integrità delle giunzioni strette.

Le piastrine, dal lato luminale, si presentavano adese all'endotelio e degranulate, mentre le mastcellule mostravano la scomparsa dei loro filopodi e l'aspetto elettronegativo dei granuli ad evidenziare un rilascio del loro contenuto nello spazio extracellulare.

Studi più recenti hanno permesso di rilevare il coinvolgimento del NO nell'induzione e nella modulazione dell'infiammazione neurogenica. Se alcune ricerche hanno messo in evidenza il

suo intervento nella vasodilatazione e nell'aumento di flusso, altre evidenze sperimentali hanno dimostrato la sua importanza nella formazione dell'edema ma non nella vasodilatazione attribuendo, ancora una volta, un ruolo prioritario al peptide di origine trigemino-vascolare CGRP (13). E' stato dimostrato che anche l'ET-1, attraverso una stimolazione selettiva dei recettori ET-B, può indurre stravaso plasmatico ed infiammazione neurogenica nella dura madre di ratto. Tale effetto è bloccato dall'agonista non selettivo dei recettori dell'ET-1, bosentan (22). Sebbene tale antagonista misto sia in grado di inibire l'infiammazione neurogenica, esso non si è però dimostrato efficace nel bloccare l'attacco in pazienti emicranici (23).

Ossido nitrico di produzione endoteliale e modelli sperimentali di cefalea

Olesen et al. hanno identificato nell'ossido nitrico una molecola chiave nella patogenesi dell'emicrania suggerendo che l'attivazione del suo pathway, a livello endoteliale ma non esclusivamente endoteliale, rappresenti un meccanismo comune coinvolto nella cefalee sperimentali, sia quella indotta da nitroglicerina (NG) o da 5 isosorbide-mononitrato che quella indotta dalla somministrazione di istamina, reserpina, m-cloro-fenilpiperazina (24-25).

La NG di per sé agisce liberando NO. La cefalea indotta da NG nei soggetti normali ha una durata molto breve ed è perciò improbabile che sia causata da metaboliti diversi dal NO, poiché essi hanno una emivita più lunga (25). La componente più tardiva, spesso simil-emicranica, della cefalea indotta da NG potrebbe essere ascritta non solo alla produzione endoteliale di NO ma anche ad altri fattori quali prostanoidi ad azione vasoattiva ed algogena. Una

componente centrale e non quindi esclusivamente endoteliale, potrebbe essere inoltre coinvolta nella cefalea tardiva come suggerito dal modello animale di infusione di nitroglicerina. Il nitrato ad azione prolungata, 5-isosorbide mononitrato induce una cefalea ed una dilatazione arteriosa dose-dipendente ma i suoi metaboliti, al di fuori del NO, sono differenti da quelli della NG (26). La N-acetilcisteina, che potenzia gli effetti della NG, incrementando la formazione di NO, potenzia la risposta della cefalea alla NG e prolunga la dilatazione arteriosa indotta dalla NG (27). Anche l'istamina sembra determinare cefalea attraverso l'induzione della produzione di NO a livello endoteliale. Nei vasi ematici cerebrali umani, l'istamina stimola il recettore endoteliale H_1 che attiva la sintasi dell'ossido nitrico (NOS) (28-29). La reserpina determina una deplezione del contenuto di monoamine non solo dalle piastrine ma anche le terminazioni nervose presinaptiche. Tra le sostanze rilasciate è da ricordare la 5-HT. Anche la fenfluramina causa il rilascio di 5-HT. E' stato suggerito che il recettore 5-HT_{2B} giochi un ruolo cruciale nell'innescare degli attacchi emicranici (30). La risposta vascolare all'attivazione dei recettori 5-HT_{2C/2B} da parte della serotonina è primariamente una conseguenza del rilascio di NO. E' interessante ricordare che la mCPP è un diretto agonista del recettore 5-HT_{2C/2B} e può pertanto indurre una cefalea vascolare attraverso l'induzione della sintesi di NO (30). Rimane da determinare se questo effetto si espliciti esclusivamente a livello centrale o possa verificarsi anche a livello dell'endotelio dei vasi cerebrali.

Le prostaciline possono agire direttamente sui recettori della muscolatura liscia vascolare ma nei vasi ematici cerebrali, protetti dalla barriera emato-en-

cefalica, è più probabile che agiscano attraverso recettori endoteliali, contribuendo alla liberazione di NO (31).

ET1 ed NO nelle cefalee primarie

Nell'ambito dei fattori vasoattivi prodotti dall'endotelio, l'attenzione degli studiosi è stata rivolta in primis all' ET-1 quale fattore che media vasocostrizione, evento ipotizzato, almeno in passato, giocare un ruolo importante nelle prime fasi dell'attacco, almeno nell'emicrania con aura. Alle prime osservazioni di Färkkilä et al. (1992) (32) di un incremento dei livelli plasmatici di ET-1 ha fatto seguito la dimostrazione da parte dal nostro gruppo (33) di un incremento di questo peptide nel sangue periferico di pazienti emicranici con e senza aura anche diverse ore dall'inizio dell'attacco. Abbiamo ipotizzato che la persistenza di alti livelli periferici di ET-1 fosse la conseguenza dello shear stress emodinamico dovuto all'eccessiva vasodilatazione che potrebbe riconoscere alla base un'eccessiva produzione endoteliale di NO, mentre non è escluso che l'incremento dei livelli di questo peptide nelle prime fasi dell'attacco possa essere correlato ad una iniziale vasocostrizione. Da evidenze sperimentali non sembra che gli effetti vasocostrittivi dell'ET-1, almeno a livello delle arterie isolate di maiale, siano mediati dalla serotonina ed è interessante menzionare a questo riguardo il lavoro di Maassen VanDenBrink et al. (1997) (34) secondo i quali la risposta contrattile al sumatriptan da parte di arterie coronariche umane isolate appare essere mediata dal trombossano A₂ ma non dall'ET-1. A riconferma di ciò è il mancato riscontro, da parte degli stessi Autori, di un antagonismo dell'effetto vasocostrittivo del sumatriptan da parte di un inibitore non competitivo dei recettori per la ET. Se il modello sperimentale della cefa-

lea da nitroglicerina suggerisce nei soggetti emicranici una ipersensibilità al NO esogeno (fornito da donatori del radicale) è stata d'altra parte ipotizzata un' "up-regulation" del pathway L-arginina/NO e dell'espressione della NOS in particolare quella costitutiva nel paziente emicranico almeno nella fase critica (35).

L'unica ricerca condotta allo scopo di chiarire se l' "up-regulation" del pathway che genera ossido nitrico è geneticamente determinata, non ha però dimostrato alcuna associazione tra particolari polimorfismi della NOS e presenza di emicrania (36).

Una possibile spiegazione alla supersensibilità al NO nei pazienti emicranici potrebbe risiedere in un'anormale modulazione della produzione di NO da parte di fibre serotoninergiche che si distribuiscono ai vasi cerebrali. (37).

Se tale "up-regulation" si esprima solo a livello endoteliale o venga a realizzarsi anche a livello centrale è ancora oggi oggetto di controversia da parte degli studiosi della patologia cefalalgica. Le poche evidenze relative ai marker del sistema nitrossidergico in corso di emicrania hanno riguardato il sangue periferico dimostrando un incremento dei livelli dei metaboliti stabili del NO sia nel periodo intercritico che in quello critico in pazienti con emicrania e con cefalea a grappolo esaminato nella fase attiva, ma con un'ampia variabilità dei dati (38-39).

Il sangue venoso ottenuto dalla giugulare interna può maggiormente riflettere le variazioni neurotrasmettitoriali e biochimiche intracraniche, con particolare riguardo all'ossido nitrico. In un recente lavoro del nostro gruppo sono stati monitorati i livelli dei prodotti stabili del NO, i nitriti e del suo messaggero intracellulare cGMP nel sangue giugulare interno di soggetti affetti da

emicrania senza aura durante l'attacco unitamente a quelli di neuropeptidi vasoattivi di origine trigeminale, CGRP e NKA, e delle prostaglandine PGE₂ e PGI₂ e del loro mediatore intracellulare cAMP (40). E' emerso un incremento significativo dei livelli di NO, CGRP e NKA che raggiungevano un picco precocemente (alla 1a ora). Tale incremento persisteva, sebbene con valori inferiori, nelle ore successive. A questa aumentata produzione si accompagna un parallelo aumento dei livelli di cGMP. I livelli di PGE₂ e del metabolita stabile della PGI₂, 6 keto PGF₁, come pure quelli del cAMP, tendevano anch'essi ad incrementare ma con un picco più tardivo (a partire dalla 2^a ora), che veniva mantenuto nelle ore successive. Questi dati suggeriscono un'attivazione più precoce del pathway dell'ossido nitrico ed un aumento più tardivo della sintesi delle prostaglandine ad effetto algogeno e vasoattivo (di probabile origine endoteliale) che potrebbero intervenire nel mantenimento della fase algica.

L'individuazione di tali variazioni durante l'attacco emicranico non può permettere di discriminare al momento l'origine del NO rilevato nel sangue giugulare. E' comunque più facilmente ipotizzabile un'origine prettamente endoteliale, non potendo essere escluso un rilascio da fibre non colinergiche, non adrenergiche (NANC) o da fibre trigeminali, alcune delle quali NOS positive, che si distribuiscono ai vasi cerebrali (41).

Alcuni dati in vitro hanno suggerito una relazione stretta tra NOS-1 e COX nella stessa cellula endoteliale. La produzione di NO può contribuire ad attivare la PG sintasi endoteliale inducendo un'incrementata produzione di PGE₂ e PGI₂. Ciò potrebbe spiegare i riscontri da noi ottenuti nel sangue giugulare interno dei pazienti emicranici esaminati (42).

Non si può al momento speculare sul tipo di COX prioritariamente attivata a livello dell'endotelio dei vasi cerebrali come conseguenza dell'incrementata sintesi di NO.

Il potenziale intervento delle COX è supportata dal riscontro di un incremento più tardivo i livelli di cAMP che segue parallelamente l'incrementata produzione di PGE₂ e PGI₂. Attraverso l'attivazione dei pathway coinvolti nella produzione dei messaggeri intracellulari, cGMP e cAMP, (il primo precocemente, il secondo più tardivamente) il NO e le prostaglandine PGE₂ e PGI₂ potrebbero contribuire al decremento del tono vascolare dei vasi cerebrali di ampio calibro, all'induzione delle modificazioni del flusso cerebrale e alla mediazione del dolore cefalico durante l'attacco emicranico. Al momento, la letteratura è divisa rispetto alla possibilità che il NO attivi o inibisca la produzione di PG. Un recente studio a riguardo è stato volto ad indagare se le osservazioni conflittuali ottenute fino ad oggi siano dovute ad effetti divergenti del NO sulle isoforme della ciclo-ossigenasi (43).

In questo studio il NO sembra stimolare fortemente il rilascio di PGE₂ in cellule che mancano della COX-2, attivando l'isoenzima della COX-1. In contrasto il NO sembra inibire la produzione di PGE₂ che deriva dall'attività della COX-2 in cellule stimulate con LPS, supportando l'ipotesi che il complesso 'cross-talking' NOS/COX dipenda dall'ambiente locale in cui i prodotti pleiotropici di questi enzimi vengono ad essere prodotti.

Allo scopo di chiarire il reale coinvolgimento delle due isoforme della COX nelle crisi emicraniche potrà essere di notevole ausilio l'utilizzo di inibitori selettivi della COX, in particolare gli inibitori selettivi della COX-2.

Bibliografia

1. Goadsby PJ. Advances in the pharmacotherapy of migraine. How knowledge of pathophysiology is guiding drug development. *Drugs* 1999; 2 (6): 361-74.
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
3. Mayer B. Regulation of nitric oxide synthase and soluble guanydil cyclase. *Cell Biochem Funct* 1994;12:167-77.
4. Schmidt HHW, Lohmann WU. The nitric oxide and cGMP signal transduction system†: regulation and mechanism of action. *Biochem Biophys Acta* 1993;1178: 153-75.
5. Lee TJ. Nitric oxide in the cerebral vascular function. *J Biomed Sci* 2000;7 (1):16-26.
6. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictive peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
7. Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L. Endothelins: a role in cerebrovascular disease? *Cephalalgia* 1994;14:259-65.
8. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:730-32.
9. Takurai T, Yagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, et al. Cloning of a cDNA encoding non-isopeptide selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990;348: 730-2.
10. Karne S, Jayawickreme CH, Lenner MR. Cloning and characterization of an endothelin-3 receptor (ET_C receptor) from *Xenopus laevis* dermal melanophores. *J Biol Chem* 1993;268:19126-33.
11. Chen Ye, McCarron RM, Bembry J, Ruetzler C, Azzan N, Lenz FA, Spatz M. Nitric oxide modulates endothelin 1-induced Ca²⁺ mobilization and cytoskeletal F-actin filaments in human cerebrovascular endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 133-9.
12. Sporbert A, Mertsch K, Smolenski A, Haseloff RF, Scnfelder G, Pail M, Ruth P, Walter U, Blasig IE. Phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein: consequence of nitric oxide and cGMP-mediated transduction in brain capillary endothelial cells and astrocytes. *Molec Brain Res* 1999;67:258-66.
13. Messlinger K, Suzuki A, Pawlak M, Zehnter A, Schmidt RF. Involvement of nitric oxide in the modulation of dural arterial blood flow in the rat. *Br J Pharmacol* 2000;129 (7): 1397-404.
14. Kajekar R, Moore PK, Brain SD. Essential role of nitric oxide in neurogenic inflammation. *Circ Res* 1995; 76: 441-7.
15. Baskaya MK, Duzuki Y, Anzai M, Seki Y, Saito K, Takayasu M, et al. Adrenomedullin, calcitonin gene related peptide, and amylin on cerebral circulation in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:827-34.
16. Brian JE jr., Faraci FM, Heistad DD. Recent insights into regulation of cerebral circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 449-57.
17. Holland M, Langton PD, Standeh NB, Boyle JP. Effects of BK Ca channel activator, NS1619, on rat cerebral artery smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1996;153:5-12.
18. Hoang LM, Mathers DA. Internally applied endotoxin and the activation of BK channels in cerebral artery smooth muscle via a nitric oxide-like pathway. *Br J Pharmacol* 1998;153:5-12
19. Jorgensen L, Jansen Olesen I. Innervation of the human middle meningeal artery: immunohistochemistry, ultrastructure, and role of endothelium for motility. *Peptides* 1998;19 (7):1213-25.
20. Rosenblum WI, Shimizu T, Nelson GH. Endothelium-dependent effect of substance P and calcitonin gene - related peptide on mouse pial arterioles. *Stroke* 1993;24: 1043-8.
21. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA. 5-hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headache block mast cell, endothelial and platelet activation within the dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res* 1992;583:137-49.
22. Brandli P, Loeffler B, Brey V, Osterwalder R, Maire J, Clozel M. Role of endothelin mediating neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Pain* 1996;64 (2):315-22.
23. May A, Gijssman H, Wallnofer A, Jones R, Diener H, Ferrari M. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain* 1996;67 (2-3):375-8.
24. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:99-100.
25. Olesen J, Thomsen LL, Iversen HK. Nitric

- oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *TIPS* 1994; 15: 149-53.
26. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide theory of migraine. *Neuroscience* 1998;5:28-33.
 27. Iversen HK. N-Acetyl cysteine enhances nitroglycerin-induced headache and arterial responses. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52: 125-33.
 28. Krabbe A, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanism. *Pain* 1980;8:253-9.
 29. Lassen I.H, Thomsen LL, Olesen J. Histamine induces migraine via the H₁-receptor. Support for the NO-hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1994;6:1475-9.
 30. Olesen J, Lassen LH. Experimental headache induced by histamine, metachlorophenylpiperazine, and reserpine. In: Olesen J, Moskowitz MA, eds, *Experimental Headache Models*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995: 259-66.
 31. Olesen J, Moskowitz MA, eds. *Experimental Headache Models*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995.
 32. Farkkila M, Palo J, Saijonmaa O, Fyhrquist F. Raised plasma endothelin during acute migraine attack. *Cephalalgia* 1992;12:383-4.
 33. Gallai V, Sarchielli C, Firenze C et al. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994;89:47-55.
 34. Maassen VanDenBrink A, Bax WA, Ferrari MD, Zijlstra FJ, Bos E. Augmented contraction of the human isolated coronary artery by sumatriptan: a possible role for endogenous thromboxane. *Br J Pharmacol* 1996; 119 (5):855-62.
 35. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity. A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993;15:94-100.
 36. Griffith LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997; 49:614-7.
 37. Srikiatkachorn A, Anuntasethakul T, Maneesri S, PhansuwanPujito P, Patumraj S, Kasantikul V. Hyposerotonin-induced nitric oxide supersensitivity in the cerebral microcirculation. *Headache* 2000; 40 (4): 267-75.
 38. Sarchielli P, Alberti A, Gallai B. Meccanismi nitrossidergici periferici. *Atti del Corso di aggiornamento Nazionale organizzato dalla Società Italiana per lo Studio delle Cefalee*. Caserta 6-9 Dicembre 1998; 198: 167-82.
 39. D'Amico D, Ferraris A, Catania A, Carlin A, Leone M, Attanasio A, Bussone G. Increased basal nitric oxide plasma concentration in migraine. *EOS* 1998;13:109-11.
 40. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000;20:907-18.
 41. Baskaya MK, Duzuki Y, Anzai M, Seki Y, Saito K, Takayasu M, et al. Effect of Suzuki N; Hardebo JE. Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. Possible implications for vascular headache. *J Neurol Sci* 1991; 104:19-31.
 42. Swierkosz TA, Mitchell JA, Tomlinson A, Botting RM, Warner TD, Vane JR. Relationship between different isoforms of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in various cell types. *Pol J Pharmacol* 1994; 46 (6):587-92.
 43. Clancy R, Varenika B, Huang W, Ballon L, Attur M, Amin AR, Abramson SB. Nitric oxide synthase/COX cross-talk: nitric oxide activates COX-1 but inhibits COX-2-derived prostaglandin production. *J Immunol* 2000;1:165 (3):1582-7.

Corrispondenza: dr.ssa P. Sarchielli, Centro Interuniversitario Studio Cefalee e Disordini Neurotrasmettitoriali del Sistema Nervoso, via Enrico dal Pozzo - 06126 Perugia, Italy
E mail: neuro@unipg.it

Induzione dell'attacco emicranico: ruolo dei nitroderivati *Triggering migraine attacks: the role of nitroderivatives*

Alfredo Costa^{***}, Cristina Tassorelli^{***}, Sabrina Ravaglia[†], Giuseppe Nappi^{***}

^{*}IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino", ^{**}Centro Universitario Cefalee e Disordini Adattativi (UCADH), Pavia

^{***}Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Roma "La Sapienza"

Parole chiave: donatori di ossido nitrico, emicrania, gliceriltrinitrato, induzione cefalgica
Key words: glyceriltrinitrate, induced headache, migraine, NO donors

L'emicrania è una malattia di natura complessa, caratterizzata dalla periodica occorrenza di fenomeni dolorosi e non dolorosi, e da notevole variabilità in tutti i suoi aspetti, a cominciare dalle manifestazioni cliniche dell'attacco (1). In realtà, l'eterogeneità emicranica fa da denominatore comune tanto agli attacchi con cui la malattia si manifesta, quanto alla patologia in sé. Vanno riferite a quest'ultima, cioè all'emicrania-"malattia" le differenze, talora anche sensibili, nell'età di esordio dei disturbi, nella loro frequenza, nella storia naturale della forma, nel pattern di risposta a vari test neurofarmacologici, nell'efficacia delle terapie farmacologiche e non farmacologiche, nell'associazione con altre malattie (comorbidità), e infine nel potenziale più o meno evolutivo di malattia, e quindi nell'outcome.

Tra gli aspetti caratterizzati da notevole variabilità vi è dunque quello della risposta dei pazienti emicranici a test neurofarmacologici detti "di induzione", che prevedono cioè la somministrazione di sostanze allo scopo di scatenare l'attacco, e quindi riprodurre in un setting sperimentale i segni e i sintomi clinici delle manifestazioni accessuali spontanee. La ricerca di validi

modelli sperimentali rappresenta infatti una reale necessità anche nel capitolo dell'emicrania: l'ampliamento delle nostre conoscenze e la comprensione di alcuni meccanismi neurofisiologici e neurochimici che sottendono allo scatenamento del dolore hanno permesso l'allestimento di modelli sperimentali che, di pari passo con le dirette osservazioni cliniche, hanno contribuito in maniera significativa allo sviluppo in questo settore di ricerca. Una tappa fondamentale in questa direzione, ad esempio, è stata la revisione della classificazione e dei criteri diagnostici delle cefalee operata dall'IHS nel 1988, che ha consentito l'applicazione di criteri diagnostici più precisi negli studi di tipo sperimentale condotti sull'uomo.

I test di induzione cefalgica

La procedura tradizionalmente più utilizzata negli anni è stata quella di indurre lo scatenamento del dolore in pazienti emicranici, ed esaminare poi tutta una serie di parametri, in primo luogo le caratteristiche cliniche del dolore e l'eventuale presenza di sintomi/segni vegetativi di accompagnamento.

Poichè l'osservazione in un ambiente idoneo alla sperimentazione consente di analizzare numerosi fenomeni in condizioni più rigorose e in circostanze più vicine a quelle delle crisi dolorose spontanee, è possibile inoltre ricercare eventuali anomalie del flusso sanguigno cerebrale (attraverso metodiche come l'ECO-Doppler, il Transcranial Doppler e più recentemente con la PET) e di monitorare l'andamento di alcuni parametri fisiologici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca) prima, durante e al termine dell'attacco. Si tratta di indagini che possono essere svolte adeguatamente nei Centri Cefalee; da qui l'importanza di riservare a strutture di questo tipo l'induzione di un attacco di cefalea (che spontaneamente avverrebbe in tempi e situazioni non prevedibili e comunque non idonei per studi rigorosi). Perchè gli studi che utilizzano modelli di induzione cefalalgica possano essere attendibili, vi sono tuttavia alcuni requisiti da soddisfare (2): alcuni di essi riguardano il tipo di sostanza impiegata (ad esempio costo, sicurezza, tollerabilità, selettività del meccanismo di azione), altri la rigorosa applicazione dei criteri diagnostici dell'IHS, altri ancora il grado di disabilità indotta nel paziente (intensità del dolore lieve o al massimo moderata, per motivazioni di tipo etico).

Non vi è dubbio che un modello di crisi indotta del tutto sovrapponibile ad un attacco emicranico spontaneo non è ancora disponibile; comunque, non sono più considerati attendibili alcuni test di induzione impiegati in passato, che utilizzavano sostanze come l'istamina, la reserpina, la prostaciclina, e la tiramina (3-6). Per contro, la somministrazione di nitroderivati, (pur non essendo sistematicamente seguita da manifestazioni del tutto sovrapponibili

a quelle di un attacco emicranico - vedi più avanti) si è imposta come modello di studio sufficientemente definito dal punto di vista fisiopatologico e neurochimico, e ha consentito notevoli progressi nel campo della fisiopatologia dell'emicrania.

Nitroderivati ed emicrania

Il gliceriltrinitrato (GTN), sostanza liposolubile e quindi liberamente diffusibile attraverso le membrane cellulari, inclusa la barriera emato-encefalica, è stata introdotta nella terapia dell'angina pectoris più di un secolo fa; ancora oggi tuttavia, i nitroderivati rappresentano i farmaci più importanti nel trattamento delle crisi anginose. L'effetto principale dei nitroderivati è la vasodilatazione indotta sia nel distretto venoso che in quello arterioso. Essi rappresentano dei vasodilatatori "diretti", in quanto il meccanismo d'azione non sembra essere legato a modificazioni di altri sistemi. L'emivita del GTN è inferiore ai 5 minuti: somministrato per via sublinguale, endovenosa o percutanea, il GTN viene rapidamente convertito in due gliceril-dinitrati attivi, che vengono poi escreti con le urine. La metabolizzazione dei nitroderivati avviene principalmente nei vasi sanguigni. Il preciso meccanismo d'azione a livello della muscolatura liscia della parete vasale non è perfettamente noto. Si ipotizza (7) che i nitroderivati possano agire penetrando nella cellula muscolare liscia, dove vengono convertiti in NO e nitrosotoli, i quali a loro volta attivano la guanilciclasi, determinando un aumento del GMP ciclico cellulare. L'incremento calcio-dipendente del GMP ciclico cellulare sarebbe a sua volta responsabile del rilasciamento delle fibre muscolari lisce (8).

Fin dalle prime esperienze con l'uso dei nitroderivati in pazienti anginosi, la cefalea è apparsa come il più frequente effetto collaterale di questi farmaci. D'altra parte, è noto come l'insorgenza o l'esacerbazione della cefalea sia un fenomeno praticamente costante in soggetti cefalalgici che assumano GTN, mentre rappresenta un evenienza assai meno frequente in soggetti non cefalalgici. Altre importanti evidenze riguardo l'effetto "trigger" dei nitroderivati nei confronti dello scatenamento dell'attacco cefalalgico in soggetti responsivi sono le osservazioni su casi di cefalea insorta dopo l'ingestione di insaccati o di carni affumicate (9). E' infatti noto che nitriti e nitrati di sodio e di potassio sono spesso usati come additivi alimentari a scopo conservante. Questo tipo di cefalea, definita "hot-dog headache", insorge solitamente 30-60 minuti dopo l'ingestione degli alimenti responsabili.

La somministrazione di GTN rappresenta pertanto un modello acquisito di induzione dell'attacco nei pazienti emicranici; essa può inoltre scatenare un attacco di cefalea in soggetti che presentano una predisposizione a sviluppare il disturbo, in particolare se è presente una familiarità per emicrania. Negli ultimi anni, grande importanza è stata poi attribuita alla capacità del GTN di liberare ossido nitrico (NO), molecola che non può essere direttamente utilizzata a causa della sua rapida inattivazione, e che sembra giocare un ruolo nei meccanismi sottesi all'attacco doloroso (10).

Risposta clinica al GTN: la via sublinguale

La somministrazione di GTN come test

di induzione è stata effettuata a dosaggi differenti (da 0.6 mg a 1 mg) per via sublinguale; essa viene utilizzata da molti anni (11), ma solo recentemente ne sono state riconsiderate l'importanza e le possibili applicazioni clinico-diagnostiche. Nel 1987, Sicuteri e coll. (12) hanno osservato che la somministrazione di GTN per via sublinguale a soggetti emicranici, alla dose di 0.6 mg, induceva una risposta clinica di tipo simil-spontaneo in una elevata percentuale di casi (66.7%); in altri soggetti non cefalalgici, ma che presentavano familiarità per emicrania (uno o entrambi i genitori), la percentuale della risposta indotta simil-spontanea era pari al 28.6%; infine, in soggetti privi di familiarità per il disturbo, la crisi non si verificava.

Nel test di induzione con GTN sono solitamente osservabili due tipi di risposta: 1) una risposta cosiddetta "immediata", caratterizzata da una cefalea di tipo aspecifico, che si manifesta dopo una latenza di 15-60 min, che presenta intensità lieve o moderata, e che non è preceduta o accompagnata da fenomeni vasomotori soggettivi/oggettivi. Va segnalato che tale cefalea non soddisfa i criteri diagnostici IHS per l'emicrania; 2) una risposta "ritardata", pressochè costantemente preceduta da quella sopra descritta, che insorge dopo alcune ore (di solito 4 o 5) e talora dopo un intervallo del tutto asintomatico. In una percentuale vicina al 65% degli emicranici, il secondo tipo di risposta viene riferito dal paziente come sovrapponibile all'usuale attacco spontaneo di cefalea, ed è identificabile come un attacco di emicrania secondo i criteri IHS, sia in termini di qualità del dolore che in termini di intensità, localizzazione e presenza contemporanea di segni/sintomi vegetativi (13).

Risposta clinica al GTN: la via sistemica

La somministrazione di GTN è stata effettuata in alcuni studi anche per via sistemica, e anche in questo caso la risposta tende ad essere difasica. Il gruppo di Olesen, infondendo GTN per via endovenosa a dosi crescenti, ha confrontato la risposta clinica di un gruppo di soggetti normali con quella di un gruppo di pazienti emicranici (14). Negli emicranici la risposta appariva diversa: i pazienti sviluppavano un attacco doloroso di maggiore intensità, che presentava caratteristiche più tipiche dell'emicrania rispetto al gruppo di controllo; inoltre, un buon numero di emicranici (e precisamente 11 su 17) presentava, dopo una fase di stabilizzazione della sintomatologia cefalagica o eventualmente dopo una sua parziale o totale remissione, un nuovo attacco doloroso entro le 24 ore dall'infusione.

In un altro studio su pazienti con emicrania senz'aura sono state registrate le caratteristiche cliniche della risposta ritardata alla GTN somministrata per infusione endovenosa per 20 minuti (15). Otto pazienti su dieci presentavano durante l'infusione una risposta immediata, ma solo uno di questi attacchi dolorosi soddisfaceva i criteri IHS per emicrania. Dopo l'infusione di GTN, otto pazienti accusavano un vero e proprio attacco emicranico (con acme dopo una media di 5.5 ore) accompagnato da sintomi vegetativi abituali, le cui caratteristiche soddisfacevano i criteri diagnostici menzionati. Gli autori hanno ipotizzato per entrambi i tipi di risposta alla GTN un ruolo diretto del NO, liberato dal GTN, con effetto sia a livello periferico (vascolare) che centrale (neuronale). Il NO è stato quindi consi-

derato come il mediatore principale degli eventi biochimici sottesi alla crisi emicranica (10).

Correlati emodinamici cerebrali della somministrazione di GTN

Studi sul flusso ematico nei vasi cerebrali durante il test sono stati condotti attraverso l'utilizzo di moderni sistemi diagnostici che si sono affiancati all'Ecografia Doppler, quali la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET). Si è osservato infatti in un recente studio (16) come durante l'infusione di GTN in soggetti normali si verifici, oltre all'insorgenza di una cefalea immediata di lieve-moderata intensità, una consistente riduzione del flusso nell'arteria cerebrale media, pari al 20% (evidenziabile con TCD). Il volume ematico regionale (rCBV) inoltre aumenta del 13%, ed il flusso ematico regionale (rCBF) rimane costante (dati ottenuti con PET). Dopo 60 minuti dall'infusione, nessun soggetto manifesta cefalea, il rCBV si normalizza, ma non così la velocità di flusso nella arteria cerebrale media. Si può pertanto concludere che gli effetti del GTN si esplicano maggiormente a livello dei grandi vasi cerebrali, piuttosto che a livello dei vasi di resistenza (arteriole). Quest'ultimo dato è stato inoltre confermato dall'osservazione che il rCBF rimane costante nei soggetti con emicrania senz'aura sia durante un attacco spontaneo che dopo un attacco indotto (17-18). Negli emicranici, inoltre, la misurazione della velocità di flusso nell'arteria cerebrale media durante un attacco indotto ha suggerito l'esistenza di una relazione tra la dilatazione della arteria cerebrale media e l'intensità del dolore nella risposta al GTN (19). Ciò potrebbe indicare un coinvolgimento delle arterie cerebrali sia

nella risposta immediata che nel vero e proprio attacco emicranico (risposta ritardata) sulla base di una condizione di iperreattività dei pazienti ai farmaci donatori di NO.

Il precursore biologico del NO è la L-arginina, che produce NO attraverso una via biosintetica diversa da quella del GTN (8). Vi è un'enorme differenza fra l'effetto del GTN e quello della L-arginina (somministrata per via sistemica), sia dal punto di vista dello scatenamento del dolore che nella modificazione dei parametri emodinamici. Il GTN induce infatti un significativa riduzione della velocità di flusso nell'arteria cerebrale media, mentre l'effetto esattamente opposto si registra utilizzando la L-arginina (20). Inoltre, la somministrazione di L-arginina non induce mai dolore o altre manifestazioni cliniche di tipo emicranico (21): pertanto, almeno ai dosaggi finora impiegati, non può rappresentare un valido test di induzione, nè contribuire a chiarire significativamente i meccanismi sottesi allo scatenamento delle crisi.

Prospettive future del test con GTN

Le osservazioni degli studi clinici dimostrano, con un elevato livello di concordanza, che la somministrazione di GTN è generalmente seguita nei soggetti emicranici da una risposta clinica iniziale, di breve durata e di tipo non specifico, e da una risposta ritardata (presente con frequenza elevata) di tipo simil-spontaneo, e specifica secondo i criteri dell' IHS in quasi tutti i casi. E' peraltro molto elevata la frequenza con cui compaiono, in questo tipo di risposta, i sintomi vegetativi di accompagnamento (13), i quali fanno parte integrante dei criteri clinico-diagnostici per emicrania.

Nei pazienti emicranici, solo la risposta ritardata risulta dunque sovrapponibile a quella spontanea, ed è quindi un modello di crisi simil-abituale farmacologicamente indotta. Questo tipo di risposta, assai riproducibile, con esordio a distanza di ore dalla somministrazione di GTN, appare essere di enorme interesse, e si presta ad una serie di considerazioni. Come precedentemente accennato, si ritiene attualmente che l'effetto della GTN sia mediato dalla liberazione di NO, il quale si rende cosimaggiormente disponibile sia a livello periferico (parete vascolare) che centrale (neuroni del sistema trigemino-vascolare). E' opinione di alcuni autori (10) che entrambi i tipi di risposta clinica, sia immediata che ritardata, siano ascrivibili ad una azione diretta del NO. In realtà, un diretto coinvolgimento del NO potrebbe essere importante solo nella fase della risposta immediata, realizzandosi invece in quella ritardata un gioco più complesso di mediatori, tra cui, ad esempio, la liberazione di prostaglandine a seguito dell'attivazione della COX-2 (22). Questa ipotesi sembra essere in linea con tutta una serie di studi sperimentali sul ratto, dai quali emerge una sorprendente analogia con i dati riscontrati nell'uomo dopo somministrazione di GTN. Si osserva infatti anche nell'animale la persistenza di effetti biologici del GTN a distanza di ore dalla sua somministrazione. Si sa che il GTN per via sistemica è in grado di indurre modificazioni di tipo vasodilatativo a carico delle grandi arterie e delle vene (23); tuttavia, è stato più di recente dimostrato che il farmaco è in grado di produrre un incremento della proteina fos (prodotto dell'early gene c-fos) nei neuroni di aree troncoencefaliche ed ipotalamiche (24). Il fenomeno, indice aspecifico

di attivazione neuronale, è visibile fino a diverse ore dopo la somministrazione di GTN per via intraperitoneale. Le sedi anatomiche ove è possibile osservare questa attivazione neuronale nell'animale (nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, nucleo trigeminale spinale, locus coeruleus, ed altri nuclei) (25) sono notoriamente aree cerebrali di cruciale importanza nell'integrazione degli aspetti neurovascolari, nocicettivi, neuroendocrini, neurovegetativi e comportamentali delle risposte di stress. Estrapolate all'uomo, queste osservazioni potrebbero spiegare perché nei pazienti può osservarsi una risposta "emicranica" al GTN con una latenza elevata, e perchè le manifestazioni emicraniche non si limitino alla percezione del dolore, ma includano anche un corteo sintomatologico caratteristico (disturbi neurovegetativi, modificazioni comportamentali).

Conclusioni

La somministrazione di GTN sembra essere il più attendibile dei modelli sperimentali di emicrania oggi disponibili. Per la sua tollerabilità e relativa semplicità, e grazie al ruolo preminente che vanno assumendo i prodotti del metabolismo dei nitroderivati in campo neurobiologico, questo test di induzione si propone non solo come utile ausilio diagnostico-differenziale in clinica, ma anche come modello adeguato a chiarire i meccanismi fisiopatologici sottesi allo scatenamento delle crisi in tutte le forme di cefalea primaria a genesi vasomotoria. Va ricordato, peraltro, che il test va effettuato in pazienti nei quali sia stata precedentemente applicata una dettagliata scheda di raccolta dei dati clinico-anamnestici, e in cui sia possibile monitorare la

risposta clinica nel tempo, sia in termini di dolore che di altri indici clinici di rilevanza diagnostica (2).

L'utilizzo di questo test di induzione, con varie modalità, può consentire di ottenere nuove acquisizioni di fisiopatologia con importanti riflessi per la nosografia e per la terapia. E' di estremo interesse, ad esempio, che nei pazienti con emicrania con aura la somministrazione di GTN non induce mai i fenomeni dell'aura (26). Non meno utile appare il test nella caratterizzazione dei meccanismi biologici implicati nello scatenamento dell'attacco emicranico: sotto questo aspetto, è ragionevole ritenere che il ruolo di mediatori più o meno tradizionalmente implicati nella genesi dei fenomeni vascolari e/o neuronali dell'attacco emicranico (prostaglandine, endotelina, CGRP, altri fattori di derivazione endoteliale) non debba essere necessariamente ridimensionato.

Ricerche finanziate in parte dalla Fondazione IRCCS "C. Mondino" (fondi RC 1999-2000, MinSan)

Bibliografia

1. Nappi G, Costa A, Tassorelli C, Santorelli FM. Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions. *Funct Neurol* 2000;15:87-93
2. Costa A, Tassorelli C, Sances G, Bernasconi L, Nappi G. Modelli sperimentali di emicrania nell'uomo: utilità e limiti. *Confinia Cephalalgica* 1998;3:123-125
3. Olesen J, Lassen LH. Experimental headache induced by histamine, meta-chlorphenylpiperazine and reserpine. In: Olesen J and Moskowitz MA (eds) *Experimental Headache Models*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995:259-265
4. Sachs H, Wolf A, Russel JAG, Christmas DR. Effect of reserpine on regional cerebral glucose metabolism in control and migraine subjects. *Arch Neurol* 1986;43:1117-1123

5. Peatfield RC, Gawel MJ, Clifford Rose F. The effects of infused prostacyclin in migraine and cluster headache. *Headache* 1981;21:190-195
6. Peatfield RC, Littlewood JT, Glover V, Sandler M, Clifford Rose F. Pressor sensitivity to tyramine in patients with headache: relationship to platelet monoamine oxidase and to dietary provocation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:827-831
7. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Himan AL. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218: 33-42
8. Moncada S, Palmer RMJ and Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-141
9. Henderson WR, Raskin NH. "Hot-dog" headache: individual susceptibility to nitrite. *Lancet* 1972;ii:1162-1163
10. Olesen J, Thomsen LL, Iversen H: Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *TIPS* 1994;15:149-153
11. Boeri R. Il test trinitrinico nelle cefalee. *Rass Neurol Veget* 1952; 400: 9-11.
12. Sicuteri F, Del Bene E, Poggiolini M, Bonazzi A. Unmasking latent disnoception in healthy subjects: Headache 1987;27:180-185
13. Sances G., Pucci E., Costa A., Desideri S., Nappi G. A reappraisal of nitroglycerin test in primary headaches. *Cephalalgia* 1995;15 (suppl. 14):63
14. Olesen J, Tomsen LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:94-100
15. Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994;1:73-80
16. Iversen HK, Holm S, Friberg L. Intracranial hemodynamics during intravenous nitroglycerin infusion. *Cephalalgia* 1989;9 (suppl 10):84-85
17. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990;336:837-839
18. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood velocities are reduced during attacks of unilateral migraine with aura. *Cephalalgia*. 1995;5:09-116
19. Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA, Olesen J. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993;13:395-399
20. Micieli G, Bosone D, Costa A, Cavallini A, Marcheselli S, Pompeo F, Nappi G. Opposite effects of L-arginine and nitroglycerin on cerebral blood velocity. *J. Neurol. Sci.* 1997;150:71-75
21. Costa A, Micieli G, Bosone D, Sances G, Martignoni E, Nappi G. Clinical and intracerebral hemodynamic changes during L-arginine infusion in migraine. In: Olesen J and Moskowitz MA (eds) *Experimental Headache Models*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995;283-287
22. Costa A, Sances G, Bagetta G, Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. The effect of indomethacin on nitroglycerin-induced headache suggests an indirect role for nitric oxide in migraine. *Cephalalgia* 1997;17:382 (abstract)
23. Ma SX, Long JP. Central noradrenergic activity is responsible for nitroglycerin-induced cardiovascular effects in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res.* 1991;559: 297-303
24. Tassorelli C, Nappi G, Shirley A J. Systemic nitroglycerin induces fos immunoreactivity in rat brain. A possible model for migraine? In: Olesen J, Moskowitz AM (eds) *Experimental Headache Models*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995;229-233
25. Tassorelli C, Joseph SA, Buzzi MG, Nappi G. The effects on the central nervous system of nitroglycerin ñ putative mechanisms and mediators. *Prog Neurobiol* 1999;57:607-624
26. Christiansen I, Thomsen LL, Daugaard D, Ulrich V, Olesen J. Glyceryltrinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia* 1999;19(7):660-667

Corrispondenza: dr A. Costa, "Istituto Neurologico C. Mondino", via Palestro 3 - 27100 Pavia, Italy

E mail: alfcosta@libero.it

Il coinvolgimento del sistema dopaminergico nell'emicrania *Dopaminergic mechanisms in migraine*

Piero Barbanti, Cinzia Aurilia, Marina Pesare

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Parole chiave: dopamina, emicrania, recettori dopaminergici

Key words: dopamine, dopamine-receptors, migraine

L'ipotesi di un coinvolgimento della dopamina nella patogenesi dell'emicrania nasce da considerazioni cliniche. L'originaria ipotesi dopaminergica dell'emicrania, formulata da Sicuteri, suggeriva l'esistenza di una cronica riduzione della sintesi e del rilascio presinaptico di dopamina nell'emicranico, con conseguente supersensibilità recettoriale dopaminergica postsinaptica (1). Infatti, molti dei sintomi che caratterizzano le varie fasi dell'attacco emicranico dai prodromi (sbadiglio, sonnolenza, fluttuazioni del tono dell'umore), ai fenomeni di accompagnamento della fase algica (nausea, vomito, ipotensione), alla fase postdromica (euforia), suggeriscono l'attivazione del sistema dopaminergico (2-3).

Questa ipotesi ha tratto poi impulso da evidenze farmacologiche. Diversi test in acuto con levodopa, l-deprenyl e dopamino-agonisti hanno dimostrato che il soggetto emicranico è caratterizzato da una ipersensibilità dopaminergica (4-8) conseguente ad una inferiore soglia di attivazione recettoriale e testimoniata da una maggior frequenza di sintomi quali sbadiglio-sonnolenza, relativi all'attivazione dei recettori dopaminergici D2 (DRD2) presinaptici, e nausea-vomito, relativi all'attivazione dei DRD2 postsinaptici. Va sottolineato tuttavia che alcuni di questi studi sono

stati condotti prima della classificazione IHS del 1988 (9). Infine, diverse considerazioni anatomo-funzionali sembrerebbero supportare un coinvolgimento della dopamina nella fisiopatologia dell'emicrania.

E' stata recentemente dimostrata nell'uomo la presenza di una innervazione dopaminergica a carico delle arteriole penetranti e dei capillari cerebrali da parte di fibre provenienti dalla substantia nigra e dall'area tegmentale ventrale. Tali fibre avrebbero la funzione di modulare il flusso ematico cerebrale regionale nonché di regolare la permeabilità della barriera ematoencefalica (10). Inoltre i DRD2, DRD3, DRD4 sono stati localizzati nel tronco dell'encefalo in corrispondenza di aree presumibilmente coinvolte nella patogenesi dell'emicrania, come i subnuclei intermedio e mediale del nucleo del tratto solitario e del nucleo dorsale motore del vago, mentre DRD3 sono presenti nell'area postrema (11).

Si ritiene infine che recettori vasali DRD1 e DRD2 possano svolgere un ruolo rilevante nella modulazione emodinamica (12). Una supersensibilità di tali recettori potrebbe essere alla base della ipotensione frequentemente osservabile nel corso dell'attacco, in particolare nella forma cosiddetta sincopale (13).

Biochimica

E' stato riportato un incremento dei livelli plasmatici di dopamina e di nora-drenalina in corso di mestruazioni in donne emicraniche (14), mentre non è stata evidenziata alcuna differenza nei livelli plasmatici e nel contenuto piastrinico di dopamina in periodo intercritico nel paziente emicranico (15-16). E' stato descritto un incremento del livello plasmatico di dopamina non coniugata associato ad una riduzione del suo contenuto piastrinico durante l'attacco (15). Inoltre, è stato riportato un normale livello liquorale di acido omovanillico durante gli attacchi ed in periodo intercritico (17), mentre un altro studio ha rivelato un incremento del DOPAC liquorale durante la crisi (18). Infine, è stata dimostrata una aumentata densità dei DRD3, DRD4 e DRD5 sul linfocita periferico in periodo intercritico (19-20).

Farmacologia

Un notevole impulso allo sviluppo della teoria dopaminergica dell'emicrania è provenuto da osservazioni farmacologiche. Numerosi antagonisti dopaminergici sono stati impiegati nella terapia dell'attacco emicranico. Oltre ad i neurolettici, è stato proposto che anche antiemetici centrali (metoclopramide 10 mg, ev) o periferici (domperidone 30 mg, po), possano essere utili anche per il trattamento acuto della crisi emicranica (21-27).

Analoghe evidenze provengono da dati riguardanti la profilassi antiemicranica. Farmaci attivi in vario modo sul sistema dopaminergico si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dell'attacco.

Flunarizina (5-10 mg) bromocriptina (5 mg), lisuride (0.075 mg) e diidroergocriptina (20 mg) sono risultati efficaci agenti di profilassi (28-31). Va infine se-

gnalato che l'infusione continua s.c. di apomorfina è stata proposta come metodo di trattamento dell'emicrania senz'aura ad alta frequenza resistente agli altri trattamenti preventivi (32).

Genetica

Un interesse considerevole si è focalizzato negli ultimi tempi sulla possibilità che specifici alleli del DRD2 possano essere coinvolti nel determinare la suscettibilità, la espressione clinica e la comorbidità psichiatrica della emicrania. Il polimorfismo NcoI del gene DRD2, ed in particolare la presenza dell'allele NcoI C, incrementerebbe la suscettibilità per emicrania con aura (33), dato però non confermato da altri autori (34). Inoltre il genotipo NcoI C/C potrebbe essere alla base di una complessa sindrome clinica caratterizzata da emicrania con aura, disturbi d'ansia e depressione maggiore (35). Infine, è stata dimostrata una associazione tra l'allele 1 del gene DRD2 ed un sottogruppo di pazienti emicranici caratterizzati da particolare incidenza di sintomi dopaminergici (36).

Neuroimaging funzionale

Molto recentemente l'impiego di tecniche di risonanza magnetica funzionale ha consentito di evidenziare l'attivazione del principale nucleo dopaminergico troncale, la substantia nigra, in corso di emicrania. In particolare, è stato descritto un incremento del segnale RMN nelle sequenze T2-pesate a livello della corteccia occipitale, della substantia nigra e del nucleo rosso bilateralmente nel corso di aura visiva in un singolo paziente (37). Tale dato è stato ancora più recentemente confermato anche in pazienti affetti da cefalea cronica quotidiana.

na (38). La fisiopatogenesi di questo fenomeno è peraltro tuttora oscura.

In sintesi

Sul ruolo della dopamina nella patogenesi dell'emicrania esistono finora molti indizi, discrete prove e qualche dubbio. Al di là delle intuizioni e delle generiche suggestioni clinico-farmacologiche, l'elemento che sembra emergere con maggiore salienza è la peculiarità funzionale e genetica del DRD2 nell'emicrania. In particolare, esso manifesta una inferiore soglia di eccitabilità rispetto ai controlli sani, mentre alcuni polimorfismi del gene per questo recettore correlerebbero con la suscettibilità, la comorbidità e con l'espressione clinica della malattia (8,32-36).

Tuttavia, al momento non è possibile ancora specificare con chiarezza il coinvolgimento della dopamina nella fisiopatologia dell'emicrania, né esistono ancora dimostrazioni inequivocabili di un diretto coinvolgimento di questo neurotrasmettitore nello scatenamento dell'attacco. D'altronde, da un punto di vista speculativo, non può essere ancora escluso con certezza che il coinvolgimento del sistema dopaminergico possa essere secondario a quello del sistema serotoninergico (39-40). Tenuto debito conto di queste necessarie limitazioni, appare comunque oramai assodata l'esistenza di una ipersensibilità dopaminergica, presumibilmente secondaria ad una ipofunzione del sistema dopaminergico, come tratto caratteristico del soggetto emicranico. La dopamina sembra pertanto coinvolta, con ogni probabilità, nella costituzione di quel cosiddetto terreno emicranico essenziale per la comprensione di molte caratteristiche cliniche della malattia.

Bibliografia

1. Sicuteri F. Dopamine, the second putative protagonist in headache. *Headache* 1977;17:129-131.
2. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49(3):650-6.
3. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. *Cephalalgia* 1998 May;18(4):174-82.
4. Calabresi P, Silvestrini M, Stratta F, et al. 1-Deprenyl test in migraine: neuroendocrinological aspects. *Cephalalgia* 1993;13:406-9
5. Fanciullacci M, Michelacci S, Curradi C, Sicuteri F. Hypersensitivity of migraine patients to the hypotensive action of bromocriptine. *Headache* 1980;20:99-102
6. Bès A, Comet B, Dupui P, Guell A, Arne-Bès MC, Géraud G. Antimigraine drugs and dopamine hypersensitivity. In: Amery WK, Van Nueten JM, Wauquier A, editors. The pharmacological basis of migraine therapy. London: Pitman Press, 1984:202-12
7. Del Zompo M, Lai M, Loi V, Pisano MR. Dopamine hypersensitivity in migraine: role in apomorphine syncope. *Headache* 1995;35:222-4
8. Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG, et al. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(1):36-41
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96
10. Iadecola C. Neurogenic control of the cerebral microcirculation: is dopamine minding the store? *Nature Neurosci* 1998;1(4):263-265
11. Hyde TM, Knable MB, Murray AM. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex. *Synapse* 1996;24:224-32.
12. Kohli JD, Glock D, Goldberg LI. Selective DA2 versus DA1 antagonist activity of domperidone in the periphery. *Eur J Pharmacol* 1983;89:137-41
13. Sicuteri F, Bonucci M, Cangi F, Pietrini U, Fanciullacci M. Syncope and dopamine-receptor hypereactivity: myths and facts about basilar artery migraine. In: Carroll JD, Pfaffenrath V, Sjaastad O, editors. Migraine and beta-blockade. Molndal: Hassle AB, 1985:147-60
14. Neigel Leiby S, Welch KMA, D'Andrea G, Grunfeld S, Brown E. Event related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia* 1990;10:317-29

15. Pradalier A, Launay JM, Dry J, Dreux C, Artigou C. Migraine commune. Variations des catécholamines conjuguées et non conjuguées. *Presse Med* 1985;14:583-5
16. D'Andrea G, Welch KMA, Nagel-Leiby S, Grunfeld S, Joseph R. Platelet catecholamines in migraine. *Cephalalgia* 1989;9:3-5
17. Kovacs K, Bors L, Tothfalusi L, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) investigations in migraine. *Cephalalgia* 1989;9:53-7
18. Castillo J, Martinez F, Suarez C, Naveiro J, Lema M, Noya M. Cerebrospinal fluid tyrosine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid level in migraine patients. *Cephalalgia* 1996;16:56-61
19. Barbanti P, Bronzetti E, Ricci A, Cerbo R, Fabbrini G, Buzzi MG, Amenta F, Lenzi GL. Increased density of dopamine D5 receptor in peripheral blood lymphocytes of migraineurs: a marker for migraine? *Neurosci Lett* 1996;207:73-6
20. Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A et al. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes. *Cephalalgia* 2000;20:15-19
21. Dahlof CGH, Hargreaves RI. Pathophysiology and pharmacology of migraine. Is there a place for antiemetics in future treatment strategies? *Cephalalgia* 1998;18:593-604
22. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4:85-90
23. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-5
24. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10-20 mg) i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. *Cephalalgia* 1990;10:77-81
25. Iseron KV. Parenteral chlorpromazine treatment of migraine. *Ann Emerg Med* 1983;12:756-8
26. Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 1989;261:1174-6
27. Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. *J Emerg Med* 1995;13:119-22
28. Louis P. A double-blind placebo controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981;21:235-9
29. Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology* 1997;48:101-2
30. Sommerville BW, Herrmann WM. Migraine prophylaxis with lisuride hydrogen maleate: double-blind study of lisuride versus placebo. *Headache* 1978;18:75-9
31. Avella F, Poli A, Ambrosoli L, Girardello R. The effectiveness of alfa-(LETTERA GRECA) dihydroergocryptine in migraine prophylaxis: a double-blind clinical study vs placebo. *Cephalalgia* 1997;17:435
32. Lai M, Pisano MR, Del Zompo M. Therapy of migraine by modulating dopamine hypersensitivity: its effect on mood and pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997;17(2-3):101-3
33. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997;49(1):201-6
34. Dichgans M, Forderreuther S, Deiterich M, Pfaffenrath V, Gasser T. The D2 receptor NcoI allele: absence of allelic association with migraine with aura. *Neurology* 1998;51(3):928
35. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med* 1998;4(1):14-21
36. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998;51(3):781-6
37. Welch KMA, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998;51:1465-1469
38. Welch KMA, Nagesh V, Rozell K, Gelman N, Schultz L, Nelson JA et al. Functional MRI of chronic daily headache. IX Congress of the International Headache Society, Barcelona June 22-26 1999 (abstract)
39. Benloucif S, Keegan MJ, Galloway MP. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(1):373-377
40. Agren H, Mefford IN, Rudorfer MV, Linnoila M, Potter WZ. Interacting neurotransmitter systems. A non-experimental approach to the 5HIAA-HVA correlation in human CSF. *J Psychiatr Res* 1986;20(3):175-193

Corrispondenza: dr. P. Barbanti, Dipartimento di Scienze Neurologiche, v.le dell'Università 30 - 00185 Roma, Italy
E mail: piero.barbanti@uniroma1.it

La serotonina nell'emicrania. Passato, presente, futuro *Serotonin and migraine: past, present and future*

Giovanni D'Andrea

Centro Cefalee, Ospedale Este-Monselice (PD)

Parole chiave: acido 5-idrossi-indolacetico, emicrania, piastrine, serotonina

Key words: migraine, platelets, serotonin, 5-HIAA

La serotonina (5-HT) è il neurotrasmettitore indolico che regola la soglia dolorosa a livello centrale (nucleo del rafe) e in periferia (recettori sulle terminazioni trigeminovascolari). L'ipotesi che l'emicrania sia una malattia disnocicettiva per una anomalia serotoninergica è nata dal lavoro pionieristico di Federico Sicuteri quando, nel 1961, documentò un aumento dell'escrezione urinaria dell'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA), metabolita stabile dell'5-HT, durante gli attacchi di emicrania. Da allora numerosi studi sono stati eseguiti nella speranza di documentare anomalie serotoninergiche specifiche di questa condizione morbosa.

Fino ad oggi non è stato possibile studiare il metabolismo della 5-HT direttamente nel cervello dell'uomo e i dati disponibili sono stati ottenuti dallo studio delle piastrine. Queste cellule contengono nei corpi densi la quasi totalità della 5-HT circolante e costituiscono un modello neuronale periferico adeguato per lo studio del metabolismo dell'indole. Infatti l'uptake, storage e rilascio della 5-HT è simile a quello dei neuroni serotoninergici. Il dato più consistente ottenuto è la riduzione significativa dei livelli di 5-HT all'inizio dell'attacco emicranico, conseguenza dell'attivazione piastrinica.

Le ragioni dell'incosistenza delle ricerche sul metabolismo indolico nell'emi-

crania sono numerose, tra le quali: insufficiente uniformità diagnostica per gli studi eseguiti prima della codifica della classificazione IHS del 1988 (sono la maggioranza), il limitato numero di pazienti reclutato per i singoli studi, la pretesa di valutare il metabolismo indolico utilizzando un singolo marker (5-HT, 5-HIAA, MAO), un solo substrato biologico (piastrine). Infine in nessuno studio si è tenuto conto delle possibili modificazioni della sintesi e/o catabolismo della 5-HT durante le differenti fasi del ciclo mestruale.

In accordo con tali premesse verranno presentati studi volti a rivelare: possibili anomalie metaboliche della 5-HT nell'emicrania senza (MA) e con aura (MwA) sia di base che durante le differenti fasi del ciclo mestruale, la capacità di stoccaggio, le eventuali anomalie di rilascio "in vitro" e le possibili anomalie di sintesi e/o catabolismo della 5-HT che precedono l'attacco emicranico. In tutti questi studi i pazienti sono stati inclusi in base ai criteri diagnostici della classificazione IHS.

Studio dei livelli e variazioni circum-mensili plasmatici e piastrinici di 5-HT e 5-HIAA nella MwA e MA

Sono stati studiati i livelli piastrinici e plasmatici di 5-HT e 5-HIAA in 62 pazienti affetti da MA e 42 MwA e 26

controlli sani. Nelle donne i prelievi di sangue sono stati eseguiti nei periodi follicolare, circumovulatorio e tardo luteale. La media dei livelli piastrinici e plasmatici di 5-HT è risultata significativamente più elevata nei pazienti affetti da MA (livelli endopiastrinici: MA vs C $p < 0.04$, MA vs MwA $p < 0.01$. Livelli plasmatici: MA vs C $p < 0.05$; MA vs MwA $n s$) come pure per il 5-HIAA (livelli piastrinici: MA vs C $p < 0.05$, MA vs MwA $p < 0.04$. Livelli plasmatici: MA vs C $p < 0.05$, MA vs MwA $p < 0.02$). Le pazienti emicraniche con aura hanno presentato il picco di più alto dei livelli di 5-HT e 5-HIAA nel periodo circumovulatorio, i controlli nel periodo follicolare. Le pazienti affette da MwA non hanno presentato variazioni apprezzabili durante le varie fasi del ciclo.

Studio morfologico ultrastrutturale

Sono stati contati, con il microscopio elettronico a scansione, in pazienti affetti da emicrania comune (21) e classica (16), durante i periodi liberi da cefalea, e controlli sani (questo studio è stato eseguito prima che la classificazione IHS fosse redatta) i granuli densi e gli alfa granuli allo scopo di valutare la capacità di trasporto della 5-HT intrapiastrinica.

Il numero dei corpi densi dei pazienti emicranici era significativamente più alto dei soggetti di controllo. I pazienti affetti da emicrania classica presentavano il numero più elevato (EC* vs C $p < 0.01$, EC** vs C $p < 0.0001$), (* emicrania comune, **emicrania classica).

Studio della secrezione di 5-HT "in vitro"

Circa il 95% della 5-HT circolante è contenuta nei corpi densi dove rimane pronta per essere rilasciata quando le

piastrine si attivano. La quantità di 5-HT rilasciata è importante poichè potrebbe contribuire alla fisiopatologia dell'attacco emicranico (si ritiene che il rilascio di 5-HT potrebbe avere effetto alleviante poichè stimola in maniera aspecifica i recettori 5-HT_{1b}).

Abbiamo valutato la capacità secretiva di 5-HT "in vitro", su PRP, di piastrine stimulate con dosi crescenti di collagene e PAF su 62 pazienti affetti da MA 41 MwA, durante i periodi liberi da cefalea e 26 controlli sani. I pazienti affetti da MA presentavano un aumento significativo del rilascio di 5-HT con entrambi gli inducenti (collagene 0.5, 2.0(g/ml MA vs C $p < 0.0001$, $p < 0.0001$; PAF 0.1(M, 1.0(M MA vs C $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Studio del metabolismo della 5-HT nella emicrania mestruale

L'emicrania mestruale (MM) è una particolare forma di MA in cui gli attacchi si verificano costantemente durante il ciclo. La prevedibilità degli attacchi rende la MM un modello utile per lo studio delle eventuali modificazione del metabolismo dell'5-HT prima dello scatenamento dell'attacco. Abbiamo saggiato i livelli di 5-HT e 5-HIAA insieme all'attività enzimatica delle monoaminoossidasi B (MAO B) nel periodo follicolare, e tardo luteale, nelle piastrine di 10 donne affette da MM e 10 donne di controllo. I livelli di 5-HT non si modificavano durante le varie fasi del ciclo nei soggetti di controllo, nelle pazienti, invece, i livelli di 5-HT erano alti nel periodo follicolare e si riducevano drasticamente nel periodo luteale (F vs L $p < 0.03$). L'andamento del 5-HIAA aumentava, durante il periodo luteale sia nei controlli che nelle pazienti (C: F vs L $p < 0.05$, MM:

$p < 0.0001$). L'attività MAO seguiva lo stesso trend del metabolita della 5-HT, si elevava durante il periodo luteale nei controlli e MM (MAO C: F vs L $p < 0.01$; MM: $p < 0.05$).

In confronto ai valori dei soggetti di controllo, le pazienti emicraniche presentavano livelli di 5-HT più alti nel periodo follicolare (MM vs C $p < 0.03$).

Conclusioni

I dati presentati suggeriscono alcune considerazioni sul ruolo della serotonina nella patogenesi dell'emicrania. La prima considerazione è che i livelli plasmatici e piastrinici dell'indole e del suo metabolita sono normali nella MA e significativamente elevati nella MwA quando studiati durante i periodi liberi dalla cefalea. Quindi, in condizioni basali, il metabolismo della 5-HT non può essere considerato insufficiente anzi sembra essere elevato almeno nella EA. Inoltre la capacità di trasporto periferico della 5-HT nelle piastrine di entrambe le forme di cefalee primarie è aumentata, come l'aumento del numero dei corpi densi lascia pensare. Questi dati suggeriscono che la funzione serotoninergica sembra volta ad organizzare una risposta di difesa quando l'attacco doloroso si è scatenato. Gli studi sulla secrezione sembrano confermare questa ipotesi.

Infatti il rilascio della 5-HT è alto rispetto ai controlli in particolare per i pazienti affetti da MwA dove gli attacchi dolorosi sono, molto spesso, di breve durata e di intensità lieve.

Allo scopo di valutare eventuali anomalie della 5-HT in rapporto all'attacco doloroso, abbiamo studiato i markers serotoninergici nella emicrania mestruale. Sono state rilevate significative modificazioni dei livelli di 5-HT

e 5-HIAA nel periodo follicolare e luteale. Nel primo i livelli sono alti mentre si dimezzano nella fase che precede la crisi. Questi dati suggeriscono che cause non note, correlate con i meccanismi fisiopatologici dell'attacco, riducono il metabolismo della 5-HT, e della soglia dolorosa, permettendo l'insorgere della crisi emicranica.

Nota bibliografica

Sicuteri F., Migraine, a central biochemical dysnoception. *Headache* 1986;16:145-146

The subcutaneous sumatriptan international study group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *NEJM* 1991;325: 316-321

Sicuteri F., Testi A., Anselmi B., Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy* 1961;19: 555-8

D'Andrea G., Toldo M., Cortelazzo S., Milone FF. Platelet activity in migraine. *Headache* 1982;22: 207-212

Blau JN (ed). Migraine Clinical Therapeutical, Conceptual and Research Aspect. 1987;303-342

D'Andrea G., Welch KMA., Riddle JM., Grunfeld S., Joseph R., Platelet serotonin metabolism and ultrastructure in migraine. *Arch Neurol* 1989;46: 1187-1190

Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl. 7):10-73

D'Andrea G., Cananzi AR., et al. Platelet models and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. *Cephalalgia*, 1995;15: 265-271

D'Andrea G., Hasselmark L., Cananzi AR., et al. Metabolism and menstrual cycle rhythmicity of serotonin in primary headaches. *Headache* 1995;35: 216-221

D'Andrea G., Hasselmark L., Cananzi AR et al. Platelet secretion from dense and (-granules in migraine with and without aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:557-561

Fioroni L., D'Andrea G., Cananzi AR., Facchinetti F. et al. Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996;16:427-430

Corrispondenza: dr. G. D'Andrea, Patologia Clinica, Ospedale di Este, via S. Fermo - 35042 Este (PD), Italy
E mail: giovinavi@libero.it

Farmacologia dei triptani e predittività della risposta clinica ***Pharmacology of triptans and predictivity of clinical effects***

Ferdinando Nicoletti*, M. Gabriella Buzzi***

**IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

***Istituto di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"*

Parole chiave: CGRP, glutammato, recettori 5-HT, sostanza P, triptani

Key words: CGRP, glutammate, substance P, triptans, 5-HT receptors

Il trattamento dell'attacco acuto di emicrania si avvale dell'impiego di una classe di farmaci denominati "triptani" perché caratterizzati dalla presenza di un nucleo indolico nella loro struttura. Il sumatriptan è il prototipo dei triptani e viene considerato triptano di prima generazione. Tra i triptani di seconda generazione, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan ed almotriptan sono già disponibili sul mercato, mentre eletriptan e frovatriptan sono in fase avanzata di sviluppo clinico. Rispetto al sumatriptan, i triptani di seconda generazione sono contraddistinti da un migliore assorbimento intestinale e da una maggiore sicurezza, anche se il rischio di coronaricostrizione in soggetti non cardiopatici trattati con sumatriptan è probabilmente sovrastimato (1). La disponibilità di numerose molecole impone la selezione di criteri specifici che orientino la scelta di uno specifico triptano in diversi subsets di pazienti emicranici (2-3)

E' utile a tal fine fare ricorso all'acronimo STEPS che si riferisce alla sicurezza (S = safety), tollerabilità (T = tollerability), efficacia (E = efficacy), costi (P = payment) e semplicità (S = simplicity) del trattamento.

Farmacodinamica

Sotto il profilo farmacodinamico, tutti i

triptani si comportano da potenti agonisti dei recettori 5HT1B e 5HT1D per la serotonina. L'attivazione dei recettori 5HT1D contribuisce alla risoluzione dell'attacco emicranico riducendo il rilascio di neuropeptidi vasoattivi (CGRP, sostanza P e neurochinina A) dai terminali del trigemino (4), mentre l'attivazione dei recettori 5HT1B costringe i vasi intracranici extracerebrali. I recettori 5HT1B svolgono un ruolo di secondaria importanza nella regolazione dei vasi periferici (includere le coronarie), dove la vasocostrizione indotta dalla serotonina è principalmente mediata dai recettori 5HT2A.

Tra i triptani di seconda generazione, l'eletriptan mostra la più elevata affinità nei confronti dei recettori 5HT1F, che sono espressi dalle cellule a T del ganglio di Gasser ed esercitano un controllo inibitorio sulla trasmissione del dolore (5). Si è dibattuto a lungo sulla possibilità che parte dell'azione antiemicranica dei triptani sia svolta all'interno del Sistema Nervoso Centrale. I recettori 5HT1D e 5HT1F controllano il rilascio di neurotrasmettitori algogeni (glutammato e sostanza P) da parte delle fibre A e C nel nucleo caudale del trigemino e nei segmenti più rostrali del midollo spinale. I triptani di seconda generazione hanno una biodisponibilità centrale superiore a

quella del sumatriptan, ma nonostante questo attraversano la barriera ematoencefalica in piccole quantità. L'eletriptan è dotato di una maggiore liposolubilità rispetto a tutti gli altri triptani, ma la sua biodisponibilità centrale è limitata dal legame con le proteine plasmatiche e dai meccanismi di efflusso mediati dalla glicoproteina P. L'attività antiemicranica del sumatriptan, che è virtualmente privo di biodisponibilità centrale, offre la migliore dimostrazione di una prevalente azione periferica dei triptani. Nell'opinione di chi scrive, un'eventuale azione centrale di agonisti dei recettori 5HT_{1B} e 5HT_{1D} sarebbe controindicata dal punto di vista terapeutico, poiché entrambi i recettori modulano negativamente il rilascio di serotonina. Ad esempio, l'attivazione dei recettori 5HT_{1B/D} localizzati sulle fibre serotoninergiche che proiettano al proencefalo potrebbe aggravare lo stato d'ansia che si associa spesso all'attacco acuto di emicrania.

Farmacocinetica

Alcuni parametri farmacocinetici devono essere tenuti in debita considerazione nello studio dell'efficacia clinica dei triptani, e nella valutazione della compliance dei pazienti emicranici. Il rizatriptan mostra un'elevata velocità di assorbimento intestinale, con una T_{max} (tempo necessario a raggiungere la concentrazione plasmatica massima o C_{max}) di circa 1 ora.

L'eletriptan ha una T_{max} di poco superiore (circa 1,5 ore), mentre gli altri triptani (soprattutto il frovatriptan) vengono assorbiti più lentamente dopo somministrazione per via orale. E' tuttavia degno di nota che questi valori

potrebbero subire notevoli variazioni durante l'attacco acuto di emicrania. Il frovatriptan (t_{1/2} = 26 ore), il naratriptan (t_{1/2} = 5 ore) e l'eletriptan (t_{1/2} = 6 ore) possono considerarsi triptani a lunga emivita e potrebbero rappresentare i farmaci di scelta nelle forme ricorrenti di emicrania (ad esempio nell'emicrania mestruale). E' evidente che la somministrazione sottocutanea favorisce un significativo aumento della rapidità di azione. Infatti, T_{max} di sumatriptan sottocute e' di circa 10 minuti.

Rischio coronarico

L'effetto di costrizione coronarica rappresenta l'aspetto clinico più rilevante quando si considerano i possibili effetti collaterali dei triptani.

I fattori che contribuiscono a tale effetto sono essenzialmente la vasocostrizione mediata dai recettori 1B, la vasodilatazione mediata dai recettori 7 e la quota di farmaco non legato a proteine plasmatiche. Il confronto tra sumatriptan ed eletriptan, per esempio, mostra che entrambi i farmaci sono potenti della 5-HT nel produrre costrizione coronarica e meningea essendo parziali agonisti dei recettori 1B.

La riserva coronarica degli 1B e' minore a livello coronarico rispetto a quello meningeo. Nel cane, il sumatriptan e' più potente dell'eletriptan nel ridurre il diametro delle coronarie, mentre entrambi i farmaci si comportano in modo analogo nel ridurre il flusso ematico carotideo.

Probabilmente eletriptan e' in grado di reclutare recettori 7 che mediano vasodilatazione e contronbilanciano l'effetto costrittivo degli 1B (6). Zolmitriptan si comporta in maniera analoga. Pertanto eletriptan e zolmitriptan possono esse-

re considerati come triptani a minore rischio di costrizione coronarica.

Farmacodinamica

Caratteristiche principali di un farmaco anti-emicranico sono la rapidità di azione e la mancanza di ricaduta. Quest'ultima dipende essenzialmente dall'emivita del farmaco. Infatti, mentre sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan e almotriptan con emivita di 2-3.5 ore hanno una percentuale di ricaduta relativamente alta, questa decresce con naratriptan ed eletriptan (emivita di 5-6 ore). Frovatriptan, triptano ad emivita molto lunga (25 ore), ha una incidenza di ricaduta molto minore. La rapidità di assorbimento rappresenta il secondo fattore cruciale. Eletriptan e rizatriptan possiedono la rapidità di assorbimento maggiore ($T_{max} = 1$ ora) ed in effetti già ad 1 ora si manifesta una significativa riduzione del dolore. La rapidità di assorbimento degli altri triptani somministrati per via orale varia dalle 2 alle 4 ore. È evidente che la somministrazione sottocutanea favorisce un significativo aumento della rapidità di azione. Infatti, T_{max} di sumatriptan sottocute è di circa 10 minuti.

Interazioni metaboliche

La inattivazione dei triptani coinvolge diverse isoforme del citocromo P450 e/o le monoamino-ossidasi (MAO). Pertanto, necessita di particolare cautela l'associazione di triptani con farmaci quali SSRI e inibitori delle MAO, comunemente utilizzati nel trattamento di disturbi frequentemente concomitanti nel paziente emicranico. La asso-

ciamento di sumatriptan, almotriptan, rizatriptan, zolmitriptan con IMAO può indurre la sindrome serotoninergica. Tutti i triptani metabolizzati da CYP1A2 e 3A4 possono interagire metabolicamente con gli estrogeni ma solo per il sumatriptan è stata dimostrata una ridotta clearance di circa il 30%. Infine, va ricordata la interazione tra propranololo e rizatriptan. In particolare un metabolita del propranololo ed il rizatriptan sono entrambi substrati della MAO-A.

Bibliografia

1. Fox AW. Comparative tolerability of oral 5-HT_{1B/1D} agonists. *Headache* 2000;40:521-527
2. Millson DS, Tepper SJ, and Rapoport A. Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:1-12
3. Saxena PR and Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P and Welch KMA (eds). *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 411-43
4. Buzzi MG, Moskowitz MA, Peroutka SJ, Buyn B. Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Br J Pharmacol* 1991;103:1421-8
5. Gupta P, Butler P, Shepperson NB, McHarg A. The in vivo pharmacological profile of eletriptan: a potent and novel 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 2000;398:73-81
6. Terron JA. The relaxant 5-HT receptor in the dog coronary artery smooth muscle: pharmacological resemblance to the cloned 5-HT₇ receptor subtype. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1560-6

Corrispondenza: dr.ssa M.G. Buzzi, IRCCS Neuromed, via Atinense 18 - 86077 Pozzilli (IS), Italy
E-mail: buzzi@neuromed.it

Genetica dell'emicrania *Genetics of migraine*

Carlo Casali, Filippo Maria Santorelli, Maria Spadaro, Francesco Pierelli

Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Roma "La Sapienza"

Parole chiave: CACNL1A4, emicrania, gene DRD2, genetica, mitocondriopatie
Key words: CACNL1A4, DRD2 gene, genetics, migraine, mitochondriopathies

L'emicrania è una malattia a distribuzione ubiquitaria con un forte impatto sociale. È caratterizzata dalla comparsa ricorrente di fenomeni parossistici dolorosi con un'ampia varietà sintomatologica, preceduti o meno da sintomi neurologici (emicrania con aura - migraine with aura, MA, emicrania senza aura - migraine without aura, MO). È una patologia frequente, forse la malattia neurologica più frequente, con una prevalenza media variabile tra il 10 ed il 15% della popolazione generale, maggiore nelle donne (circa il doppio degli uomini) (1). In Italia circa il 13% della popolazione è affetta da una delle varie forme di emicrania (2). L'eziopatogenesi dell'emicrania rimane largamente sconosciuta.

Sebbene la tendenza familiare a sviluppare emicrania con o senza aura sia stata riconosciuta da tempo, l'esatta modalità di trasmissione rimane indeterminata.

Le nuove tecniche di biologia molecolare hanno consentito enormi progressi nel campo della genetica umana come la identificazione dei geni responsabili di diverse malattie neurologiche tra cui la distrofia muscolare di Duchenne, le eredoatassie, le atrofie spinali. Recentemente anche il gruppo

delle patologie che si raggruppano sotto la denominazione comune di emicrania ha cominciato a beneficiare di tali progressi.

Da oltre 150 anni è stata riconosciuta la tendenza dell'emicrania a presentarsi in aggregati familiari, tuttavia non si è ancora raggiunto un consenso su un'unica modalità di trasmissione. Le teorie iniziali sulle modalità di eredità comprendono pattern a tipo trasmissione autosomica dominante con una maggiore penetranza nelle donne, trasmissione legata al cromosoma X o anche trasmissione recessiva. Più di recente in alcuni pazienti con emicrania è stata proposta un'altra modalità di trasmissione, quella materna non-mendeliana di tipo mitocondriale (2).

Vi sono in effetti numerosi esempi di casi familiari di emicrania in cui le modalità di segregazione della malattia sembrano sostenere la nozione di una semplicistica eredità mendeliana "monogenica". Tuttavia la maggior parte delle famiglie più piccole e i casi sporadici di emicrania rientrano più verosimilmente in pattern caratterizzati dai modelli multifattoriali delle patologie complesse. Analogamente, gli studi sui gemelli indicano chiaramente l'esistenza di determinanti genetici, sebbe-

ne il tasso di concordanza in gemelli monozigotici, ben al di sotto del 100% (0.32-0.44), suggerisca l'esistenza di altri fattori, tra cui le influenze ormonali, a lungo studiate.

L'era della moderna genetica molecolare nel campo dell'emicrania è stata inaugurata dagli studi sulla emicrania emiplegica familiare.

L'emicrania emiplegica familiare (Familial Hemiplegic Migraine, FHM) è una rara forma di emicrania con aura che si trasmette secondo modalità dominanti ad alta penetranza. Essa rappresenta la sola forma di emicrania con un pattern mendeliano definito. In alcune famiglie è stato dimostrato che la FHM si associa a mutazioni nel gene che codifica per la subunità alfa-1 del canale del calcio CACNL1A4 localizzato sul cromosoma 19 (3). Anomalie genetiche diverse a carico dello stesso gene sono responsabili di altre due affezioni alleliche alla FHM, la atassia periodica di tipo 2 (OMIM #108500) e la atassia spinocerebellare di tipo 6 (OMIM #183086 SCA6). Sono possibili fenotipi clinici puri oppure forme complicate dalla presenza di altre manifestazioni neurologiche. Ciò suggerisce la presenza di numerosi altri determinanti genetici o ambientali nel determinismo delle manifestazioni cliniche associate alle mutazioni del gene CACNL1A4. Del resto, la identificazione di almeno altri due loci cromosomici per la FHM sul cromosoma 1, indica l'esistenza di eterogeneità genetica (4-5). Di particolare importanza è inoltre la dimostrazione di un contributo del locus FHM sul cromosoma 19 anche per i tipi più frequenti di emicrania. Resta tuttavia da accertare se le mutazioni in CACNL1A4 (o in altri geni FHM) siano responsabili dell'effetto genetico principale ed in quale percen-

tuale di famiglie con emicrania "regolare" o se siano necessari numerosi altri geni per spiegare la componente genetica dell'emicrania con e senza aura. Quasi certamente più geni e più fattori o trigger ambientali interagiscono nel produrre l'emicrania e quindi ci si può aspettare una variabilità ed un certo grado di sovrapposizione fra i fenotipi emicranici (manifestazioni cliniche del difetto genetico). Data la complessità dell'espressione clinica e l'eziologia multifattoriale, gli studi familiari ed epidemiologici sono stati confusi da fattori legati al sesso dei partecipanti, all'età, e alla penetranza variabile nonché da fattori ambientali e talora da scarsa attenzione alla definizione clinica della sindrome emicranica. Inoltre, la diagnosi di emicrania e di altre cefalee dipende molto dalla storia familiare in assenza di segni clinici obiettivabili o marker biochimici, specialmente nei periodi liberi da malattia.

Sulla base della frequente presenza di crisi dolorose simil-emicraniche nell'ambito delle manifestazioni cliniche associate a difetti del DNA mitocondriale, è stato proposto che in alcune famiglie gli attacchi emicranici possano rappresentare la sola espressione di anomalie genetiche mitocondriali. Tale affascinante ipotesi non è stata verificata in studi successivi (6-7). Rimane tuttavia di grande interesse la possibilità che alterazioni del metabolismo ossidoriduttivi mitocondriale possano concorrere alla fisiopatologia dell'attacco emicranico. Geni mitocondriali rimangono fra i "candidati" per futuri studi.

Nel 1988 l'International Headache Society (IHS) ha stabilito i criteri per la diagnosi clinica delle sindromi emicraniche contribuendo a standardizzare la definizione di sindromi e fenotipi (8)

fornendo un punto di partenza razionale per le eventuali correlazioni col genotipo (il marker genetico di una specifica mutazione). È probabile che vi sia una significativa eterogeneità fenotipica o spettro di espressioni cliniche associate a ciascuna mutazione genica e probabilmente esiste anche un'importante eterogeneità genetica. Del resto la eterogeneità fenotipica e genetica sta rapidamente diventando la regola più che l'eccezione man mano che vengono scoperte le cause molecolari delle patologie geneticamente determinate. Tutto ciò finisce per minare dalle fondamenta il concetto a lungo sostenuto di patologie monogeniche.

Probabilmente l'eterogeneità fenotipica è legata alla presenza di geni modificatori così come ad influenze ambientali. Recenti e futuri studi di associazione si dovranno dedicare a ritrovare e definire il ruolo di geni di suscettibilità additivi e di per sé minori (vedi il recettore DR2 della dopamina) per le patologie emicraniche.

Nonostante la complessità della genetica dell'emicrania, il futuro appare promettente in quanto consentirà una maggiore comprensione delle cause della cefalea e fornirà nuove vie per più razionali ed efficaci approcci terapeutici. Questo processo è già iniziato: con la identificazione del primo gene per l'emicrania, i pazienti con mutazioni in questo gene sono stati rimossi dal gruppo eterogeneo di soggetti emicra-

nici e ciò sarà d'aiuto per i successivi studi genetici.

Bibliografia

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44:S17-23.
2. Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P et al. Testing models for genetic determination in migraine. *Cephalalgia* 1993;13:389-94.
3. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
4. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:1231-8.
5. Ducros A, Joutel A, Vahedi K et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-23 and evidence of further genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1997;42:885-90.
6. Di Gennaro G, Buzzi MG, Ciccarelli O et al. Assessing the relative incidence of mitochondrial DNA A3243G in migraine without aura with maternal inheritance. *Headache*. 2000;40(7):568-71.
7. Buzzi MG, Di Gennaro G, D'Onofrio M et al. mtDNA A3243G MELAS mutation is not associated with multigenerational female migraine. *Neurology* 2000;22:54(4):1005-7.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl):19-28.

Corrispondenza: dr C. Casali, Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università La Sapienza, Viale dell'Università 30 - 00186 Roma, Italy
E-mail: casali@uniroma1.it

Possibili correlazioni tra riscontri neurofisiologici e genetica molecolare nell'emicrania

Neurophysiologic findings and genetics of migraine: possible links

Anna Ambrosini, Jean Schoenen

Servizio Universitario di Neurologia del CHR Citadelle, Università di Liegi

Parole chiave: canali del calcio P/Q, cervelletto, emicrania, giunzione neuromuscolare, potenziali evocati corticali,

Key words: cerebellum, evoked cortical potentials, migraine, neuromuscular junction, P/Q calcium channels

Numerosi studi, condotti negli ultimi anni, hanno messo in evidenza la presenza di anomalie genetiche in una forma particolare di emicrania con aura, l'emicrania emiplegica familiare. Queste anomalie consistono in mutazioni puntiformi a carico del gene che codifica per la subunità 1A dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo P/Q (1). Questa subunità è codificata nel gene CACNA1A, sul braccio corto del cromosoma 19 (19p13), e le mutazioni di questo gene modificano la cinetica del canale (2). Esse potrebbero verosimilmente svolgere un ruolo anche nelle forme più comuni di emicrania, come suggerito dal riscontro di mutazioni a carico dello stesso locus genetico anche in alcuni casi di emicrania differente dalla forma emiplegica familiare (3), e da alcuni studi condotti con tecniche di sib-pair analysis (4) e di linkage analysis (5) in soggetti affetti da emicrania con e senza aura. I canali P/Q, largamente distribuiti nel sistema nervoso centrale, sono particolarmente rappresentati a livello della corteccia cerebrale, del cervelletto e della giunzione neuromuscolare e

principali responsabili della liberazione stimolo-indotta di neurotrasmettitori (6-7). Una loro disfunzione potrebbe quindi causare anomalie nel rilascio di vari neurotrasmettitori, anomalie che potrebbero a loro volta rendersi responsabili di disfunzioni di gravità variabile a carico delle suddette strutture.

In effetti negli emicranici è stata descritta una mancanza di abitudine ed, in alcuni casi, persino una "potenziazione" nell'ampiezza dei potenziali evocati visivi (VEP) nel corso di stimolazioni ripetute e prolungate (8-9) nonché nell'ampiezza di potenziali cerebrali a lunga latenza, quali la CNV (10). Una riduzione di ampiezza di risposte corticali evocate durante la ripetizione dello stesso stimolo, comparabile all'abitudine, si può verificare anche quando uno stimolo viene somministrato ad intensità crescenti. Ciò sembra riflettere un meccanismo corticale adattativo in grado di proteggere da un sovraccarico di stimolazione sensoriale, ma non viene riscontrato in tutti gli individui; al contrario, alcuni individui possono presentare un aumento in

ampiezza delle loro risposte evocate in concomitanza con l'aumento dell'intensità di stimolazione. Questo fenomeno prende il nome, per i potenziali evocati uditivi, di "Intensity Dependence of Auditory Potentials, IDAP" e presenta una correlazione negativa con la neurotrasmissione serotoninergica centrale (11). Gli emicranici presentano una dipendenza dei potenziali uditivi dall'intensità di stimolazione più elevata quando essa viene comparata con quella di soggetti normali; questo riscontro sembrerebbe legato ad una "potenziazione" della risposta agli stimoli di intensità più elevata (12). Entrambi questi patterns elettrofisiologici ("potenziazione" dei VEP e della CNV ed incremento dell'IDAP) sono stati valutati in coppie emicraniche genitori-figli ed i risultati sono stati analizzati con un complesso metodo statistico (Montecarlo). Questo metodo, correlando i dati di ogni genitore con quelli del proprio figlio e comparandoli successivamente a quelli di tutti i figli appartenenti alle altre coppie, ha permesso di individuare una stretta somiglianza tra patterns elettrofisiologici nell'ambito di ciascuna di queste coppie. Questo riscontro suggerisce la possibilità che questi aspetti elettrofisiologici, peculiari dei pazienti emicranici, possano essere espressione di un simile background genetico (13).

Uno studio 3D del movimento condotto per mezzo di un sistema di inseguimento bicamerale a raggi infrarossi (ELITEÆ) ha fatto emergere che i pazienti affetti da emicrania con aura e, in misura minore, senz'aura, presentavano dei segni subclinici di ipermetria, evidenti soprattutto nella direzione orizzontale del movimento (14). Considerando l'abbondante rappre-

sentazione dei canali del calcio di tipo P/Q nel cervelletto (sia a livello delle cellule del Purkinje che delle cellule granulari), questo riscontro fornisce ulteriore supporto al sospetto di un loro coinvolgimento in forme comuni di emicrania.

Dal momento che i canali del calcio di tipo P/Q sono particolarmente rappresentati anche a livello della giunzione neuromuscolare, dove controllano il rilascio stimolo-dipendente di acetilcolina (15), un loro malfunzionamento potrebbe comportare delle anomalie a carico della trasmissione neuromuscolare stessa. Per indagarne la presenza in una popolazione di soggetti affetti da vari tipi di emicrania (16-17) è stata utilizzata la tecnica della elettromiografia a singola fibra (SFEMG), il più sensibile tra i metodi praticabili in vivo per lo studio della trasmissione neuromuscolare (18). In questo studio la tecnica sopra menzionata si è rivelata efficace nell'identificare un sottogruppo di pazienti emicranici non classificabili come affetti da emicrania emiplegica familiare, ma caratterizzati da anomalie subcliniche della trasmissione neuromuscolare e da sintomi clinici, nel corso dell'aura, comuni ad altre malattie geneticamente correlate ad anomalie dei canali del calcio di tipo P/Q, quali sintomi sensitivo-motori, disturbi del linguaggio o dell'equilibrio, o aura prolungata (19).

Tutti questi dati indicherebbero indirettamente un coinvolgimento dei canali del calcio di tipo P/Q in forme di emicrania più comuni dell'emicrania emiplegica familiare. Se confermato, questo riscontro potrebbe condurre ad approcci terapeutici teoricamente più appropriati, quali ad esempio l'uso dell'acetazolamide, rivelatasi di un'efficacia spettacolare in altre patologie connesse

a disfunzioni dei canali P/Q su base genetica, quali ad esempio l'atassia episodica di tipo 2 (EA-2) e la stessa emicrania emiplegica familiare (20-23).

Indubbiamente, una conferma diretta dell'utilità della SFEMG nell'identificare sottogruppi di emicranici possibilmente affetti da disfunzioni dei canali del calcio di tipo P/Q su base genetica, può essere ottenuta soltanto per mezzo di un'analisi comparativa diretta tra dati clinici, elettrofisiologici e genetici. In effetti, uno studio in cui sono stati comparati trasmissione neuromuscolare (per mezzo della SFEMG) e patterns genetici (mutazioni note del gene CACNA1A e due polimorfismi - uno nell'esone 16 ed uno nell'introne 8 - a carico dello stesso gene) ha permesso di individuare un sottogruppo di pazienti emicranici caratterizzati da un'associazione tra trasmissione neuromuscolare con prestazioni più elevate ed omozigosi per le varianti alleliche nel polimorfismo esonico (assente nella popolazione di controllo) (24). Sebbene le conseguenze funzionali di questo polimorfismo - che non comporta modificazioni della sequenza aminoacidica - non siano ancora conosciute, i nostri risultati elettrofisiologici indicherebbero che esso sia associato ad un altro determinante genetico in grado di svolgere un ruolo "protettivo" nei confronti di un altro determinante - mutazione o polimorfismo - ancora sconosciuto, responsabile del deficit subclinico osservato nei pazienti emicranici.

Quest'ultima osservazione rafforza ulteriormente l'ipotesi che anche le anomalie rilevabili con la SFEMG siano geneticamente determinate, rinforzando le evidenze a favore di un coinvolgimento del gene CACNA1A non solo nell'emicrania emiplegica familiare, ma anche in tipi di emicrania molto più

comuni, come l'emicrania senza aura, con aura tipica e con aura prolungata. Un eventuale riconoscimento dell'emicrania, anche nelle sue varianti maggiormente prevalenti, come una affezione dei canali del calcio, offrirebbe prospettive molto interessanti sia per quanto riguarda l'indirizzo futuro delle ricerche sulla patogenesi e fenomenologia dell'attacco emicranico, sia per lo studio di trattamenti farmacologici mirati.

Bibliografia

1. Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996;87:543-552
2. Kraus R.L., Sinnegger M.J., Glossmann H., Hering S., Striessnig J. Familial hemiplegic migraine mutations change alpha1A Ca²⁺ channel kinetics. *J Biol Chem* 1998;273(10):5586-5590
3. Terwindt, G.M., Vermeulen, F.L.M.G., Kors, E.E. et al. Ca²⁺ channel (1A subunit gene (CACNA1A) mutation analysis in migraine associated disorders. *Cephalalgia* 1999;19(4):304
4. May, A., Ophoff, R.A., Terwindt G.M. et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995;96:604-608
5. Nyholt, D.R., Lea, R.A., Goadsby, P.J. et al. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998;50:1428-1432
6. Dolezal V., Tucek S. Calcium channels involved in the inhibition of acetylcholine release by presynaptic muscarinic receptors in rat striatum. *Br J Pharmacol* 1999;127(7):1627-32
7. Katz E., Protti D.A., Ferro P.A., Rosato Siri M.D., Uchitel O.D. Effects of Ca²⁺ channel blocker neurotoxins on transmitter release and presynaptic currents at the mouse neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1997;121(8):1531-40
8. Schoenen J., Wang W., Albert A., Delwaide P.J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in mi-

- graine patients between attacks. Eur. J. Neurol. 1995;2:115-22
9. Afra J., Proietti-Cecchini A., De Pasqua V. Albert A., Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. Brain 1998;121:233-241
 10. Schoenen J., Maertens de Noordhout A., Timsit-Bertier M., Timsit M. Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. Cephalgia 1986;6:229-33
 11. Hegerl U., Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. Biol. Psychiatry 1993;33:173-87
 12. Wang W., Timsit-Bertier M., Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: and indication of cortical potentiation and low serotonergic transmission? Neurology 1996;46:1404-9
 13. Sandor P.S., Afra J., Proietti-Cecchini A., Albert A., Schoenen J. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. Neuroreport 1999;10:1235-8
 14. Sandor P.S., Mascia A., De Pasqua V., Schoenen J. A quantified finger-nose test indicates subclinical cerebellar signs in a subgroup of migraine patients. Cephalgia, 1998;18:389
 15. Sugiura, Y., Woppmann, A., Miljanich, G.P., Ko, C.P. A novel omega-conopeptide for the presynaptic localization of calcium channels at the mammalian neuromuscular junction. J. Neurocytol 1995;24:15-27
 16. Ambrosini, A., Maertens de Noordhout, A., Alagona, G., Dalpozzo, F., Schoenen J. Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. Neurosci Lett 1999;276:201-203
 17. Ambrosini A., Maertens de Noordhout A., Schoenen J. Subclinical SFEMG abnormalities in a subgroup of migraine patients. Neurology 2000;54-7 (S3): A145
 18. Stalberg, E., Trontelj, J.V. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fibre electromyography. J. Neurosci. Methods 1997;74:145-154.
 19. Ducros A, Campbell JK. Familial Hemiplegic Migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). The Headaches -2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:501-505
 20. Griggs RC, Moxley RT, Lafrance RA et al. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. Neurology 1978;28:1259-1264
 21. Athwal BS, Lennox GG. Acetazolamide responsiveness in familial hemiplegic migraine. Ann Neurol 1996;40:820-821
 22. Battistini S, Stenirri S, Piatti M et al. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. Neurology 1999;53:38-43
 23. Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:565-568
 24. Ambrosini A, Santorelli FM, Martini B et al. Correlation between single fiber EMG findings and CACNA1A gene polymorphisms in migraine. Cephalgia, 2000;20(4):275-276

Corrispondenza: dr.ssa A. Ambrosini, IRCCS Neuro-med, via Atinense 18 - 86077 Pozzilli (IS), Italy
E mail: anna.ambrosini@neuromed.it

CEFALEE TODAY

e-bulletin www.cefalea.it

ANNO 3 NUMERO 13
APRILE 2001

L'aura emicranica

In una piccola percentuale di individui (circa l'1% della popolazione globale) l'emicrania può associarsi a sintomi neurologici di disfunzione di uno o più distretti cerebrali, definiti nel loro insieme come "aura". Tale termine, che letteralmente significa venticello o brezza, è stato mutuato dalla branca della neurologia che studia l'epilessia, in cui viene comunemente utilizzato per identificare i segni premonitori della crisi convulsiva. La forma di emicrania che si associa a sintomi neurologici premonitori, un tempo in-

dicata con aggettivi come "classica", "oftalmica", "comitata", "accompagnata" o "afasica", viene oggi definita semplicemente con il termine di "emicrania con aura". L'aura consiste in uno o più sintomi irritativi (visione di lucine, formicolii al corpo) o deficitari (mancanza della visione in alcune aree del campo visivo, paralisi degli arti di un lato del corpo) che precedono la cefalea e possono durare - ognuno - da 4 a 30 minuti, estinguendosi nell'arco di 60 minuti. I sintomi più frequentemente riportati sono quelli

visivi, generalmente caratterizzati dalla presenza di macchie nere o luminose che si ingrandiscono, spostandosi nel campo visivo. Talora può realizzarsi un'evoluzione nel tempo dei sintomi, per cui i disturbi visivi iniziali lasciano il posto a sintomi sensorio-motori (formicolio e paresi/paralisi) a cui possono seguire disturbi del linguaggio, quando è interessato l'emisfero dominante. Questo sviluppo temporale (o "marcia") dei sintomi dell'aura corrisponde, topograficamente, all'ipofunzione di aree corticali vici-

ne secondo una progressione che, iniziando dalla corteccia occipitale, si sposta anteriormente. La cefalea che segue l'aura presenta le tipiche caratteristiche dell'emicrania: unilaterale, pulsante, intensificata dall'attività quotidiana, associata a nausea, vomito, fastidio per la luce e per il rumore. Tuttavia è opinione comune che gli attacchi di "emicrania con aura" siano caratterizzati da una fase dolorosa meno intensa e più breve rispetto a quelli della più comune forma "senza aura". In base alle carat-

nausea, vomito, fastidio per la luce e per il rumore. Tuttavia è opinione comune che gli attacchi di "emicrania con aura" siano caratterizzati da una fase dolorosa meno intensa e più breve rispetto a quelli della più comune forma "senza aura".

In base alle caratteristiche dei sintomi dell'aura ed ai loro rapporti temporali con la fase dolorosa, si distinguono vari sottogruppi di emicrania con aura.

Ad esempio, se i sintomi premonitori si protraggono fino a 7 giorni, si parla di emicrania con aura prolungata, mentre se è presente l'aura, ma non segue la cefalea, si tratta di aura emicranica senza cefalea.

Nell'emicrania basilarile i sintomi premonitori sono legati non già ad una disfunzione corticale, bensì all'interessamento di strutture profonde poste al di sotto del cervelletto. In tal caso,

l'aura è caratterizzata dalla presenza simultanea di due fra i seguenti sintomi: disturbi visivi bilaterali, difficoltà ad articolare le parole, vertigini, ronzii, sordità, visione doppia, perdita dell'equilibrio, formicolii o parestesi che interessano entrambi i lati del corpo e perdita della coscienza. Nella rara forma emiplegica familiare, per la quale sono state identificate sicure determinanti genetiche, i sintomi dell'aura includono parestesi o paralisi, anche prolungata, di metà del corpo e sono colpiti più membri di una stessa famiglia. Nella stragrande maggioranza dei casi questi disturbi si risolvono senza complicanze. Tuttavia, per le problematiche di diagnosi differenziale con la malattia ischemica cerebrale, l'epilessia e alcune neoplasie, nonché per il potenziale aumento del rischio per disturbi cerebrovascolari, appare importante consulta-

re prontamente il medico specialista che consiglierà gli accertamenti, le

cure e le precauzioni necessarie.

Cristina Tassorelli

L'emicrania e il medico di medicina generale

L'emicrania è una patologia molto frequente e con alti costi sociali. In uno studio americano è stato evidenziato che il 59% delle donne ed il 71% degli uomini affetti da emicrania non avevano mai consultato un medico, verosimilmente ricorrendo all'auto-medicazione con prodotti da banco, spesso di efficacia discutibile. Partendo da questi presupposti, nel corso del '99-2000, è stato condotto, presso l'Istituto Neurologico Mondino di Pavia, uno studio che si è posto l'obiettivo di indagare il ruolo del Medico di Medicina Generale nella gestione dei pazienti con emicrania; hanno col-

laborato 28 medici della provincia di Pavia e 20 medici della provincia di Roma. Sono stati studiati circa 200 pazienti affetti da emicrania (85% di sesso femminile), due terzi seguiti da medici di Pavia e provincia, un terzo da medici di Roma e provincia. Un terzo dei pazienti studiati era già stato inviato dal medico di medicina generale presso un Centro Cefalee delle rispettive città o di altre sedi italiane; le motivazioni dell'invio sono risultate soprattutto l'incertezza nella formulazione di una diagnosi specifica, l'inadeguata risposta ai trattamenti prescritti dallo stesso curante, la richiesta del parere specia-

una diagnosi specifica, l'inadeguata risposta ai trattamenti prescritti dallo stesso curante, la richiesta del parere specialistico avanzata dal paziente.

I restanti due terzi dei pazienti, indagati nello studio erano, invece, direttamente seguiti dallo stesso medico di medicina generale che, dopo aver formulato la diagnosi di emicrania, aveva consigliato un trattamento.

I farmaci maggiormente prescritti sono risultati i sintomatici, anche quelli specifici per l'emicrania di ultima generazione (triptani); in circa un quinto dei pazienti il medico di Famiglia ha suggerito una terapia di profilassi. Una discreta percentuale di soggetti non ha però seguito i suggerimenti del proprio medico, prose-

guendo farmaci già in uso - anche di automedicazione - i quali potevano essere alla base di una situazione di dipendenza/ abuso (assunzione giornaliera di sintomatici, anche se scarsamente efficaci). Un medico coinvolto nello studio ha riportato una frase che ci è sembrata molto indicativa di questi comportamenti di automedicazione: relativamente alle cure farmacologiche per il mal di testa una paziente affermava di "ascoltare i consigli di amiche e colleghi di lavoro". Oltre il 70% dei medici ha affermato di compilare da "qualche volta" a "spesso" certificati di malattia per il mal di testa. Non sono emerse differenze significative di comportamento, nel trattare la patologia in esame, tra medici delle due

realità geografiche prese in considerazione. Oltre i due terzi dei medici hanno ritenuto la cefalea, in considerazione dell'alta frequenza di pazienti affetti che si trovano a gestire, la patologia neurologica più meritevole di aggiornamento. È emersa, inoltre, la necessità di un miglioramento del rapporto tra medico di medicina generale e specialista; tale rapporto è stato giudicato buono solo da un quinto degli intervistati.

In conclusione, emergono dallo studio alcune considerazioni generali: 1) è necessario che il paziente affetto da cefalea si rivolga, in prima istanza, al medico di medicina generale evitando l'automedicazione che può contribuire al peggioramento della malattia ed all'au-

nato della spesa sanitaria (sia dei costi diretti - esami, farmaci - che di quelli indiretti - giornate lavorative perse); 2) il medico di medicina generale intraprende un trattamento della patologia; si rivolge successivamente allo specialista nei casi di diagnosi difficile e/o complicata o per mancata risposta ai trattamenti. A tale scopo risulta molto rilevante l'aggiornamento per far sì che il medico di medicina generale formuli una corretta diagnosi del tipo di cefalea e prescriba un trattamento adeguato; 3) il medico di medicina generale e lo specialista devono migliorare lo scambio reciproco di informazioni sul paziente al fine di una corretta e proficua gestione della malattia.

Emanuela Gerosa

CONTAGOCCE

@ **Studiare l'olfatto: un ausilio per la diagnosi di emicrania**

*Grosser K. e coll.,
Cephalalgia 2000;20:621-31*

L'ipereccitabilità dei neuroni trigeminali e il fenomeno della depressione transitoria dell'attività nei neuroni della corteccia cerebrale (spreading depression) sono in grado di attivare il sistema trigemino-vascolare, coinvolto nei meccanismi che scatenano l'attacco emicranico.

Ricercatori tedeschi hanno studiato i potenziali evocati trigeminali e quelli olfattivi in un gruppo di donne con emicrania con e senza aura. La stimolazione dei recettori nasali è stata effettuata mediante getti di CO₂, mentre lo stimolo olfattivo specifico consisteva nell'esposizione ad H₂S (la sostanza ha un odore di uova marce). Le pazienti emicraniche, paragonate ai soggetti di controllo, hanno mostrato una risposta più ampia alla stimolazione trigeminale ma ampiezze più basse dei potenziali olfattivi. I dati ottenuti confermano l'esistenza di un'iperattività trigeminale nell'emicrania, senza però modificazioni particolari dei recettori che segnalano le modificazioni chimiche dell'organismo. Sembra, inoltre, che i potenziali evocati olfattivi riescano a discriminare con maggior precisione i pazienti dai soggetti di controllo; l'evidenza scientifica sottolinea, ancora una volta, l'importanza del sistema olfattivo nell'emicrania. Non dimentichiamo, infatti, che durante un attacco emicranico è spesso presente un'intolleranza a luce, rumori e odori.

@ **Cosa succede dopo il primo periodo di cefalea a grappolo**

*Sjostrand C. e coll.,
Cephalalgia 2000;20:653-7*

Autori svedesi hanno esaminato 60 pazienti nei quali era stato diagnosticato, per la prima volta, un periodo attivo di malattia come "episodio di una cefalea a grappolo".

Nel gruppo di 49 pazienti, di cui si disponeva di dati completi, 13 mostravano di aver avuto un solo grappolo nell'arco di un periodo di osservazione di 8.9 anni.

Su 36 pazienti con diagnosi definitiva di cefalea a grappolo, secondo i criteri internazionali della IHS, 31 risultavano affetti da una forma episodica, 4 da una forma primariamente cronica e 1 da una forma secondariamente cronica.

L'83% dei casi, con diagnosi definitiva di cefalea a grappolo, aveva mostrato la comparsa di un secondo periodo di malattia entro 3 anni oppure un andamento cronico sin dall'esordio. Di 6 pazienti non si poteva disporre dei dati di follow-up; di ulteriori 6 soggetti, deceduti per cause diverse, uno aveva la diagnosi definitiva di cefalea a grappolo e 5 non avevano più manifestato periodi di crisi.

Lo studio ha evidenziato che: 1) è possibile che la cefalea a grappolo si manifesti con un solo grappolo; 2) assai più spesso la ricomparsa delle crisi dolorose avviene entro i 3 anni e, solo nel 17% dei casi, dopo i 3 anni.

effea



Per informazioni:

Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.)
C.P. 255 - 27100 Pavia
Tel.e Fax 0382.380358
E-mail: alcegroup@tin.it



Cefalee Today
Bollettino bimestrale
a cura della Fondazione Cirna
Editore: CIRNA FOUNDATION
E-mail: cirna@cefalea.it

Workshop “Migraine Day 3” - Cefalea cronica quotidiana: dalla neurobiologia alla terapia”

Torino, 10 novembre 2001

La cefalea cronica quotidiana (Chronic Daily Headache – CDH) è una patologia che colpisce nei paesi occidentali circa il 4% della popolazione adulta. Una forma di cefalea cronica è presente in circa la metà dei pazienti che afferiscono ad un Centro Cefalee. Spesso si tratta di pazienti che abusano di farmaci analgesici, che presentano una depressione dell'umore, una ridotta capacità lavorativa ed una alterazione significativa della qualità di vita.

Non vi sono, oggi, criteri diagnostici internazionalmente validati per la CDH. La classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 1988 prevede forme croniche di cefalea tensiva e di cefalea a grappolo ma non prevede forme croniche di emicrania. A partire dagli inizi degli anni '90, diversi ricercatori hanno presentato criteri di classificazione della cefalea cronica quotidiana, cioè di quelle forme di cefalea con una frequenza critica superiore a 180 giorni all'anno. I criteri maggiormente diffusi sono quelli presentati nel 1994 da Silberstein e coll. che prevedono 4 forme di CDH: l'emicrania trasformata, la cefalea tensiva cronica, la cefalea giornaliera persistente di nuova insorgenza e l'emicrania continua. Circa l'80% dei pazienti affetti da CDH presenta una emicrania trasformata mentre il 15% è affetto da cefalea tensiva cronica. La trasformazione di una forma di emicrania da episodica a cronica può essere improvvisa (20%) o progressiva (80%).

Diversi fattori possono favorire la cronicizzazione di una forma episodica di cefalea. I principali sono l'abuso di farmaci, la coesistenza di disturbi psichiatrici quali depressione ed ansia e le alterazioni del ciclo mestruale nella donna.

La fisiopatologia della cefalea cronica quotidiana è ignota. L'abuso di analgesici, presente in circa il 50% dei pazienti con CDH, è stato riconosciuto come un fattore chiave nella trasformazione di una forma episodica in una forma cronica di cefalea primaria. Il meccanismo della cronicizzazione associata ad abuso di analgesici è stato messo in correlazione con una alterazione funzionale dei sistemi serotoninergici e dei sistemi oppioidi cerebrali. L'elevata comorbidità psichiatrica, in particolare per disturbo depressivo, dei pazienti con CDH è nota sin dalle iniziali descrizioni di tale patologia. Tuttavia, da un punto di vista eziopatogenetico, non sappiamo se sia il disturbo dell'umore a favorire la cronicizzazione del dolore o il dolore cronico a generare il quadro depressivo. Infine, in una certa percentuale di pazienti non si riesce a mettere in evidenza alcun fattore associato alla cronicizzazione della cefalea. Questi pazienti vengono, pertanto, classificati come affetti da CDH idiopatica. Tale fenomeno è stato spiegato con il modello del kindling e con quello della sensitizzazione cerebrale. Stimolazioni dolorose ripetute possono indurre una modificazione permanente delle caratteristiche bioe-

soglia del dolore e favorire la cronicizzazione della cefalea.

Non esistono, oggi, linee guida universalmente accettate per la terapia della cefalea cronica quotidiana. Pochi trattamenti terapeutici (farmacologici e non) sono stati adeguatamente studiati. In una recente review, Redillas e Solomon hanno messo in evidenza che, dalla pubblicazione dei criteri IHS nel 1988, sono stati proposti più di 60 differenti schemi terapeutici per la CDH. I farmaci più utilizzati sono gli antidepressivi (sia triciclici che SSRI) ed i miorilassanti ma gli studi controllati versus placebo sono pochi. Pertanto, il medico che si trova a trattare un paziente con tale patologia non dispone di precise indicazioni sulla strategia terapeutica più efficace.

Per un adeguato approfondimento delle problematiche scientifiche e tera-

peutiche connesse alla cefalea cronica quotidiana il 10 novembre 2001 si svolgerà a Torino, presso il Centro Congressi "Torino Incontra", il workshop "Migraine Day 3 – La Cefalea Cronica Quotidiana: dalla neurobiologia alla terapia". Verrà, inizialmente, effettuato un update sulle conoscenze in merito all'epidemiologia, all'eziologia ed alla patogenesi della cefalea cronica quotidiana. Una sessione verrà dedicata alla comorbidità psichiatrica della CDH. Le opzioni terapeutiche farmacologiche, con particolare riguardo all'utilizzo dei farmaci antiepilettici, verranno discusse nei dettagli.

Infine, le comunicazioni libere completeranno l'aggiornamento su tale frequente patologia.

Lorenzo Pinessi

A cura di Franco Granella

Case-control study on the epidemiology of cluster headache. II: anthropometric data and personality profile

Italian Cooperative Study Group on the Epidemiology of Cluster Headache (ICECH)

Si tratta di uno studio epidemiologico di tipo caso-controllo, che ha indagato l'esistenza di un'associazione tra cefalea a grappolo (CG) ed alcuni peculiari tratti fisici e personalogici, individuati precedentemente in modo aneddotico o in studi non controllati. Centoventi pazienti affetti da CG ed altrettanti controlli di pari sesso ed età sono stati sottoposti al questionario di personalità Minnesota Multiphasic Personality Inventory e a 20 misure antropometriche riguardanti sia il capo che il soma. Inoltre, le fotografie di 71 soggetti maschi (38 casi e 33 controlli) sono state esaminate da due esperti neurologi, che dovevano decidere in cieco quali soggetti fossero affetti da CG. Sia i casi che i controlli hanno mostrato normali profili di personalità. Le misure antropometriche sono risultate sovrapponibili nei due gruppi, ad eccezione di una maggior larghezza della faccia nei casi. La sensibilità e la specificità delle fotografie dei pazienti per la diagnosi di CG sono risultate 0,71 e 0,67 per l'esaminatore 1 e 0,63 e 0,58 per l'esaminatore 2, rispettivamente. In conclusione, i pazienti con CG non sembrano avere tratti tipici di personalità né un peculiare aspetto fisico. Certe caratteristiche del cranio e/o della cute, tuttavia, potrebbero conferire ad alcuni pazienti un aspetto tipico del volto.

Funct Neurol 2000;15:215-23

Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course?

Barbanti P, Fabbrini G, Vanacore N, Rum A, Lenzi GL, Meco G, Cerbo R.

Gli autori hanno indagato il decorso dell'emigrania nella malattia di Parkinson (MP), malattia dopaminergica troncoencefalica per eccellenza, dal momento che meccanismi troncoencefalici e neurotrasmissione dopaminergica sono implicati nella fisiopatologia dell'emigrania. Sono stati intervistati 237 pazienti affetti da MP, per determinare la prevalenza dell'emigrania, lifetime e attuale. Inoltre, in uno studio trasversale, il decorso dell'emigrania nei pazienti con MP è stato paragonato a quello della malattia in un gruppo di emigranici per il resto sani di pari sesso ed età. I pazienti con MP hanno mostrato una prevalenza lifetime dell'emigrania del 27,8% ed una prevalenza attuale del 13,1%. Una familiarità per emigrania era meno frequente nei pazienti con MP rispetto ai controlli. La frequenza dell'emigrania attuale era significativamente più bassa nei pazienti con MP rispetto ai controlli (47,0% vs 68,2%; OR = 0,41; IC 95% = 0,19-0,89). In circa 2/3 dei pazienti con MP l'emigrania era migliorata o scomparsa dopo l'esordio della MP. Questi risultati suggeriscono che la MP potrebbe abbreviare il decorso dell'emigrania. Possibili spiegazioni includono un effetto profilattico esercitato dalla terapia dopaminergica oppure un effetto positivo dei meccanismi fisiopatologici della MP, come la degenerazione della substantia nigra, sull'emigrania.

Cephalalgia 2000;20:720-3

Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks

Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V.

Nonostante l'evidenza risultante dal modello sperimentale della cefalea indotta da nitroglicerina, l'aumento endogeno della produzione di nitrossido (NO) durante gli attacchi di emicrania rimane ipotetico. E' stato speculato, ma non ancora confermato sperimentalmente, che vi è una stretta relazione tra l'attivazione del ciclo L-arginina/NO e la produzione di alcune prostaglandine vasoattive ed algogene. Nel presente studio sono stati determinati mediante HPLC i livelli di nitriti, i metaboliti stabili del NO, nel sangue della vena giugulare interna di 5 pazienti affetti da emicrania senza aura, esaminati durante un attacco. I campioni sono stati prelevati dopo 30', 1, 2 e 4 ore dall'inizio dell'attacco e alla fine della crisi. Negli stessi tempi sono stati determinati mediante metodo RIA i livelli plasmatici di peptide geneticamente correlato alla calcitonina (CGRP), neurokinina A (NKA), prostaglandina E₂ (PGE₂) e 6-keto-PGF_{1α}, il prodotto stabile della PGI₂. Infine, sono stati misurati mediante RIA i livelli dei messaggeri intracellulari cGMP e cAMP. I livelli di nitriti, cGMP, CGRP e NKA hanno raggiunto un picco alla prima ora, quindi hanno iniziato a decrescere progressivamente e sono ritornati, dopo la fine dell'attacco, a valori simili o più bassi di quelli trovati al momento dell'inserzione del catetere. I livelli di PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} e cAMP sono anch'essi aumentati significativamente alla prima ora, ma hanno raggiunto un picco alla seconda ora, per rimanere poi stabili fino alla sesta ora e quindi decrescere dopo la fine della crisi, divenendo infine più bassi di

quelli iniziali. I risultati dello studio sono in favore di un'attivazione precoce del ciclo L-arginina/NO, che accompagna il rilascio di peptidi vasoattivi dalle terminazioni trigeminali e di un aumento successivo di prostanoidei con proprietà algogene e vasoattive, che può intervenire nel mantenimento della cefalea.

Cephalalgia 2000;20:907-18

Chronic bilateral headache responding to indomethacin

Hannerz J.

Tre pazienti in cui era stata diagnosticata una cefalea di tipo tensivo cronica (secondo i criteri IHS) bilaterale hanno risposto completamente all'indometacina, con la quale sono stati trattati per più di due anni. La cefalea recidivava 12-26 ore dopo la sospensione dell'indometacina. Cinquanta mg di indometacina ev hanno provocato la scomparsa della cefalea per un periodo di 6,5-25 ore, analogamente a quanto descritto per l'emicrania continua. L'autore conclude che potrebbe esservi un sottogruppo di pazienti con cefalea cronica bilaterale che risponde all'indometacina, che vengono attualmente considerati affetti da cefalea di tipo tensivo cronica.

Headache 2000;40:840-3

Course of primary headaches during hormone replacement therapy

Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F.

Lo studio, della durata di 7 mesi, si è proposto di valutare l'influenza della terapia ormonale sostitutiva (TOS) sul decorso della cefalea in 50 donne in menopausa affette da una cefalea primaria. Alla prima visita le donne sono state ran-

domizzate separatamente in due gruppi, a seconda della diagnosi di cefalea primaria: emicrania senza aura (ESA) o cefalea di tipo tensivo episodica (CTTE). Dopo un mese di run-in, le pazienti hanno ricevuto per 6 mesi uno dei due seguenti schemi di TOS: 1) estradiolo transdermico 50 µg ogni 7 giorni per 28 giorni più medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg/die dal 15° al 28° giorno; 2) estrogeni orali coniugati 0,625 mg/die per 28 giorni più MAP 10 mg/die per gli ultimi 14 giorni del ciclo. Mentre nei pazienti con CTTE non si è verificato alcun cambiamento significativo della cefalea con nessuno dei due schemi di TOS, il decorso dell'emicrania è invece risultato differente a seconda della via di somministrazione della TOS. Infatti, sia la frequenza degli attacchi che i giorni con cefalea che il consumo di analgesici sono significativamente aumentati al terzo e sesto mese di terapia nel gruppo che assumeva estrogeni per os, mentre nel gruppo in trattamento con estrogeni transdermici non si sono verificate variazioni. In conclusione, la TOS sembra influire negativamente solo sul decorso dell'emicrania e solo quando somministrata per os.

Maturitas 2001;38:157-63

Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache

Lodi R, Iotti S, Cortelli P, Pierangeli G, Cevoli S, Clementi V, Soriani S, Montagna P, Barbiroli B.

Gli Autori hanno utilizzato la risonanza magnetica spettroscopica con fosforo per valutare in vivo la concentrazione di magnesio libero citosolico [Mg(2+)] e l'energia libera rilasciata dalla rea-

zione dell'idrolisi dell'ATP, indice delle condizioni bioenergetiche della cellula. Sono stati studiati 78 pazienti affetti da emicrania (E) in periodo intercritico (7 con ictus emicranico, 13 con emicrania con aura prolungata, 37 con emicrania con aura tipica o emicrania basilare e 21 con emicrania senza aura) e 13 pazienti con cefalea a grappolo (CG). Nei lobi occipitali di tutti i sottogruppi di E e nella CG il [Mg(2+)] e l'energia libera rilasciata dall'idrolisi dell'ATP sono risultati significativamente ridotti.

Tra i pazienti con E, il livello di energia libera rilasciata dall'idrolisi dell'ATP e il [Mg(2+)] hanno rivelato un trend in accordo con la gravità del fenotipo clinico, mostrando entrambi i valori più bassi nei pazienti con ictus emicranico e i più alti nei pazienti con emicrania senza aura.

Questi risultati sono a favore dell'ipotesi degli Autori secondo cui la riduzione del [Mg(2+)] nei tessuti con disfunzione mitocondriale sarebbe secondaria al deficit bioenergetico e contro, viceversa, un ruolo primario del [Mg(2+)] come causa del deficit bioenergetico stesso.

Brain Res Bull 2001;54:437-

Obituary

*“Sol chi non lascia eredità di affetti poca gioia ha nell’urna”
U. Foscolo (I sepolcri)*

Enorme eredità d'affetti, d'amore per ogni creatura che gli è passata accanto lascia il prof. Fernando di Jeso con la sua improvvisa morte. Scienziato di grande levatura, poeta raffinato con i suoi canti dell'anima, attivista competente nelle problematiche sociali, amante di vari sport ed in particolare esperto di navigazione su motoscafi abitabili, sopravvivrà nella memoria dei suoi cari colleghi, amici e studenti, per il suo entusiasmo e la gioia di vivere.

Il prof. Fernando di Jeso è stato dall'aprile 1999 il primo presidente di Alleanza Cefalalgici. Il comitato tecnico-scientifico di Alleanza Cefalalgici ne ricorda le grandi doti di saggezza ed umanità.

*Isabella Raheli
(da Cefalea Today "10" - ottobre 2000)*

Formazione dell'adulto (compreso l'insegnamento universitario)

Un esperimento audace ed efficace in mezzo al dilagare dell'insuccesso (compreso l'allungarsi della durata media reale dello studio universitario rispetto alla durata legale, la bassa percentuale che giunge alla laurea, i massicci abbandoni) e due brevi esempi concreti di percorsi didattici moderni su due capitoli di Biochimica in Facoltà di Medicina

Fernando di Jeso

Cattedra di Chimica Biologica, Università di Pavia

*Ai miei ex studenti sperando
che vogliano considerarsi miei allievi:
però, insieme ne abbiamo fatta di strada!*

Molte delle cose che sto per dirvi, a molti di voi le ho già dette a suo tempo nei nostri incontri che hanno costituito i vostri corsi di Chimica Biologica.

Soprattutto negli ultimi tre decenni ero ben cosciente di svolgere un "corso programmato", un coinvolgimento, cioè, interattivo su un percorso di approfondimento che si richiamasse alle conoscenze pregresse dei discendenti o a nozioni già poste a loro disposizione dal docente negli incontri precedenti, in maniera *soft*, senza clamori, anzi alla chetichella, in maniera direi quasi subdola, per vie traverse; un percorso interlocutorio in cui il docente interpella (non interroga) i suoi 250 studenti su una successione concatenata di quesiti elementari che spezzettano il problema fino al punto di concedere due sole risposte ad ogni quesito: l'una giusta, l'altra sbagliata; insomma fino a ricondurre la soluzione dell'intero problema nelle rotaie di un sistema binario, "programmato", per l'appunto, come i programmi delle moderne intelligenze artificiali elettroniche. Certo per poter fa-

re questo bisogna padroneggiare la materia in maniera assoluta; di volta in volta avere assolutamente presente alla mente, e chiaro, l'intero quadro dell'area a cui appartiene la lezione del giorno; riuscire a sentire momento per momento gli umori dell'aula e a farli esprimere. La mia non comune capacità a sezionare le domande, a porgere le varie sezioni in maniera rigorosamente concatenata ed efficace (un po' come saper raccontare le barzellette) è forse anche frutto della mia esperienza enigmistica dai 13 ai 26 anni, quando fui lettore assiduo ed attivo e collaboratore saltuario delle varie rubriche della rivista *La Settimana Enigmistica*.

Come ho sempre affermato, per insegnare a qualcuno non è sufficiente conoscere cosa fare apprendere, ma è fondamentale conoscere il più possibile chi deve apprendere. Ancor più se è adulto, bisogna considerare che è dotato di proprie conoscenze, esperienze, opinioni, per tenerne conto e per tributare loro il dovuto rispetto.

Guardarsi dallo schiacciare l'allievo pre-

sentandogli l'immagine della di lui ovvia ignoranza su ciò che viene a imparare (se non lo ignorasse per quale ragione al mondo dovrebbe venire ad impararlo?). Guardarsi dal vantarsi di insegnare una materia difficile (bisogna, al contrario, dare ad intendere, fin quanto è possibile, che la materia sia facile) e guardarsi dal dare di sé un'immagine di superuomo. Sempre sottolineare le risposte azzeccate, gratificare l'allievo che le dà e l'intera classe, sorvolare il più possibile su quelle errate, girarvi intorno, riproporre il quesito da altri punti di vista, dopo aver ricordato altri presupposti facilitanti, mettere l'allievo sulla strada fino a metterlo di fronte all'evidenza, dare quartiere fino a che l'allievo e la classe non si correggono da soli. Ricordarsi comunque che è molto diverso che la risposta esatta sia pronunciata materialmente dall'allievo interpellato o, il che è equivalente, da un suo compagno della classe anziché dal docente; suggerirgli quasi la risposta non è la stessa cosa che pronunciarla materialmente: una risposta considerata propria entra per una porta privilegiata nel bagaglio delle proprie conoscenze. Orefice (1) afferma che una delle cause di insuccesso dell'attività formativa rivolta agli adulti è che da questi i contenuti devono essere "metabolizzati" in modo che diventino parte dell'identità e quindi si traducano in punti di vista originali, tenendo conto che la personalità dell'adulto è fortemente strutturata ed ormai definita.

Non puntare a formare un'élite con chi segue, abbandonando il resto, ma cercare di non lasciare indietro nessuno, provare a portare tutti alla sufficienza (che, ben inteso, il docente deve essere così abile da costruire sufficiente

per l'esplicazione della professione futura!). Cercare di coinvolgere tutta la classe per l'intera durata della lezione: appena cade l'interesse, anche di una piccola minoranza, meglio vale e rimandare al giorno successivo. Per la stessa ragione è assurdo irrigidirsi su verifiche drastiche delle presenze e volere assolutamente tutti sempre in classe e silenziosi al 100% delle lezioni (specie se sono ripetitive, nozionistiche, noiose). Questo comportamento costringe alla presenza passiva, sonnolenta, assente, sia pure di una minoranza: l'"assenteismo mentale" contagia fatalmente l'intera classe; è come la cattiva compagnia. Questo non vuol dire che bisogna incoraggiare l'assenteismo, al contrario, ogni scuola deve indicare chiaramente quale è il numero massimo di assenze tollerato; all'interno di questo numero bisogna assolutamente evitare che venga in classe quello studente che quel giorno ha sonno. In genere chi ha una buona ragione per assentarsi si fa mettere al corrente da chi alla lezione c'è stato: anche la vecchia pedagogia insegna che le comunicazioni tra studenti sono generalmente più efficaci di quelle tra docente e studente, a parte eventuali errori di comprensione (ma tra docente e studente presente) da correggere continuamente nelle lezioni successive. Attenzione! Durante la lezione si possono verificare brusii e vociare legati a commenti sull'ultima battuta del percorso formativo, guai a bloccarli, a reprimerli: bisogna attendere che si spengano; meglio ancora riuscire a farli esplicitare e portarli a discussione collettiva.

Il percorso didattico deve essere il più semplice possibile. Cominciare dalle

(1) Orefice P. Dirigenti e scuola. La Scuola, dicembre 1993

conoscenze comuni a tutta la classe, costringere a tirarle fuori: gli studenti sono molto pigri a farlo spontaneamente. Procedere ad un ritmo sufficientemente lento perchè possa andare bene anche ai più lenti e verificarlo continuamente. Non avere paura di ribadire concetti e dati già trattati, tutte le volte che incrociano di nuovo il percorso formativo. Il formatore deve andare sempre al nocciolo del problema, sfrondare la materia il più possibile e assumersi la responsabilità di scegliere strettamente ciò che egli stima indispensabile per la formazione completa dei futuri professionisti, non un grano di più. Aborrire il nozionismo come la peste. In ogni percorso formativo non saltare nessun passaggio per paura di essere prolisso o complicato: complicato è fare apprendere un processo a cui manca parte della sua sequenza logica; anzi io dico che è impossibile, un tale processo si impara solo a memoria senza capirne niente. Si propongano ai discenti i tagli più opportuni nella materia da ricordare, ma mai tagliare passaggi, anche banali, durante l'apprendimento. Tutti questi principi sono assolutamente ovvi ed elementari per chi, come gli insegnanti elementari ha studiato un minimo di pedagogia e ha svolto qualche giorno di tirocinio pratico, ma non fanno parte del normale bagaglio formativo di un professore universitario. Io ho la fortuna di aver studiato pedagogia e psicologia dell'età evolutiva dai 15 ai 26 anni mentre ero dirigente di una grossa organizzazione italiana di bambini dagli 8 ai 14 anni. Inoltre dai 18 ai 26 anni feci un'esperienza veramente unica (ed ero cosciente di vivere un'esperienza straordinaria): insegnai quasi ogni giorno l'ultima o le due ultime ore di lezione nella classe elementare di mia madre,

per alleviarle la fatica, con ella presente che mi consigliava, suggeriva, correggeva in tempo reale; anno per anno, dalla 1° classe elementare alla 5° e a ricominciare da capo.

A cavallo della metà del secolo XX ho anche vissuto l'esperienza di parlare ad assemblee di 300 o 400 bambini dagli 8 ai 14 anni in sale cinematografiche e tenerne viva l'attenzione, lavorando nella detta organizzazione giovanile nazionale. Nello stesso periodo ho sostenuto parti di primo attore in rappresentazioni teatrali pubbliche di commedie. Il mattino del 13 settembre 1973 ho cantato le mie canzoni al Palazzo dello Sport di Bologna davanti a 3000 ascoltatori. Senza averlo programmato apposta, è stato un buon allenamento: un buon docente che parla in un'aula capace di 200 o 300 posti deve avere buona e allenata comunicativa verbale e gestuale, non grossolana, ma fine, ed efficiente nel richiamare l'attenzione.

Stavo per dimenticare un altro potente mezzo migliorativo della professionalità didattica del docente che ho avuto la fortuna di adoperare. Stavo materialmente per dimenticarlo scrivendo queste pagine, proprio perchè evidentemente l'ho sempre adoperato istintivamente e ingenuamente nella foga di migliorare il rapporto reciprocamente affettivo con i miei allievi e la loro preparazione biochimica senza pensare agli ovvi benefici conseguenti, anche maggiori, che ne ha sempre ricavato la mia professionalità di formatore: il contatto con gli allievi fuori dell'aula. Se non ci fosse stato, oggi, l'impegno di riflessione che è stato necessario per scrivere le due precedenti cartelle non me ne sarei mai nemmeno accorto. Qualche annata ci ha visto passare una serata insieme in pizzeria o a ballare o

al teatro (non si racimolava mai più di un quinto della classe); in media una o due volte per settimana, ma anche più giorni di seguito, quando la mia ultima ora di lezione capitava essere anche l'ultima ora della mattinata per l'intera classe e non era troppo tardi per i treni o le corriere da prendere, offrivo l'aperitivo a tutti, ma finiva per accettare (più o meno a rotazione) solo il 3 o 4% della classe; prima dell'anno accademico 1987-1988, il primo che ha visto la presenza in aula del 95% e più degli iscritti al corso (ed è stato prima della semestralizzazione, prima della chiusura del numero di ammessi al corso di laurea, prima della riforma nota come Tabella 18, quindi fenomeno spontaneo, indipendente da questi eventi burocratici) immancabilmente ogni volta che all'esame uno studente non riusciva a superarlo, probabilmente per insufficiente frequenza, gli proponevo di venirmi a trovare il mattino seguente alle sette e trenta, per poi invitarlo a continuare per tutte le mattine successive che egli volesse dedicare alla "ripetizione privata" (ovviamente gratuita e in un'auletta aperta) ed ogni mattina dalle sette e trenta alle otto e trenta o nove io ero a disposizione del mio studente singolo o del gruppetto di due o tre, o più, di loro dinanzi ad una lavagna, sempre impiegando lo stesso metodo maieutico programmato. Devo procedere ad un'analisi dettagliata dei benefici di questo modo di procedere? Basti pensare che questi incontri alla lavagna con un ridotto numero di componenti una classe sono le più efficienti prove generali di conduzione di una lezione davanti a un pubblico ben più numeroso, il pubblico dell'intera classe da loro frequentata o della classe dell'anno successivo. L'aperitivo a chiusura della lezione è l'unico modo di avere

immediato riscontro tra la singola lezione appena impartita e la sua efficacia o inefficacia o le eventuali sbavature sulla scolaresca (in buon italiano il Boccaccio chiamava scolari gli universitari), a volte non si è capito un passaggio semplicemente perché non è stato udito, il docente l'ha pronunciata con voce non abbastanza stentorea, così il docente anzi che rischiare l'inefficacia di interi pezzi di corso a causa di una stupida imperfezione tecnica, viene a conoscenza di come ovviare ad un errore già a cominciare dalla lezione successiva a quella in cui è stato commesso e addirittura viene a conoscenza del preciso passaggio che è necessario ripetere per non lasciare lacune. Il mio metodo "maieutico" dà la possibilità agli studenti di costruire su esperienze e conoscenze già possedute e questo fa assimilare molto meglio i contenuti. L'analisi di Huberman (2), valida purtroppo ancora oggi, trova che i metodi generalmente impiegati si basano sull'indottrinamento e che gli stessi studenti adulti, come ho potuto facilmente constatare io stesso, se possono scegliere preferiscono seguire metodi direttivi "tradizionali" ad essi già assuefatti da quando frequentavano la scuola dell'obbligo. Il metodo è importante quanto i contenuti. Ho avuto modo di verificare il mio metodo d'insegnamento con quanto oggi studia il recentissimo corso universitario di laurea in "Scienza dell'Educazione" e con quanto è già in esso insegnato. In particolare ho iniziato una collaborazione con alcuni laureandi in tale scienza. Alle analisi secondo i metodi della nuova scienza e, in particolare, dell'andragogia - nel senso che Knowles attribuisce a questo termine (3)- tanti altri aspetti del metodo da noi inventato e perfezionato ("noi" siamo io

e le 39 ininterrotte annuali "generazioni" di miei studenti) risultano gli unici ragionevolmente percorribili per la formazione dell'adulto. Un metodo che finora al profano poteva sembrare per lo meno "originale" in una normale, tradizionale aula universitaria, mentre è invece quanto di più ortodosso non solo secondo la vecchia pedagogia, ma ancor più secondo la nuova scienza andragogica. Come fa notare la nuova scienza (ma è sempre stato facilmente intuibile) il docente deve essere appassionato della propria materia tanto da desiderare realmente di farne conoscere "le bellezze"; non preoccupato di comunicare a un uditorio passivo un cumulo di fredde nozioni come dalle pagine d'un libro, se non addirittura accecato dall'orgoglio di mostrare di essere al corrente delle ultime nozioni entrate a far parte della disciplina, con l'atteggiamento infantile di parlare di ciò che non ha avuto il tempo d'esser sufficientemente digerito da poter esser ragionevolmente adoprato per farne magistrale professione.

Il formatore deve essere capace d'interessare chi lo ascolta utilizzando lo stesso canale comunicativo del formando. Cosa che nel mio metodo maieutico programmato si ottiene nella massima misura possibile con una sapiente regia che lascia l'impressione che sia la viva voce dello studente interpellato, o i suggerimenti degli altri presenti, a costruire la materia della lezione. Deve essere capace di convincere l'allievo che la materia è facile, è alla sua portata. Io continuo a ripetere ai miei studenti, anche se in tono scherzoso, che "in biochimica è difficilissimo sbagliare"! Infatti "se sbagli al primo colpo indovini certamente al secondo":

per forza! Io riesco a formulare una successione di quesiti a piccolissimi passi ognuno dei quali concede solo due risposte possibili, una corretta, l'altra errata, insomma un "percorso programmato" in sistema binario come quello dei computer. In alcuni casi addirittura tutte le risposte possibili sono corrette. E' vero che la maggior parte dei miei allievi sa che è un'iperbole la mia affermazione che la mia materia non solo è facile, ma addirittura nel percorrerla è difficile, anzi difficilissimo sbagliare, eppure nessuno di loro può rendersi conto con esattezza di quanto questo mio atteggiamento riesca a influenzarli e l'esatta quantità di difficoltà che effettivamente riesco a nascondere loro. D'altra parte in complesso riesco veramente a facilitare loro l'apprendimento, tanto che quelli che hanno seguito un corso "integrato" di più docenti in cui mi ero riservato l'insegnamento del metabolismo, come quello più difficile, interrogati anche dopo anni su quale capitolo ritengono sia più facile, rispondono senza esitazione che è quello del metabolismo suscitando a ragione la più massiccia contrarietà nei loro colleghi di altre università quando sono presenti. Il formatore deve essere in grado di instaurare un clima piacevole che renda possibile la fiducia reciproca come fondamento di una dialettica costruttiva. Del resto tutti ricordiamo che a scuola le materie più ostiche erano quelle insegnate dai docenti più antipatici e viceversa.

Come la scuola fino al termine dell'età evolutiva, anche la formazione dell'adulto è un momento educativo, non bisogna dimenticarlo mai: il docente è sempre anche educatore, deve sentirne tutta la responsabilità ed essere prepa-

3) Knowles M. Quando l'adulto impara. Pedagogia e andragogia Milano: Franco Angeli, 1996

rato anche a questo ruolo. Prendiamo il capitolo della repressione. Non voglio qui affermare che non sia mai il caso di reprimere, ma che, quando è il caso, oltre che all'individuo che subisce la repressione, sia ben chiara a tutta la collettività impegnata la giustezza del provvedimento e sia ben chiaro a tutti l'intero complesso di regole, di convenienze, di opportunità, o altro, all'interno delle quali si agisce. Ad esempio: 1) atteggiamenti del docente genericamente minacciosi circa l'obbligo della frequenza, senza far conoscere quali siano i margini esatti del diritto di ognuno ad ottenere l'eventuale attestato di frequenza; 2) valutare la prova d'esame tenendo conto di elementi estranei alla preparazione del candidato o comunque non rendere chiaro, sia a questo, sia a tutti, il rapporto quantitativo (il più esatto possibile) tra voto e preparazione serve a plasmare schiavi, non a formare uomini, può servire a mantenere il potere nelle mani di chi già ce l'ha in ambienti ragionevolmente ristretti, non a permettere consensi motivati, partecipati, non a far crescere un popolo che sappia misurarsi nel consesso mondiale.

Nicolotti (4) sostiene l'importanza del porre domande agli studenti, sia come arte della maieutica che porta all'auto-comprensione, sia come modalità espositiva atta a catturare l'attenzione.

Fondamentali sono anche la non eccessiva velocità del percorso didattico, le pause di silenzio, con il duplice scopo di ricondurre l'attenzione al docente e di permettere le domande da parte dei discenti che richiedono la giusta considerazione essendo segnali di partecipazione attiva. Bisogna scendere final-

mente dalle cattedre obsolete, rimettere al centro dell'evento formativo universitario lo studente con la sua unicità e, soprattutto, ricordare che è egli il fine del lavoro di un insegnante, è egli che deve formarsi (intendendo ciò come prendere forma, non come passivo accumulare di nozioni) costruendo su ciò che già fa parte del suo io: tutto questo richiede un'università coraggiosa a misura di persona.

Riprenderò in mano sistematicamente questo discorso in collaborazione con il gruppo di laureandi ed i colleghi di Scienza dell'Educazione, sperando che ci diano una mano i miei ex studenti, sia con la loro trascorsa esperienza specifica dei corsi da me tenuti, sia con le loro attuali opinioni ed idee.

Un paio di esempi in funzione anche di utile riflessione

Si può iniziare il corso di biochimica dalle più semplici strutture molecolari costituenti gli organismi viventi e proseguire andando progressivamente verso le più complesse. Per ultime, ovviamente, le molecole più grandi, più complesse e più varie: tra queste certamente gli acidi nucleici e le proteine. Si può iniziare dai "mattoni" costitutivi -che chiameremo d'ora in poi biomolecole fondamentali- dalle dette macromolecole, o dalle biomolecole fondamentali di una delle altre due classi di grosse molecole d'interesse biochimico: glicidi e lipidi.

Le molecole dei glicidi possono essere anche molto grandi, come il glicogeno, che è l'unica macromolecola glucidica del nostro organismo ed è costituita dalla ripetizione di un'unica biomole-

4) Baudino R, Nicolotti V. Lo sviluppo e la gestione degli interventi formativi. Roma: Armando, 1992

cola fondamentale, il glucosio. Altre biomolecole fondamentali glucidiche comuni nel nostro organismo sono il fruttosio ed il ribosio. Biomolecole glucidiche fondamentali entrano anche nella costituzione di lipidi e protidi complessi e degli acidi nucleici. Ma proprio per questo a me sembra più ragionevole esaminare queste molecole "complesse", costituite da biomolecole fondamentali appartenenti a classi diverse, verso la fine di una trattazione. Le molecole lipidiche, anche se non gigantesche, sono molto più varie e complesse di quelle glucidiche. In conclusione, sia che si voglia cominciare dalle biomolecole fondamentali delle varie classi, per passare, poi, alle macromolecole, sia che si voglia prendere una classe per volta dalle biomolecole fondamentali alle macromolecole, si comprende come un biochimico tradizionale cominci il suo corso in maniera classica dalle biomolecole fondamentali glucidiche, recanti un gruppo funzionale carbonilico e gruppi alcolici; le più importanti sono costituite da 6 o 5 atomi di carbonio. Ricordo che così iniziavano le lezioni dei primi due biochimici italiani, il napoletano Quagliariello ed il padovano Roncato. Io ho avuto la fortuna di conoscerli e di ascoltarli entrambi. Alle stesse precedenze obbedivano i loro due testi, ma anche i testi stranieri (5). Le edizioni più recenti e i testi concepiti anche negli ultimi anni

seguono le stesse precedenze. Nei testi di biochimica degli ultimi decenni (6) è straripata la moda, certamente non migliorativa, di cominciare per la biochimica descrittiva dalle proteine, comunque il metabolismo continua a iniziare dal metabolismo dei glicidi.

Io non sono affatto d'accordo. Lo studente di medicina è già stato stressato dal suo primo impatto con la chimica, quando ha dovuto imparare a memoria formule di chimica inorganica, il più delle volte presentate come si possono insegnare a uno studente di chimica industriale, quindi senza alcun significato per lui, a volte formule molto simili e facili da confondere con funzioni molto diverse (e non interessanti per un futuro medico). Non gli si può aggiungere un ulteriore stress della stessa specie quando passa dalla chimica alla biochimica, ne andrebbe del profitto dell'intero corso di biochimica che è invece una disciplina piena di significato e interessantissima per i medici (7): si è costretti a sottolineare che per scrivere bene una formula interessante, quella del glucosio, bisogna distinguerla da ben altre 15 formule tutte dello stesso numero di atomi di carbonio, dei quali il primo è impegnato in una funzione aldeidica e ognuno degli altri da una funzione alcolica. Quella del glucosio è una formula che deve essere determinata stericamente: l'allievo non può facilmente padroneggiarla;

5) Ad esempio l'"Introduction to biochemistry" di William Robert Fearon, William Heineman Ltd, London 1934 e 1940, la "General biochemistry" di William H. Peterson e Frank M. Strong, Prentice-Hall, New York 1953, i gloriosi "Principles of biochemistry" del mio amico Emil L. Smith con Abraham White, Philip Handler, poi Robert L. Hill, I. Robert Lehman, McGraw-Hill 1959 e successive edizioni fino ai nostri giorni, tradotto da Bolognani, Ippata, Zambotti e altri, la "Review of physiological chemistry" di Harold A. Harper, Lange Medical Publications, Los Altos, di cui ricordo bene le prime edizioni, ma, in questi giorni in cui scrivo queste pagine, sono riuscito a rintracciare solo una traduzione italiana della 15° edizione americana, gli "Elements of general and biological chemistry" di John R. Holm, J. Wiley, New York 1962, la "Basic biochemistry" di P. N. Campbell e B.A. Kilby, Academic Press, London 1975.

6) Ad esempio i "Kurztes Lehrbuch der Biochemie" di Peter Karlson, Georg Thieme Verlag, Marburg 1980, 11° edizione; la prima è del 1960 a Monaco introdotta da Adolf Butenandt.

nemmeno per un docente di chimica o di biochimica è sempre facile riscriverla girata o capovolta senza commettere errori (!), per non parlare delle forme α o β sulle quali mi consta che una buona metà dei miei colleghi, se si distraggono, sbagliano almeno nel 50% dei casi.

C'è invece una classe di sostanze le cui formule sono semplici e assolutamente prive di ambiguità, appartenerebbero alla famiglia degli idrocarburi più semplici se non avessero su uno dei due atomi di carbonio posti alle due estremità della catena, invece di tre atomi d'idrogeno, due atomi di ossigeno ed uno di idrogeno. Il loro metabolismo, in particolare il catabolismo, è facile e schematico -solo 4, dico 4, semplicissime reazioni con modificazioni minime della formula iniziale- si presta facilmente a introdurre con semplicità discorsi biochimici generali, come le ossidazioni biologiche e i meccanismi degli enzimi deidrogenasici, i meccanismi d'azione d'importantissime vitamine e dei coenzimi, loro derivati la cui riossidazione permette la fosforilazione ossidativa.

La somiglianza di queste formule con quelle di ben noti componenti della benzina, comunemente impiegati per cedere la loro energia nei processi di combustione che sono alla base del funzionamento dei motori a scoppio, aiuta il docente a provocare risposte intuitivamente azzeccate degli allievi sulle funzioni dei processi catabolici.

Pertanto uno degli argomenti da me più usati per dare inizio ad un corso di biochimica è la beta ossidazione degli acidi grassi. Invito uno studente a scri-

vere la formula di un acido grasso a suo piacere del quale vedremo le trasformazioni operate dalla cellula: il suo metabolismo. A mio avviso è certamente uno dei modi più semplici e nello stesso tempo più interessanti di iniziare un percorso formativo di chimica biologica. E' estremamente interessante perchè si parte dal metabolismo, direttamente da ciò che le cellule dell'essere vivente se ne fanno di una data molecola. Chiamando al mio fianco lo studente che sarà l'interlocutore privilegiato della lezione spero di non capitare sul 10% degli studenti bravi e disinvolti che mi scrivono subito la formula, ma sulla maggioranza che, avendo già superato un esame di chimica e propedeutica biochimica, conosce la formula, sa di conoscerla, ma, preso così alla sprovvista, non si sente sicuro di scriverla correttamente. D'altra parte tutta la classe farebbe volentieri a meno di questo sforzo che io le chiedo: non si tratta di guardare e riconoscere una formula che fosse scritta da me, azione facile, priva di alcuno sforzo, ma anche priva di qualsiasi propria capacità di controllo sulle proprie conoscenze di base, si tratta invece di prendersi la responsabilità di scrivere una formula di proprio pugno, rivangare una materia che, bene o male, lo studente era ben contento di aver conchiuso e di cui pensava di potere non parlare più.

Io non pongo alcun limite di tempo per raggiungere il risultato che l'intera classe maturi la capacità di scrivere in proprio, con disinvoltura, senza la guida o il controllo del professore, su una lavagna posta davanti a cinquecento

7) Ecco perché fino a non moltissimi anni fa, almeno fino alla generazione di chi scrive, per una ferrea legge non scritta poteva venire ad insegnare chimica agli studenti di Medicina, Biochimica in qualunque facoltà, solo chi aveva la doppia laurea, in Medicina e Chirurgia ed in Chimica, ma quella in Medicina doveva essere tassativamente la prima. Come si sa, i primi ad insegnare la biochimica (sotto la denominazione "Chimica Fisiologica") sono stati i professori di Fisiologia Umana delle Facoltà di Medicina e Chirurgia (negli anni '20 a Napoli San Giuseppe Moscati, negli anni '50 a Milano Rodolfo Margaria) ed alla Facoltà di Medicina sono nate le prime cattedre di Chimica Biologica.

occhi una tra le più semplici formule della chimica biologica. Sembra impossibile, ma in questo processo vengono al pettine tante incertezze, insicurezze, lacune di questo o di quello studente o della maggior parte della classe, ed io ne sono ben lieto, perché tutto quello che si chiarisce all'inizio resta alla base di tutto il resto che si tratterà nel corso. Sembra impossibile, ma lo studente alla lavagna e l'intera classe che suggerisce possono arrivare a scrivere correttamente e coscientemente la formula di un acido grasso anche dopo aver consumato le prime due o tre mattinate di lezioni, a due o tre ore ciascuna. Non è tempo perduto: tutto sommato è un modo per fare biochimica generale e descrittiva, per sua natura noiosa, con uno scopo interessante e renderla perciò stesso interessante. Si può scavare nella preparazione di chimica della classe andando all'indietro a rinfrescare le conoscenze assopite degli studenti fino alla valenza del carbonio, dell'idrogeno e dell'ossigeno, ai vari tipi di legame chimico, alla chimica atomica, alle varie classi di biomolecole fondamentali, ai loro gruppi funzionali, sempre però allo scopo di giungere a scrivere l'acido grasso per poter parlare del suo metabolismo. All'inizio di ogni corso mi tocca di verificare che se così non facessi edificherei una costruzione su fondamenta soltanto virtuali, su conoscenze apprese e accantonate, non attive, al momento non presenti alla coscienza e praticamente inservibili, delle quali gli studenti non avrebbero nessuna voglia di servirsi. Avendo finalizzato a un discorso dinamico funzionale, come è quello metabolico, il ricordo e l'approfondimento specifico di una chimica morfologica e descrittiva in sé piatta e noiosa, si riesce a bandire tale noia, per l'appunto,

ottenendo facilmente lo scopo. Inoltre l'indagine a tappeto delle lacune dei vari gruppi di studenti provenienti da diversi istituti d'istruzione secondaria e degli studenti singoli, e l'operazione di colmarle una alla volta, porta con sé un secondo motivo d'interesse: vinto il primo pigro atteggiamento di rifiuto di rivangare nella chimica del passato, si scopre il piacere di una sorta di "auto-coscienza" della propria preparazione chimica pregressa accompagnati da un esperto che non è come tutti gli altri, o non sufficientemente padrone della materia, o ignorante di didattica, o ironico ad ogni lacuna scoperta in qualche allievo, o saccente e pretenzioso; è l'occasione per togliere finalmente qualche ingombrante scheletro dal proprio armadio; è l'occasione per scoprire il piacere di spendere generosamente un po' del proprio tempo e della propria partecipazione intelligente per aiutare a togliere scheletri anche dagli armadi degli altri, il piacere di cominciare a sentirsi partecipi di uno spirito collettivo che investe tutta la classe, anche grazie a un lievissimo, impercettibile cemento di riconoscenza al docente e ai compagni per la loro pazienza e generosità. Comunque il percorso formativo, lentissimo nella prima settimana, diventa sempre più veloce ed efficiente, restando sempre paralleli l'aumento della velocità di apprendimento nel campo trattato e l'aumento della velocità di svolgimento della materia, fino a giungere ad una velocità molto maggiore di quest'ultimo rispetto alla media dei metodi tradizionali, con la differenza che gli allievi possiedono ormai le fondamenta solide e l'allenamento adeguato per seguire il ritmo sostenuto del percorso formativo e non restare indietro.

Si riesce, dunque, a infilare, in un per-

corso formativo interessante, anche nozioni che sarebbero tutt'altro che interessanti per un medico, ma non basta. Bisogna fare attenzione che i tempi di questo percorso non siano stressanti. La velocità deve essere quella naturale spontanea dell'interazione tra formatore, suo interlocutore temporaneo privilegiato per quella lezione ed il resto della classe. In questo modo le lezioni di due o tre ore sono meno stressanti di quelle tradizionali di una sola ora. Anzi non è possibile utilizzare il metodo maieutico di cui stiamo parlando con lezioni anche giornaliere, ma della durata di un'ora sola: una volta impostato un percorso programmato non si avrebbe il tempo di svilupparlo e all'incontro successivo bisognerebbe ricominciare daccapo. Lo stesso dicasi di distanziare le lezioni nell'arco della settimana: l'interposizione di quarantotto ore soltanto tra una lezione e l'altra dimezzano l'efficacia che si raggiunge col ritmo giornaliero.

Per queste stesse ragioni fino all'anno accademico 1996-1997 lo scrivente era riuscito a dare inizio alla serie delle sue lezioni (che costituivano da sole, o quasi, le lezioni delle prime tre settimane dell'intero corso integrato di Biochimica) i primissimi giorni di ottobre, generalmente con una settimana di anticipo sull'altro corso integrato del 1° semestre del 2° anno, quello di anatomia umana; i primi giorni di lezione gli studenti seguivano solo lezioni di biochimica, poi, nell'arco delle prime tre settimane continuavano nel ritmo giornaliero delle lezioni di Biochimica dal lunedì al venerdì, alle quali, però, si affiancava un'ora di anatomia il martedì ed un'altra il giovedì. Lezioni di biochimica della durata di circa tre ore ogni mattina.

Nelle ore della quarta settimana cominciava sistematicamente ad operare, con

una o due ore settimanali di lezione, un secondo docente ed un terzo a novembre avanzato. A questo punto il numero delle mattinate biochimiche scendevano da 5 a 4 ed anche il numero delle ore di lezione di chi scrive, per mattina, scendeva, fino ad arrivare a dicembre e gennaio ad incontri di una sola ora una o due mattine per settimana, le altre ore settimanali di biochimica essendo coperte dagli altri due docenti.

E' questa l'occasione per esprimere biasimo circa una tendenza dell'università italiana nell'ultimo decennio, dall'alto della mia esperienza di 39 anni d'insegnamento di biochimica, ma di un numero maggiore di corsi, tra cui anche qualcuno di neurochimica, di biochimica della nutrizione ed altro, di 8 anni d'insegnamento "in nero" nelle elementari, di decenni d'insegnamento di vela e di navigazione costiera ed astronomica, dei quali 30 come istruttore della famosa scuola internazionale dei Glenans con principali basi nautiche sulle coste atlantiche francesi e come istruttore di istruttori. Si è scoperto che si possono tenere lezioni lunghe due o tre ore, ma io dico che ciò non può esser fatto riempendole esclusivamente di un numero spropositato di nozioni somministrate a un uditorio passivo. Anche i sussidi visivi, come diapositive, lucidi, filmati, strumenti video, ben vengano se aiutano il formatore a trasmettere un utile metodo, assolutamente no se servono esclusivamente ad aumentare la velocità del percorso formativo; ancor peggio se servono ad aumentare la velocità di presentazione di nozioni e quindi il numero di queste.

A ciò si aggiunga l'altra tendenza: l'eliminazione del così detto quarto d'ora accademico che serviva agli studenti per trasferirsi da un istituto all'altro del campus. Gli studenti non sono recipienti da riempire di nozioni, per cui tanto

più si trattano secondo la logica del “nozionismo” (8), tanto meno spazio hanno per adoperare le loro facoltà mentali. per digerire ciò che si propone alla loro attenzione ed alla loro memoria.

Dunque la maggior parte dei testi e dei corsi di biochimica iniziano il metabolismo a partire da un ciclo catabolico del metabolismo così detto intermedio, la glicolisi, scelta che io considero molto sbagliata dal punto di vista didattico. Altro grosso errore compiuto dalla maggior parte dei biochimici consiste nel presentare il metabolismo terminale, o ciclo dell'acido citrico, o ciclo del citrato, o ciclo citrico, o ciclo degli acidi tricarbossilici, o ciclo di Krebs, dopo la via metabolica della glicolisi, come continuazione di questa.

Così facendo si è costretti a presentare un altro pezzo di metabolismo, la decarbossilazione del piruvato, che raccorda il ciclo catabolico intermedio glicolisi al ciclo catabolico terminale. Peggio ancora, qualcuno descrive questa reazione metabolica come facente parte del ciclo terminale, mentre, al contrario, è solo una reazione di raccordo e, per di più, raccorda solo il ciclo della glicolisi al ciclo citrico, non gli altri cicli catabolici. Non è più semplice presentare come due primi cicli metabolici il catabolismo degli acidi grassi ed il ciclo citrico? Il primo si chiude direttamente con la molecola dell'acetilcoenzima A (o acetil-CoA) che continua il suo metabolismo direttamente nel secondo. A proposito di ciclo dell'acido citrico, devo dire che la scrittura di quest'acido che si forma alla prima reazione del ciclo omonimo è il secondo esempio che volevo portare a sostegno del mio metodo d'insegnamento della

biochimica in Facoltà di Medicina. Esso si forma dall'unione dell'acido organico a 2 atomi di carbonio ed un solo gruppo acido, o carbossilico, sotto forma di acetil-CoA, prodotto finale della beta ossidazione (ma anche di altri cicli catabolici del metabolismo intermedio) e di un acido a 4 atomi di carbonio con due gruppi acidi e uno chetonico, l'acido ossalacetico. Anche se non si conoscessero le formule dei due reattivi (in realtà la prima se la sono ricavata scrivendo alla lavagna la beta ossidazione), date le premesse, la scrittura alla lavagna dello scheletro del prodotto che da loro deriva diventa un semplice problema di intelligenza, un problema non di biochimica o di chimica, ma un semplice problema enigmistico. Per prima cosa l'unione di una catena lineare a quattro atomi di carbonio con un'altra a due non può che far pensare a chiunque fosse il più sprovveduto in campo chimico alla formazione di un prodotto a sei atomi di carbonio. Seconda cosa: quest'acido citrico che si forma, oltre ad avere sei atomi di carbonio ha tre gruppi acidi: uno gli proviene dall'acetil-CoA, gli altri dall'ossalacetato. E' noto che un gruppo acido organico si può trovare solo all'estremità di una catena di atomi di carbonio, il suo carbonio dev'essere primario, legato cioè direttamente a un solo altro atomo di carbonio (ma se la classe non ne è ben cosciente sarà il momento di dimostrarlo per permettere una presa di coscienza più approfondita: è indispensabile che gli studenti prendano grande padronanza delle formule che scrivono), dunque a tre gruppi acidi, carbossilici, devono corrispondere tre estremità di catene d'atomi di carbonio, l'acido tricarbossilico deve per forza essere

8) Non sentiamo più tanto questo vocabolo. Da quando è finito il così detto “sessantotto” e la così detta “contestazione”. Eppure quante energie consumarono i nostri studenti “sessantottini” impegnati di allora affinché tutti gli interessati prendessero realmente coscienza del significato e del valore di ciò che va sotto il nome di “nozionismo”. Tutto spreco? Siamo tutti tornati come prima?

ramificato, ci deve essere un carbonio così detto terziario perché legato a tre atomi di carbonio: un carbonio terziario come incrocio, più tre primari, la somma è quattro, restano solo altri due carboni, detti secondari perché legati ciascuno a due altri atomi di carbonio, essi possono trovarsi ambedue in una sola ramificazione e le altre due saranno costituite dal solo carbonio primario, o distribuiti in due ramificazioni e la terza sarà costituita dal solo carbonio primario del carbossile. I 250 studenti, compreso l'interlocutore privilegiato che è alla lavagna, sollecitati a scrivere una catena di sei atomi di carbonio avente una ramificazione semplice si rendono subito conto che ci sono solo due modi di rappresentarla: 1) due rami da uno e uno da tre atomi di carbonio, legati al carbonio terziario; 2) due rami da due e uno da uno atomo di carbonio, legati al carbonio terziario. Il caso giustifica il mio slogan: "In biochimica è difficilissimo sbagliare e se si sbaglia al primo colpo s'indovina di sicuro al secondo".

Se comunque si parte dall'esame delle formule dei due reattivi il problema è ancora più semplice: i due atomi di carbonio dell'acetil-CoA possono unirsi agli altri quattro dell'ossalacetato solo dalla parte del carbonio non carbossilico, non c'è dubbio che questo ramo resterà di due atomi di carbonio. A quale dei quattro atomi di carbonio dell'ossalacetato si legherà?

Non ad una delle due estremità, perché hanno il carbossile, che non può che restare libero (d'altra parte non si avrebbe una catena ramificata, ma una catena lineare di atomi di carbonio), dunque ad uno dei due atomi per così dire interni o, in termini scientifici, secondari, pertanto una sola è la soluzione possibile, quella presentata prima col numero due, non ci sono due possibilità, "in biochimica è difficilissimo sbagliare". Se si guarda alla chimica dei due atomi secondari dell'ossalacetato si vede che uno ha solo atomi d'idrogeno, due atomi d'idrogeno per la precisione, l'altro ha un atomo di ossigeno, è un gruppo chetonico, dunque è, ovviamente, il più reattivo, non c'è dubbio che questo diventerà carbonio terziario. La risposta dell'interlocutore alla lavagna o della classe a questo punto è più che matura. Uno dei tre atomi di idrogeno del $-CH_3$ dell'acetil-CoA va via, liberando una valenza del suo carbonio e va a impegnare una valenza dell'ossigeno chetonico dell'ossalacetato che, trasformandosi in gruppo $-OH$, libera una valenza sul suo carbonio; così i due atomi di carbonio si possono unire ciascuno impegnando la propria valenza libera; scrivendo alla lavagna quanto appena detto ci si trova di fronte il citrato, è veramente "difficilissimo sbagliare"! Si può sbagliare solo per distrazione.

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 librarie.

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.