

IL DOLORE

www.fisiokinesiterapia.biz

La trasmissione del dolore

- Il dolore e' un segnale di grande importanza biologica
- La trasmissione centrale del dolore avviene attraverso il tratto spino-talamico che e' un sistema complesso con capacita' integrative e di processing già a livello del tronco encefalico

Fibre afferenti per il dolore

- Classe A-delta: piccole, con poca mielina, 5-30 m/sec
- Classe C: < 2um, non mieliniche, 0.5-2 m/sec (dolore e informazioni vegetative, SostanzaP)
- Molte afferenze scendono e discendono 1-2 segmenti (Lissauer) prima di fare sinapsi nel corno posteriore

Classificazione fibre nervose

- Gruppo Ia: dalle terminazioni anulo spirali del fuso neuromuscolare (A α)
- Gruppo Ib: dagli organi tendinei del Golgi (A α)
- Gruppo 2: dai recettori tattili cutanei e dalle terminazioni diffuse del fuso muscolare. (A Beta – e gamma)
- Gruppo 3: sensibilità termica, tatto grossolano, dolore unitario (A delta)
- Gruppo 4: dolore, prurito, temperatura, tatto grossolano (fibra C)

Afferenze nella radice posteriore

Neuroni nocicettivi delle corna posteriori

- Cellule nocicettive specifiche (stimoli dolorosi)
- Cellule con ampio range dinamico (scarica graduale a un'aumentata stimolazione dolorosa)
- Cellule meccano-ricettive a bassa soglia (stimoli non dolorosi)

Convergenza delle afferenze profonde

- Il dolore clinicamente rilevante coinvolge l'attivazione delle afferenze profonde piuttosto che o inoltre alle afferenze cutanee superficiali.
- Le afferenze profonde dei muscoli, visceri, strutture vascolari sono di piccolo calibro e proiettono sulla Lamina V.
- La convergenza di afferenze cutanee e profonde sulla stessa cellula del corno posteriore è la base del dolore riferito.

Modulazione delle risposte del corno posteriore

- Il corno posteriore del midollo spinale ha un potente meccanismo inibitorio che modula il flusso di informazioni nocicettive al cervello.
- La maggioranza delle cellule della Lamina II sono interneuroni che si connettono con gli altri strati.
- Meccanismi pre e post-sinaptici producono un importante effetto analgesico oppioide-mediato

Tratto spino-talamico

- Cellule prevalentemente dalla lamina V incrociano la linea mediana e formano il fascio spino-talamico che sale nel quadrante antero-laterale del midollo spinale.
- Ad ogni successivo livello spinale, nuove fibre si uniscono al tratto spino-talamico, spingendo le fibre a provenienza caudale più lateralmente.
- Circa 80% degli assoni ascendenti viaggiano nella parte dorso-laterale del midollo spinale, separati dal tradizionale tratto spino-talamico, e terminano nel tronco cerebrale, essendo poco coinvolte nella coscienza del dolore (possibile spiegazione del ritorno del dolore 6-18 mesi dopo cordotonia antero-laterale)

Sistema spino-reticolo-talamico

- Spino-talamico: sensibilità dolorifica discriminativa direttamente al talamo.
- Spino reticolo-talamico: reazioni affettive e vegetative al dolore, arousal, orientamento

Nuclei del tronco cerebrale di relais del tratto spino-reticolo-talamico

- Nucleo gigantocellulare
- Regione parabrachiale
- Formazione reticolare mesencefalico (n.cuneiforme)
- Grigio periacqueduttale
- Ipotalamo

Nuclei Talamici importanti per la nocicezione.

- Gruppo posteriore
- Nucleo VentroPosteroLaterale (VPL) riceve in modo topografico la parte laterale dal tratto spino-talamico.
- Complesso intralaminare (parafascicolare, nuclei centrali-laterali del talamo)

Talamo : nuclei posteriori

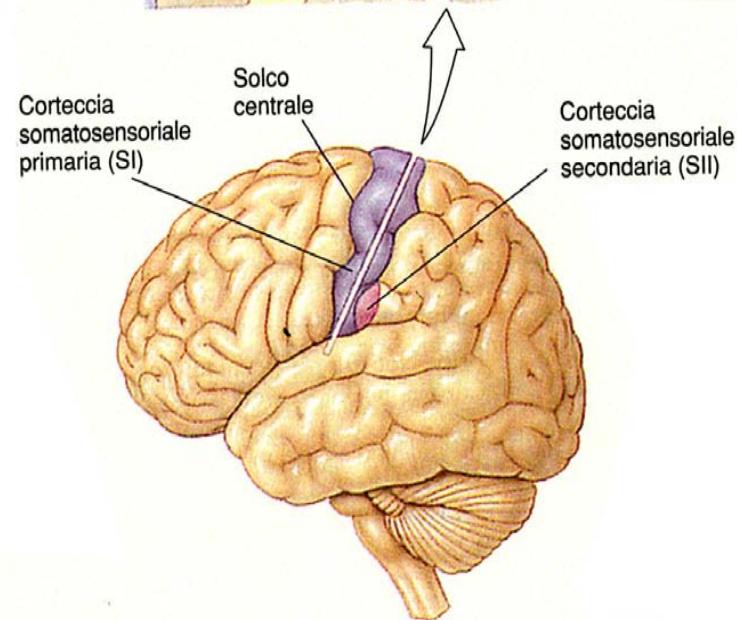
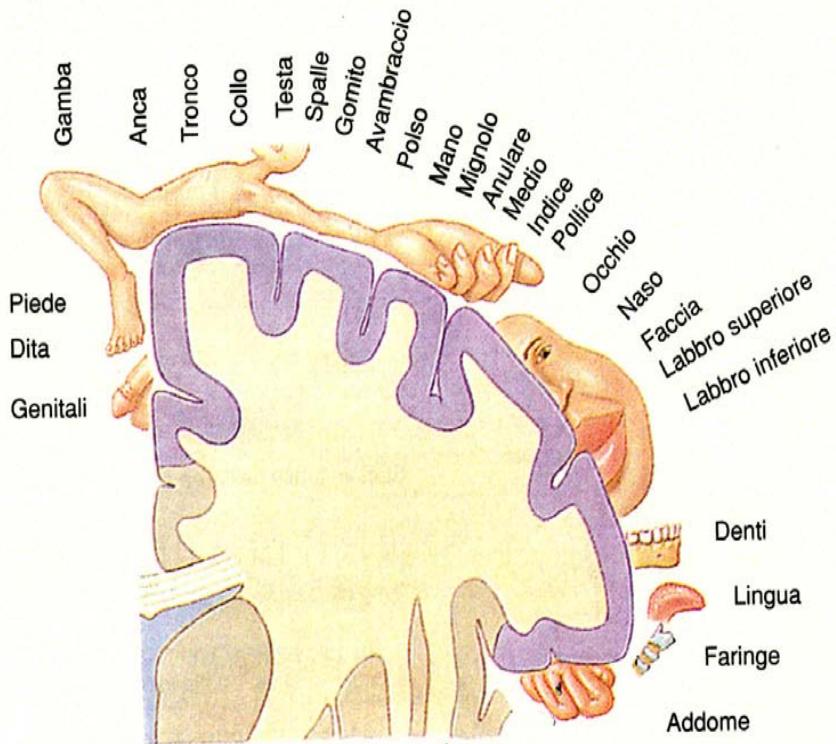
- Il gruppo posteriore riceve la maggior parte delle fibre del tratto spinotalamico e una minor quantità del lemnisco mediale.
- I neuroni del gruppo posteriore rispondono a stimoli dolorosi, hanno campi ricettivi bilaterali senza organizzazione somato-topica.
- Molti di questi neuroni hanno proprietà di risposta ad ampio range dinamico

Talamo : nuclei intralaminari

- I nuclei intralaminari rispondono in modo simile a quelli del gruppo posteriore
- Come i nuclei posteriori sono coinvolti nelle risposte di “arousal”, affettive, vegetative associate al dolore.
- Ricevono anche fibre dal tratto spino-reticolotalamico
- Hanno una proiezione diffusa sottocorticale e una proiezione diffusa al lobo frontale e al sistema limbico.

Talamo nucleo VPL

- Il campo di irradiazione del tratto spino-talamico sul VPL si sovrappone con l'input proveniente dal lemnisco mediale che porta il tatto lieve e le sensazioni articolari.
- La stimolazione non produce dolore e la distruzione provoca la perdita della sensibilità discriminativa ma produce solo analgesia transitoria.
- Questo nucleo è coinvolto negli aspetti discriminativi del dolore (localizzazione, natura, intensità)
- Proietta infatti alla corteccia primaria somato-sensitiva



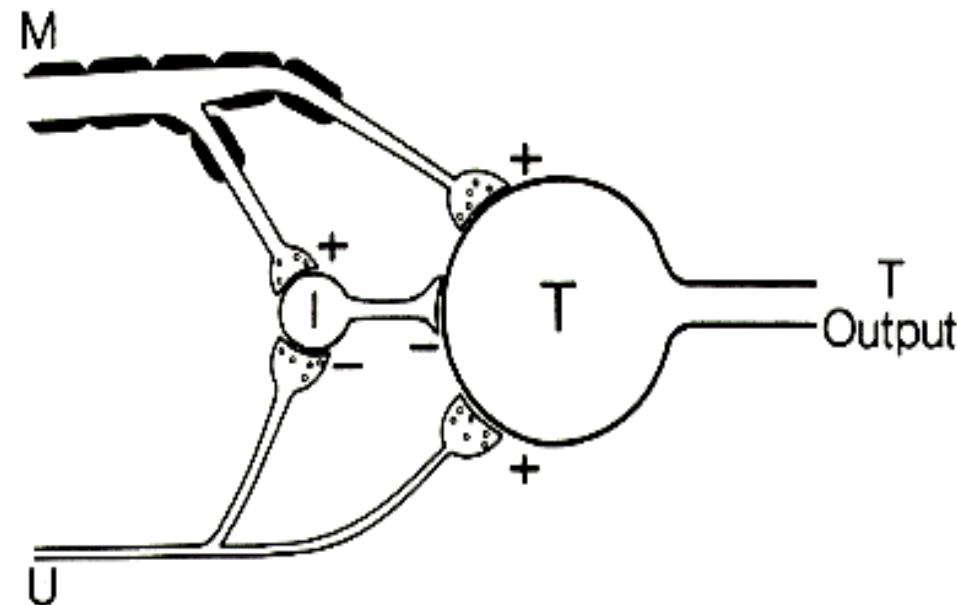
Le contraddizioni del fenomeno dolore

- Origina da un danno del sistema somato sensitivo (n.periferico,talamo)
- La stress-analgesia

The gate theory

(Melzak and Wall 1965)

- La trasmissione del dolore riflette la interazione tra le fibre C e le piu'grandi fibre mieliniche; ciascun input nel corno post. da inizio alla trasmissione
- Lamina II della sostanza gelatinosa esiste un interneurone inibitorio sulla trasmissione
- Le fibre larghe mieliniche stimolano e le fibre C inibiscono l'effetto inibitorio dell'interneurone
- La TENS e' l'applicazione pratica di questa teoria



Afferent Input	I Cell effect	T Cell effect	T-Cell output (T·I)
M	+	+	0
U	-	+	++
M + U	0	+	+

FIGURE 4-7. The gate control theory of pain. This hypothesis focuses upon interactions in the dorsal horn of the spinal cord. The transmission cell (T) controls access to the anterolateral tract. Myelinated large fibers (M) and unmyelinated C fibers (U) both excite the pain transmission cell. An interneuron (I) modulates the activity of the T cell. Large-fiber input tends to promote inhibition of activity in the pain pathway. The table shows how perceived pain (T cell output) is the result of a balance of inputs from myelinated and unmyelinated primary afferents. (From H.L. Fields, *Pain*. New York: McGraw-Hill, 1987, p. 139, with permission.)

I recettori per gli oppiacei

- 1975 scoperti i recettori
- 1977 scoperte Enkefaline
- Scoperto il network oppiaceo del SNC per il controllo del dolore (grigio periacqueduttale del mesencefalo, corno posteriore m.s.)

Le vie discendenti di controllo del dolore

- Dal grigio periacqueduttale del mesencefalo celluleENK fanno sinapsi nel rafe mediano e nella sostanza reticolare da cui discendono nel funicolo dorsolaterale del m.s. per terminare nelle corna post del m.s. in contatto con celluleENK
- Il trasmettitore e' la 5HT

L'effetto placebo

(Fields, 1979)

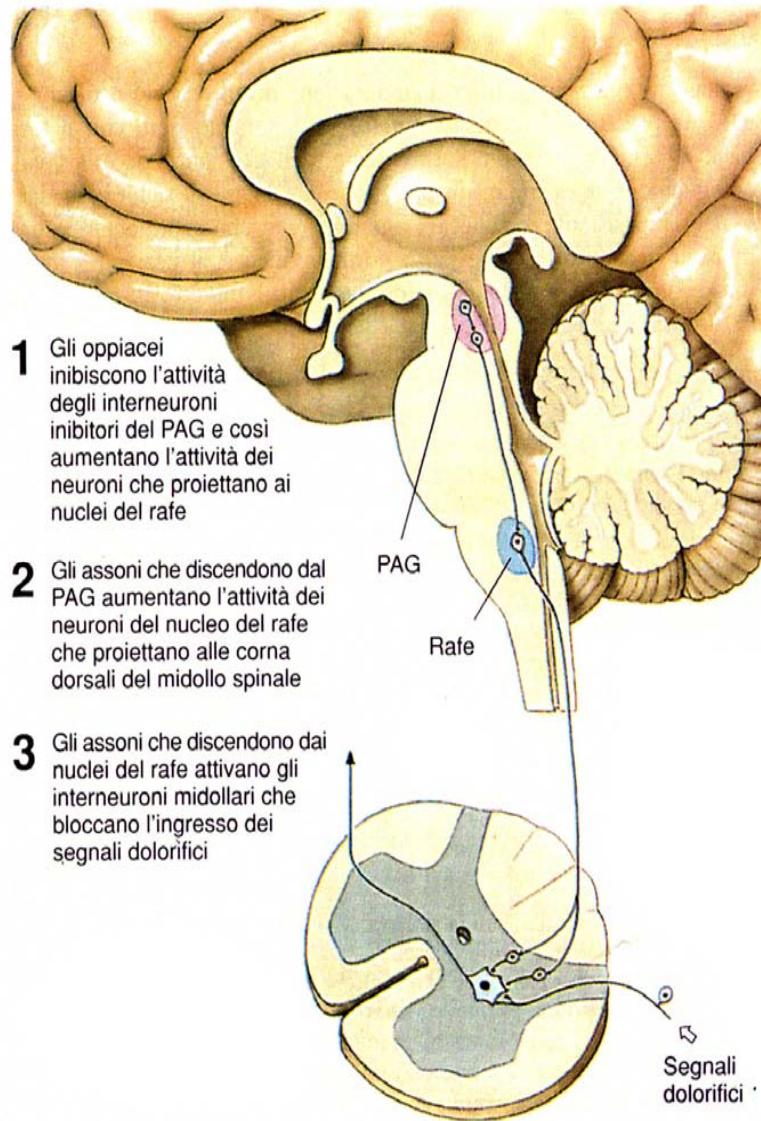
- 60% dei pazienti dopo un lavoro dentistico ha risposto al placebo
- L'effetto placebo e' stato antagonizzato in tutti dal Naloxone ma non dalla soluzione fisiologica
- Dipende dalla capacita' individuale di rilasciare oppioidi

Vie discendenti di modulazione del dolore (1)

- Reynolds (1969) dimostra che la stimolazione elettrica del mesencefalo produce una profonda analgesia.
- Stesso effetto se si stimola il grigio periacqueduttale mesencefalico.
- Poche fibre proiettano direttamente nel corno posteriore, mentre la maggioranza fa sinapsi nei nuclei del tronco allungato (rostro-ventrale), nucleo del raphe magno. Questi nuclei poi proiettano nel corno posteriore del midollo spinale.

Vie discendenti di modulazione del dolore (2)

- Gli oppiacei possono attivare questo sistema
- 80-90% delle cellule del raphe magnus che proiettano al midollo spinale cervicale e il 50-80% di quelle che proiettano al tratto lombo-sacrale contengono serotonina.
- Altre regioni la cui stimolazione provoca analgesia sono: il ponte dorso-laterale, il locus coeruleus e il nucleo parabrachiale.
- Ruolo analgesico della Noradrenalina?



Vie di modulazione del dolore.

Conclusioni

- Numerosi sistemi ascendenti e discendenti sembrano coinvolti nella modulazione della trasmissione del dolore nelle corna posteriori e nei centri più rostrali
- Il ruolo differente di ciascuno di essi rimane da essere chiarito; tuttavia è probabile che queste proiezioni siano responsabili per il controllo dinamico della trasmissione nocicettiva in una varietà di stati comportamentali e sensoriali diversi

Tipi di dolore

- Dolore transitorio (fisiologico senza danno del tessuto)
- Dolore infiammatorio acuto (fisiologico senza danno del tessuto)
- Dolore infiammatorio cronico (patologico senza danno del tessuto nervoso)
- Dolore neuropatico (patologico con danno del tessuto nervoso)

Emicrania

is a type of headache

that occurs in the brain

and is often caused by stress

or other physical factors

It can be treated with

over-the-counter medications

or prescription drugs

such as acetaminophen or ibuprofen.

Emicrania is a common headache disorder.

It is estimated that about 10% of the population suffers from emicrania at some point in their life.

The exact cause of emicrania is not known.

However, it is believed to be related to changes in blood flow to the brain.

These changes can be triggered by various factors,

such as stress, dehydration, or certain foods.

Emicrania can be managed with a variety of treatments.

These include over-the-counter medications,

prescription drugs, and lifestyle changes.

With proper treatment, most people with emicrania can manage their symptoms effectively.

If you are experiencing emicrania, it is important to see a doctor for a proper diagnosis and treatment plan.

With proper management, you can live a full and active life despite your emicrania.

Remember, emicrania is a treatable condition.

With the right treatment, you can feel better and live a normal life.

Don't let emicrania control your life.

Take steps to manage your symptoms and live a full and active life.

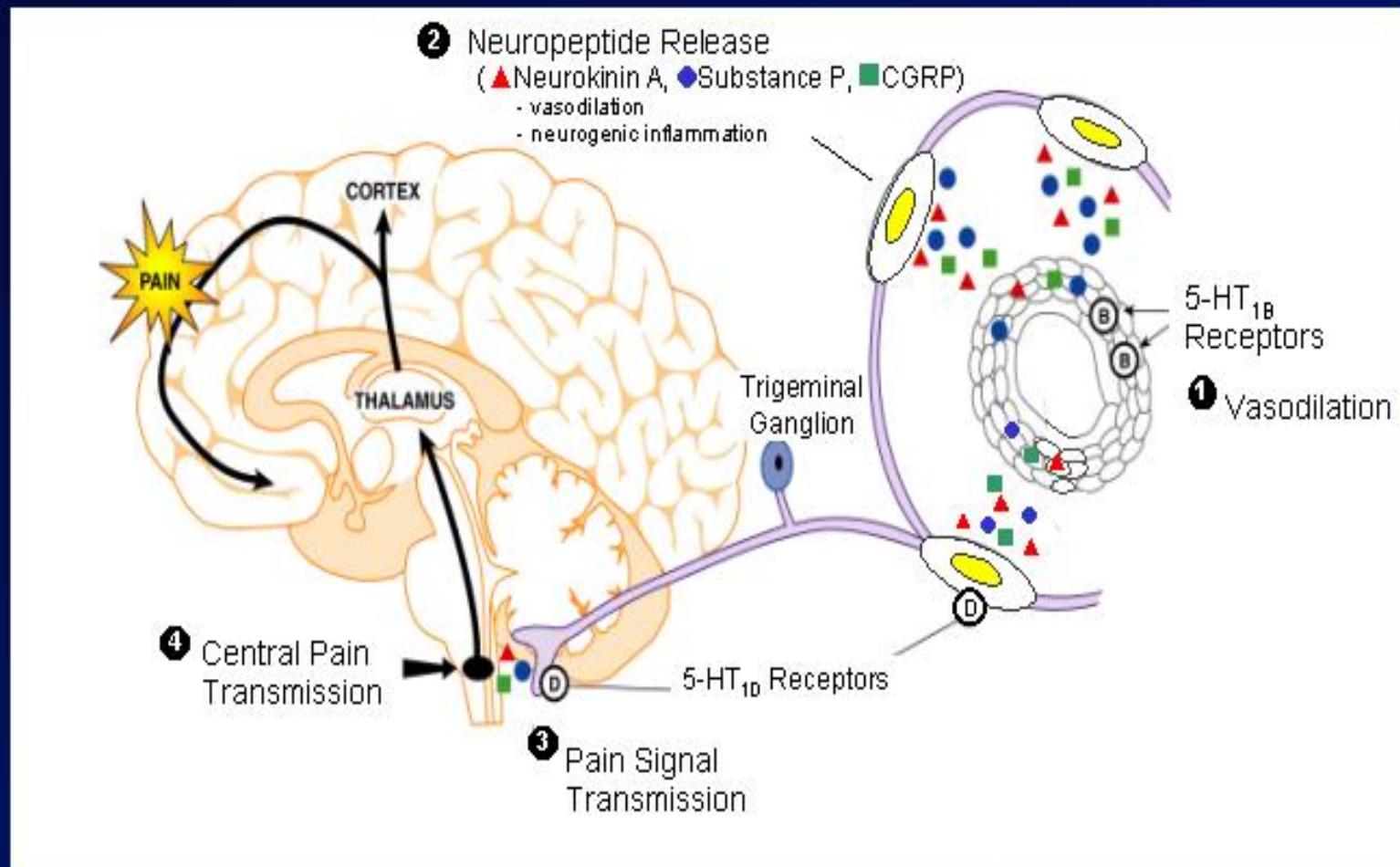
With proper treatment, you can feel better and live a normal life.

Don't let emicrania control your life.

Take steps to manage your symptoms and live a full and active life.

With proper treatment, you can feel better and live a normal life.

Trigeminovascular Migraine Pain Pathways



(Adapted from Hargreaves, Shepheard 1999)

Classification

Part 1:

Primary headache disorders

Part 2:

Secondary headache disorders

Part 3:

Cranial neuralgias, central and primary
facial pain and other headaches

Primary or secondary headache?

Primary:

- no other causative disorder

Primary or secondary headache?

Secondary

(ie, caused by another disorder):

- new headache occurring in close temporal relation to another disorder that is a known cause of headache
- coded as *attributed to* that disorder (in place of previously used term *associated with*)

Classification

Part 1: The primary headaches

1. Migraine
2. Tension-type headache
3. Cluster headache
and other trigeminal autonomic cephalgias
4. Other primary headaches

Classification

Part 2: The secondary headaches

5. Headache attributed to head and/or neck trauma
6. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder
7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. Headache attributed to infection

Classification

Part 2: The secondary headaches

10. Headache attributed to disorder of homoeostasis
11. Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
12. Headache attributed to psychiatric disorder

Classification

Part 3: Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches

13. Cranial neuralgias and central causes of
facial pain

14. Other headache, cranial neuralgia, central
or primary facial pain

Part 1: The primary headaches

1. Migraine
2. Tension-type headache
3. Cluster headache
and other trigeminal autonomic cephalgias
4. Other primary headaches

1. Migraine

- 1.1 Migraine without aura**
- 1.2 Migraine with aura**
- 1.3 Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine**
- 1.4 Retinal migraine**
- 1.5 Complications of migraine**
- 1.6 Probable migraine**

Prevalenza

La prevalenza misura la proporzione di individui di una data popolazione affetti da una certa malattia durante un determinato intervallo di tempo

- Nel caso dell'emicrania, un disturbo cronico con attacchi ricorrenti, gli intervalli di tempo considerati, in genere, sono l'anno antecedente allo studio o l'intera vita

Prevalenza dell'Emicrania in Italia



• Maschi

9%

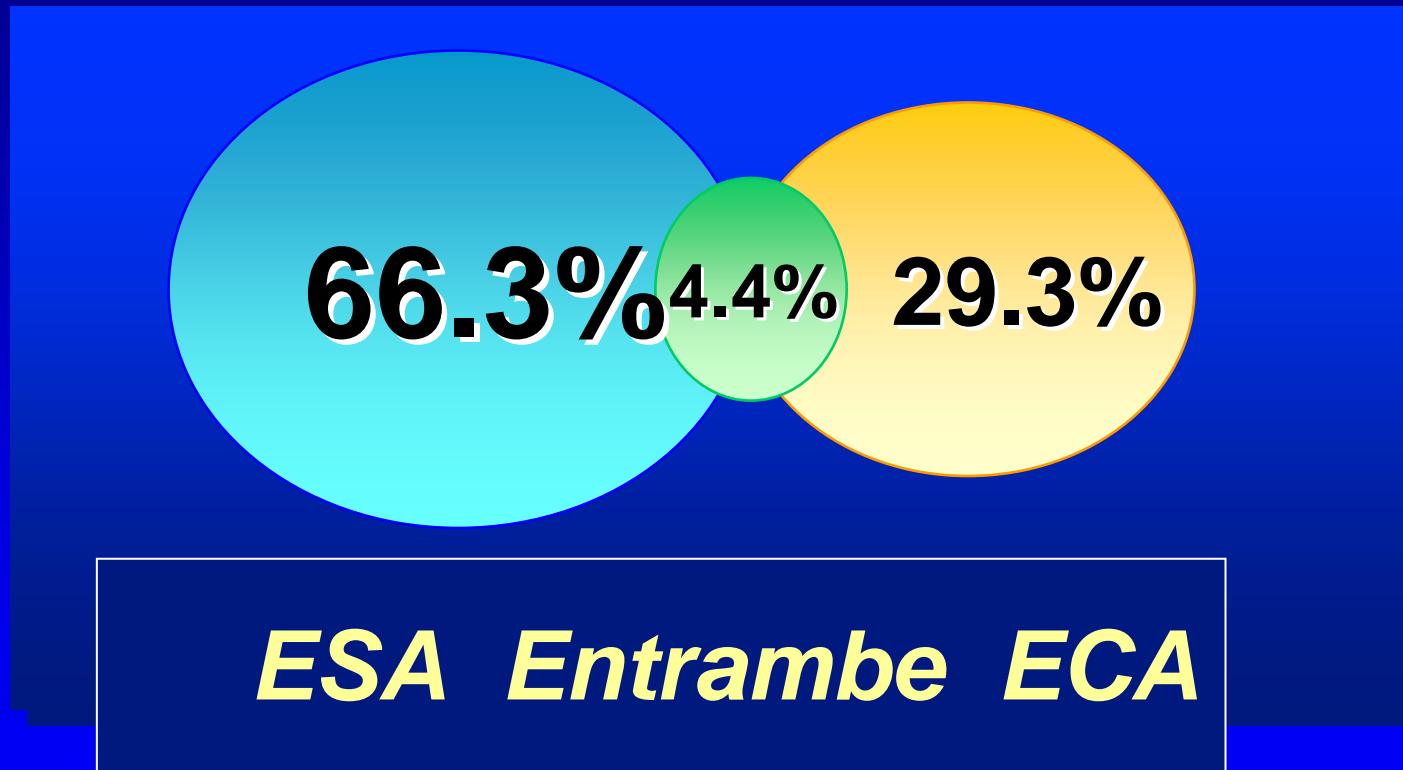
• Femmi
ne

18%

Prevalenza dell'Emicrania nel Mondo



Co-Occorrenza di Emicrania senz'Aura ed Emicrania con Aura (n = 484)



Russell et al., Cephalgia 1996;16:239-245

Incidenza

L'incidenza è una misura della frequenza con cui esordisce una malattia in una popolazione a rischio (cioè una popolazione che non è già affetta dalla malattia e che è in condizione di contrarla) in un dato periodo di tempo

- Il prodotto dell'incidenza media di una malattia per la sua durata media determina la prevalenza. Di conseguenza quest'ultima aumenta se aumenta l'incidenza o se aumenta la durata della malattia

Incidenza dell'Emicrania

- Minnesota County:

Maschi: 137×100.000 persone-anno

Femmine: 294×100.000 persone-anno

Stang et al., Neurology 1992;42:1657-1662

- Maryland:

Maschi: picco ESA a 10-11 anni (1.000×100.000 persone-anno)
picco ECA a 5 anni (660×100.000 persone-anno)

Femmine: picco ESA a 14-17 anni (1.890×100.000 persone-anno)
picco ECA a 12-13 anni (1.410×100.000 persone-anno)

Stewart et al., Am J Epidemiol 1991;134:1111-1120

Emicrania: Una Patologia in Aumento?

- La prevalenza dell'emicrania auto-diagnosticata negli Stati Uniti è aumentata del 60% dal 1981 al 1989

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991;40:331-338

- L'incidenza dell'emicrania diagnosticata è aumentata del 35% nelle donne e del 100% negli uomini dal 1979 al 1981

Stang et al., Neurology 1992;42:1657-1662

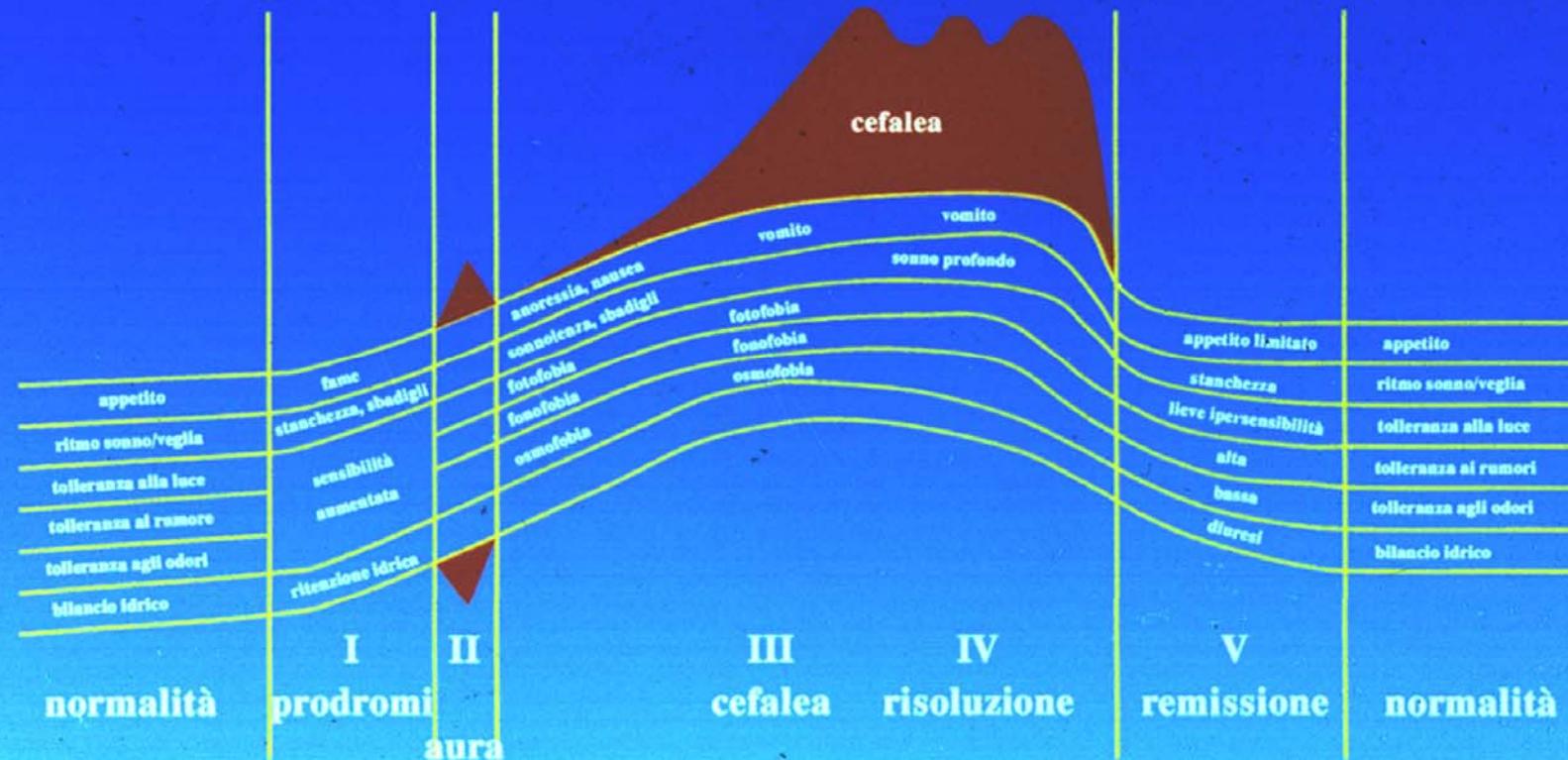
1.2 Migraine with aura

- 1.2.1 Typical aura with migraine headache
- 1.2.2 Typical aura with non-migraine headache
- 1.2.3 Typical aura without headache
- 1.2.4 Familial hemiplegic migraine (FHM)
- 1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine
- 1.2.6 Basilar-type migraine

Fisiopatologia

L'emicrania è un disordine neurologico complesso delle funzioni superiori e dei meccanismi di controllo del dolore senza alcuna anormalità strutturale rilevabile

FASI E SINTOMI DELL'ATTACCO EMICRANICO



Ipotesi abbandonate negli ultimi 50 anni

- Aspetti oftalmologici
- Fattori endocrini
- Idrocefalo unilaterale
- Disordini metab. epatico
- Emicrania come allergia
- Malattia psicosomatica

FISIOPATOLOGIA - EMICRANIA

**ATTACCO
EMICRANICO**

**FASE
INTERCRITICA**

IPOTESI UNIFICANTE



FISIOPATOLOGIA DELL' ATTACCO EMICRANICO

AURA

OCCLUSIONE CEREBROVASCOLARE
TRANSITORIA

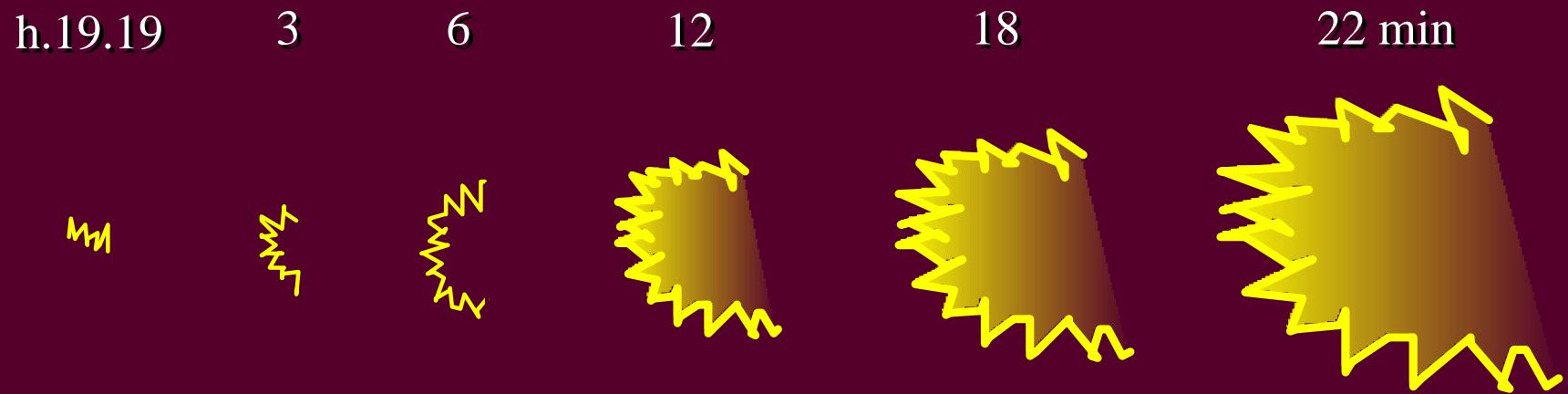
"SPREADING DEPRESSION" INDOTTA DA
 K^+ o GLUTAMMATO

DOLORE

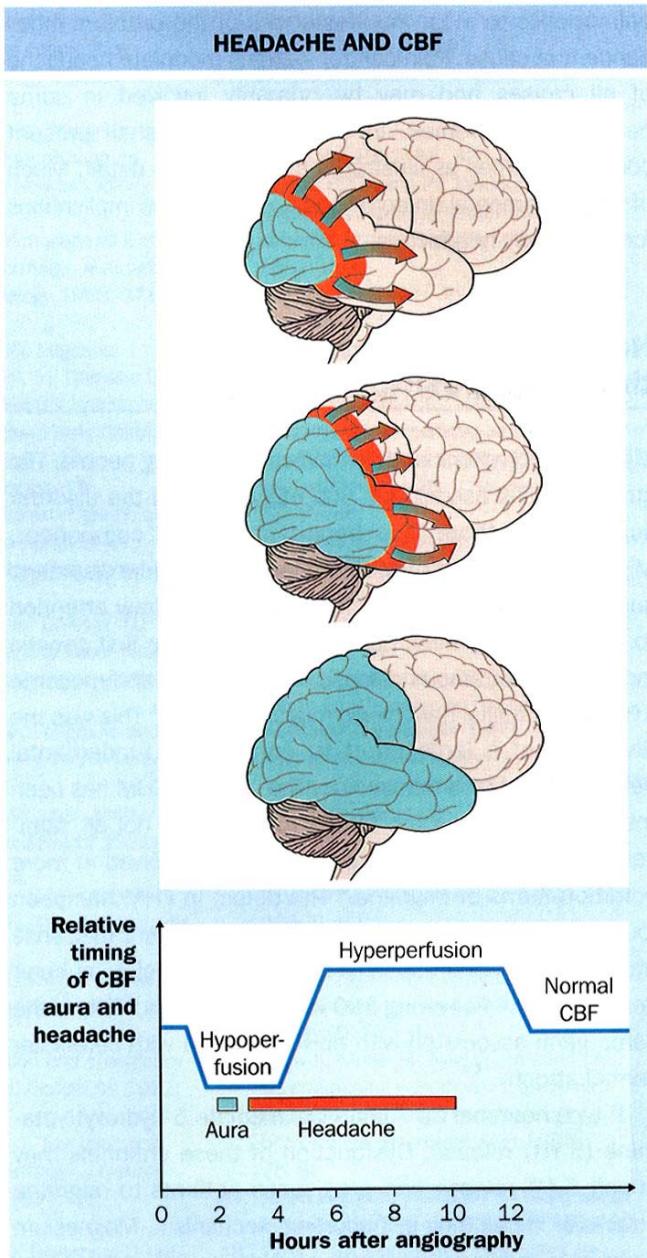
SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE

SENO SAGGITTALE - TRONCO ENCEFALICO

M. 34 aa.



"INIZIA NELLA PARTE INTERNA DELL' OCCHIO SINISTRO E SI SPOSTA LENTAMENTE VERSO L' ESTERNO. INIZIALMENTE E' PICCOLO, SI INGRANDISCE, ANDANDO VERSO L' ESTERNO. E' COLORATO. LEGGERE E' UN PROBLEMA, LA VISIBILITA' NON C'E' DOVE LA PARTE E' FRASTAGLIATA E TUTTO IL CAMPO VISIVO NON E' CHIARO."



● **Figure 5.2** Line drawing (panel A) of the spreading oligemia observed with studies of cerebral blood flow during aura after Lauritzen²⁵. Panel B illustrates the variable time course and relationship of the changes in cerebral blood flow and the symptomatology of migraine.¹⁷

Aura and CBF

FISIOPATOLOGIA DELL' AURA VISIVA EMICRANICA

DATI	METODO	AUTORI	IPOTESI
"CD shifts" (depressione di lunga durata)	Magneto - EG	Barkley et al 1990	SD
rCBF ↓ rCBV ~ = MTT ↑	Perfusion weighted f MRI	Cutrer 1997	Ipoperfusione occipitale associata all'aura
NORMALE gradiente osmotico di membrana	Diffusion weighted f MRI	Cutrer 1997	Non ischemia
Attivazione - soppressione del "BOLD effect" con successiva lenta diffusione	f MRI : BOLD	Welch 1997	evento neurovascolare associato all'aura che si propaga nella corteccia occipitale

AURA EMICRANICA : EMODINAMICA CORTICALE CEREBRALE

CONCLUSIONI

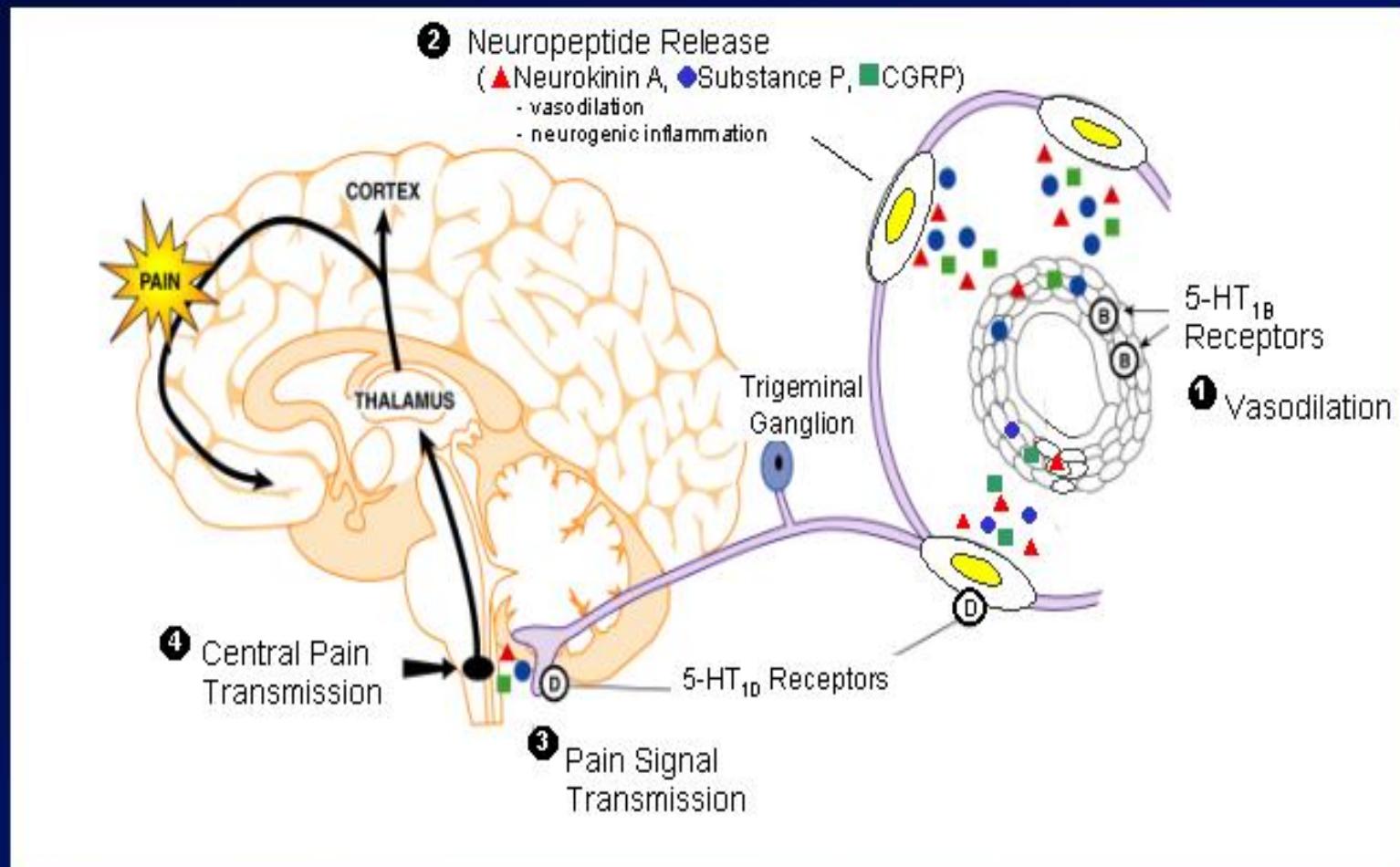
- L' aura emicranica non è associata ad ischemia
- Un processo neurovascolare a partenza occipitale molto simile alla "Spreading Depression" è associata all' aura visiva

Meccanismi alla base del dolore emicranico

PATOGENESI AURA EMICRANIA

	Emicrania	Spreading Depression
Origine	Corteccia visiva primaria	Alta densità neuronale
Propagazione	Per contiguità / corticale	Per contiguità / corticale
Depressione	Si	Si
Velocità	2 - 6 mm / min	2 - 6 mm / min
Unilaterale	Si	SI
Iniziale iperemia	(si)	Si
Durata oligoemia	Ore	Ore
Grado di oligoemia	Soglia ischemica	Meno marcata

Trigeminovascular Migraine Pain Pathways



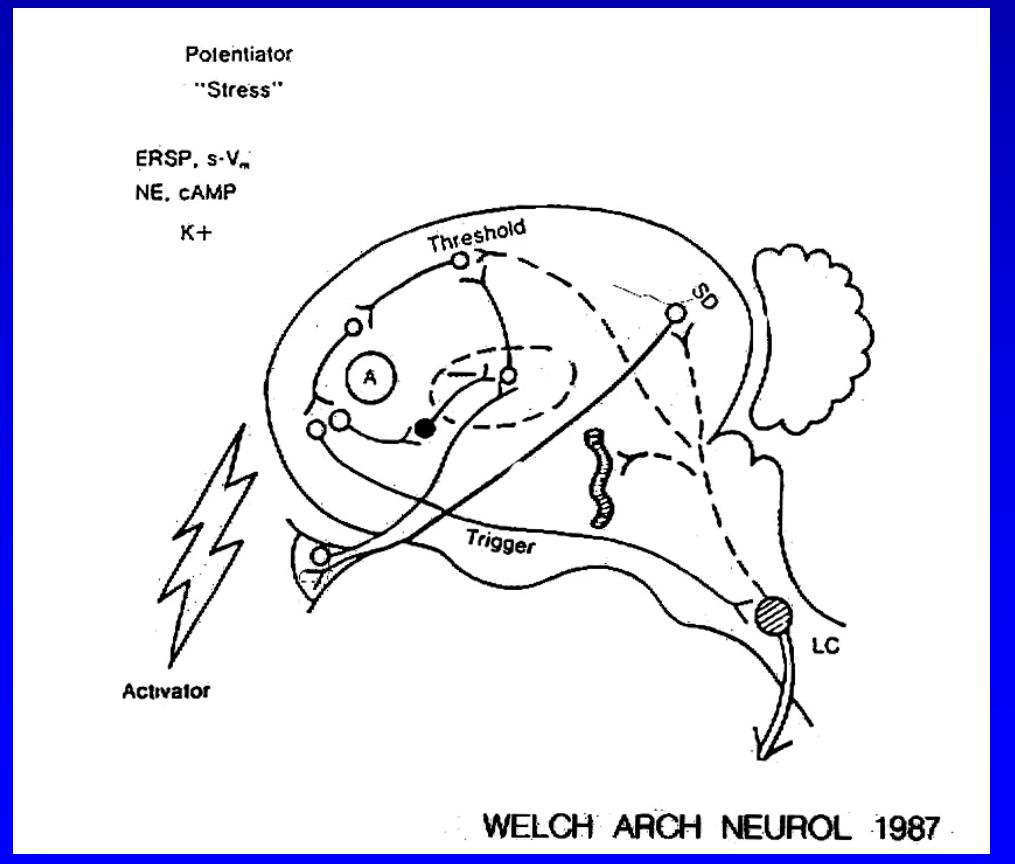
(Adapted from Hargreaves, Shepheard 1999)

**WHAT IS SPECIFIC TO
THE MIGRAINOUS
BRAIN ?**

EMICRANIA : FISIOPATOLOGIA DELLA FASE INTERCRITICA

"L'emicrania è una disautonomia biocomportamentale che coinvolge principalmente il sistema noradrenergico intrinseco e le sue connessioni orbito-frontali"

Welch 1986



MECCANISMI ALLA BASE DELL'EMICRANIA

- Predisposizione genetica
- Ipereccitabilità corticale e deficit dell' abitudine nei processi cognitivi
- Ruolo del sistema nervoso vegetativo
- Instabilità della riserva energetica neuronale

FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE

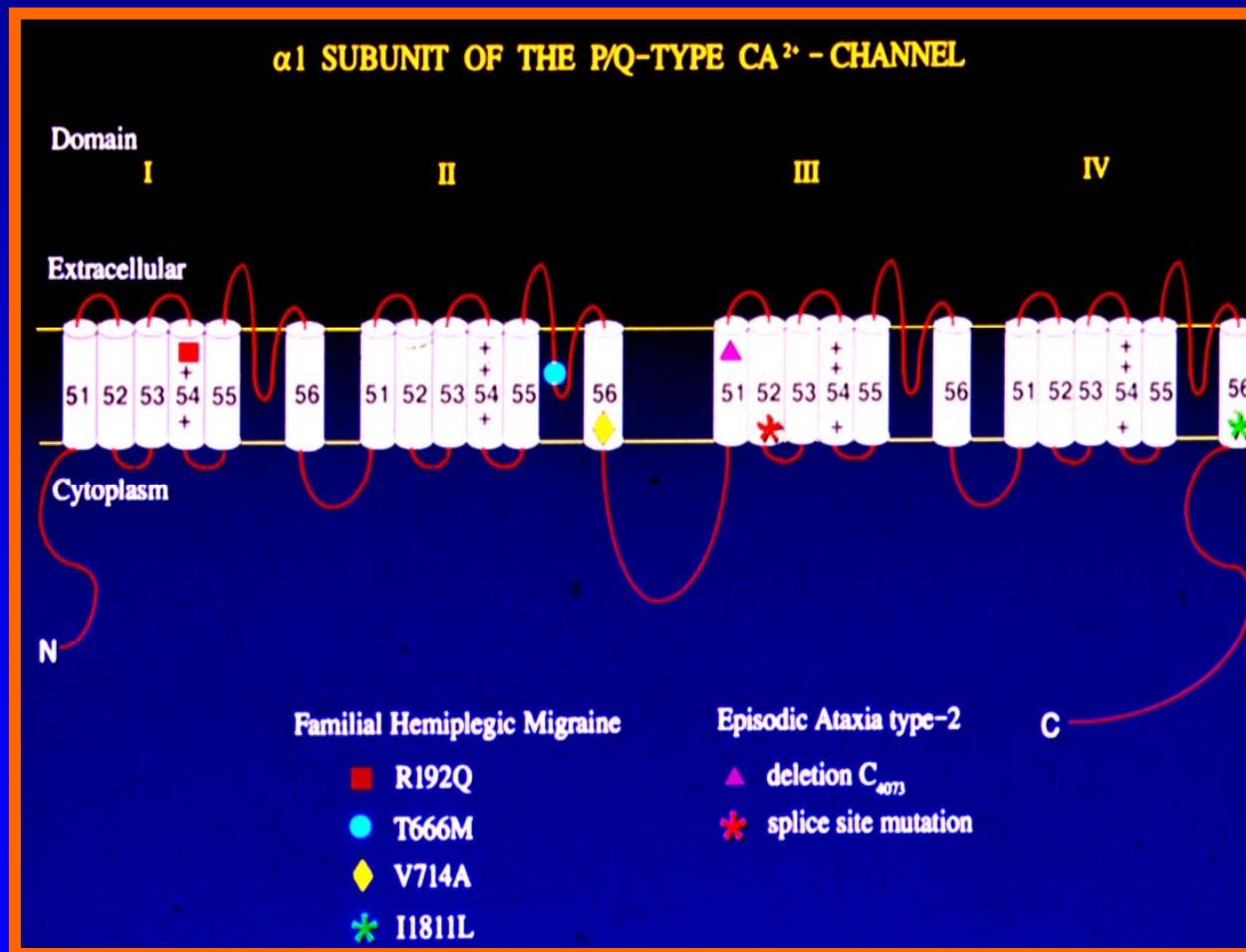
Nat Genet 1993; 5:40-5

A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19.

**Joutel A, Bousser MG, Bioussse V, Labauge P,
Chabriat H, Nibbio A, Maciazek J, Meyer B,
Bach MA, Weissenbach J, et al**

Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al *Cell* 1996; 87:543-52. Leiden University, The Netherlands.



CACNA1A

In FHM, four different missense mutations in conserved functional domains. One mutation occurred on two different haplotypes in unrelated FHM families.

In EA-2, two mutations disrupting the reading frame.

Thus, FHM and EA-2 can be considered as allelic channelopathies.

Neurology 1997; 49:1231-8

A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31.

Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP

Department of Neurology, University of Pittsburgh School of Medicine, PA 15213, USA.

Ann Neurol 1997; 42:885-90

**Mapping of a second locus for familial hemiplegic
migraine to 1q21-q23 and evidence of further
heterogeneity.**

**Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A,
Bernard E, Verier A, Echenne B, Lopez de Munain A,
Bousser MG, Tournier-Lasserve E**

**INSERM U25, Faculte de Medecine Necker, Hopital
Lariboisiere, Paris, France.**

Nat Genet 1997;15 :62-9

Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel.

**Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW,
Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC**

Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA.

N Engl J Med 2001; 345:17-24

**The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine
associated with mutations in a neuronal calcium channel**

Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F,
Vicaut E, Bousser MG, Tournier-Lasserve E.

INSERM E99-21, Faculte de Medecine Lariboisiere, Paris, France.
anne.ducros@lrb.ap-hop-paris.fr

Ann Neurol 2001; 49:753-60

Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine.

Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, Love S, van den Maagdenberg AM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD.

Attacks of FHM can be triggered by minor head trauma and are sometimes accompanied by coma.

3 subjects with delayed cerebral edema, 2 from a family with extreme FHM, and one previously asymptomatic daughter of a sporadic patient with hemiplegic migraine attacks.

In all three subjects with delayed severe edema, a C-to-T substitution resulting in the substitution of serine for lysine at codon 218 (S218L) in the CACNA1A gene.

Haplotype analysis excluded a common founder for both families.

Neuropathological examination in one subject showed Purkinje cell loss with relative preservation of granule cells and sparing of the dentate and inferior olfactory nuclei.

CACNA1A

MISSENSE mutations = FHM

NONSENSE mutations = EA 2

CAG REPEATS = SCA 6

Neurology 2001; 56:1245-6

Association between the alpha(1a) calcium channel gene CACNA1A and idiopathic generalized epilepsy.

**Chioza B, Wilkie H, Nashef L, Blower J, McCormick D, Sham P,
Asherson P, Makoff AJ.**

Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, UK.

Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na⁺/K⁺ pump 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2

Maurizio De Fusco *et al.* *Nature Genetics* 33, 192 – 196 (2003)

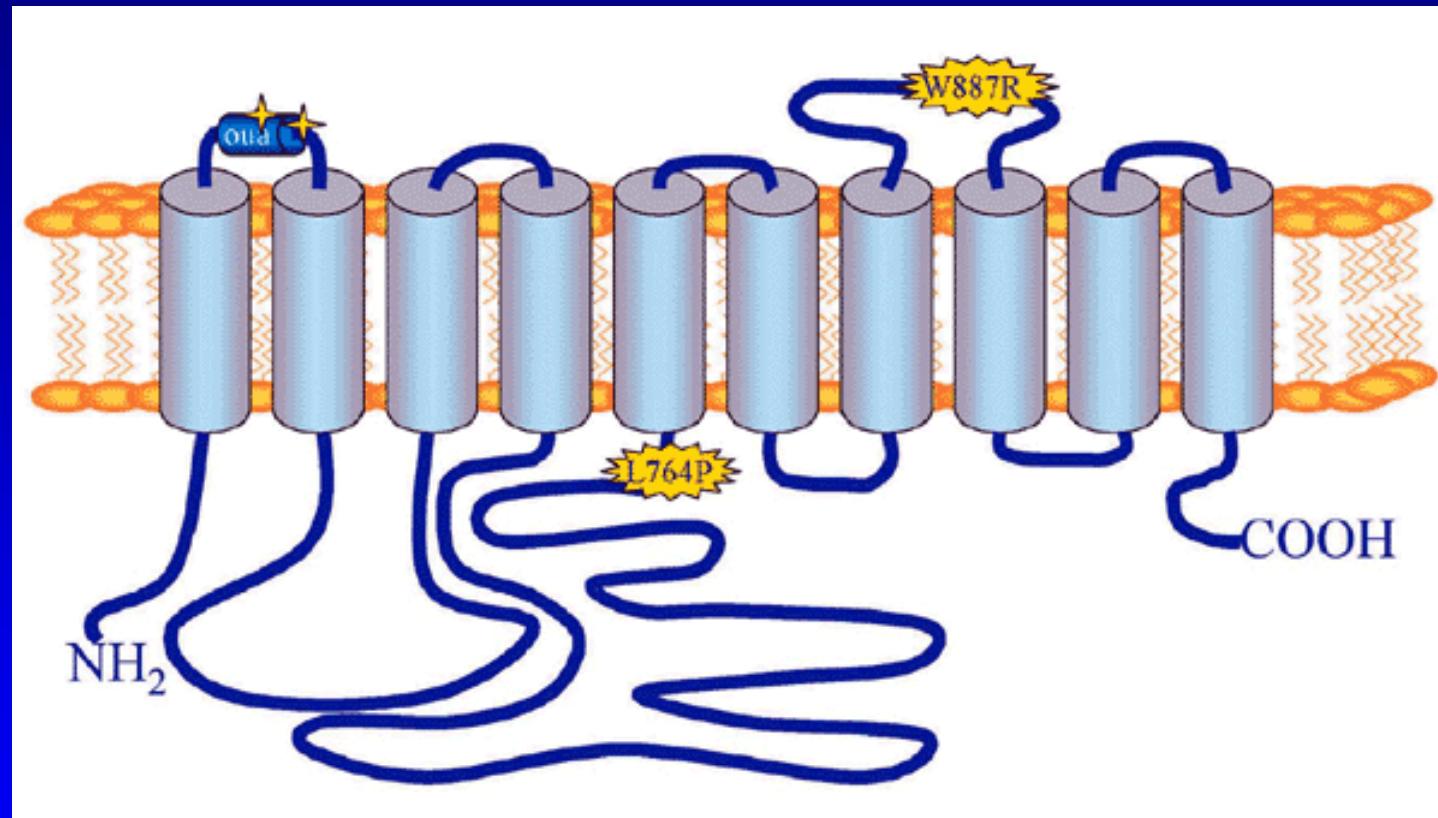


Figure 3: ATP1A2 protein topology. The ouabain-binding site on the first loop (M1–M2; asterisks indicate the mutagenized amino acids to confer ouabain resistance) and the two mutations on the largest intracellular (M4–M5) and extracellular (M7–M8) loops are indicated.

Role of CACNA1A and ATP1A2 in the pathogenesis of migraine ?

MIGRAINE AS A CHANNELLOPATHY?

**WHAT IS SPECIFIC TO
THE MIGRAINOUS
BRAIN ?**

CONCETTO DI SOGLIA EMICRANICA

- Ogni essere umano può soffrire di una crisi emicranica
- Fattori facilitanti
 - tratto genetico
 - sesso, età
 - ciclo mestruale, gravidanza
 - stress cronico
- Base biologica della soglia
 - tono NAergico centrale
 - efficienza metab. dei neuroni

FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA - PERIODO INTERCRITICO

EVIDENZE NEUROFISIOLOGICHE

- aumentato trascinamento fotico EEG
- aumentata risposta evocata (visiva, uditiva)
- aumentata ampiezza del CNV

La principale anomalia funzionale è l'assenza del fenomeno dell'"abitudine" della risposta corticale a stimoli ripetitivi

Emicrania e metabolismo energetico

Migraine as a defect of brain oxidative metabolism: a hypothesis.

Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, Lugaresi E.
J Neurol 1989 Feb;236(2):124-5

FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA - PERIODO INTERCRITICO

Neurofisiologia
=
assenza del fenomeno
abitudine

**Deficit del
Metabolismo
Mitocondriale**

EMICRANIA :
stato di ipereccitabilità neuronale

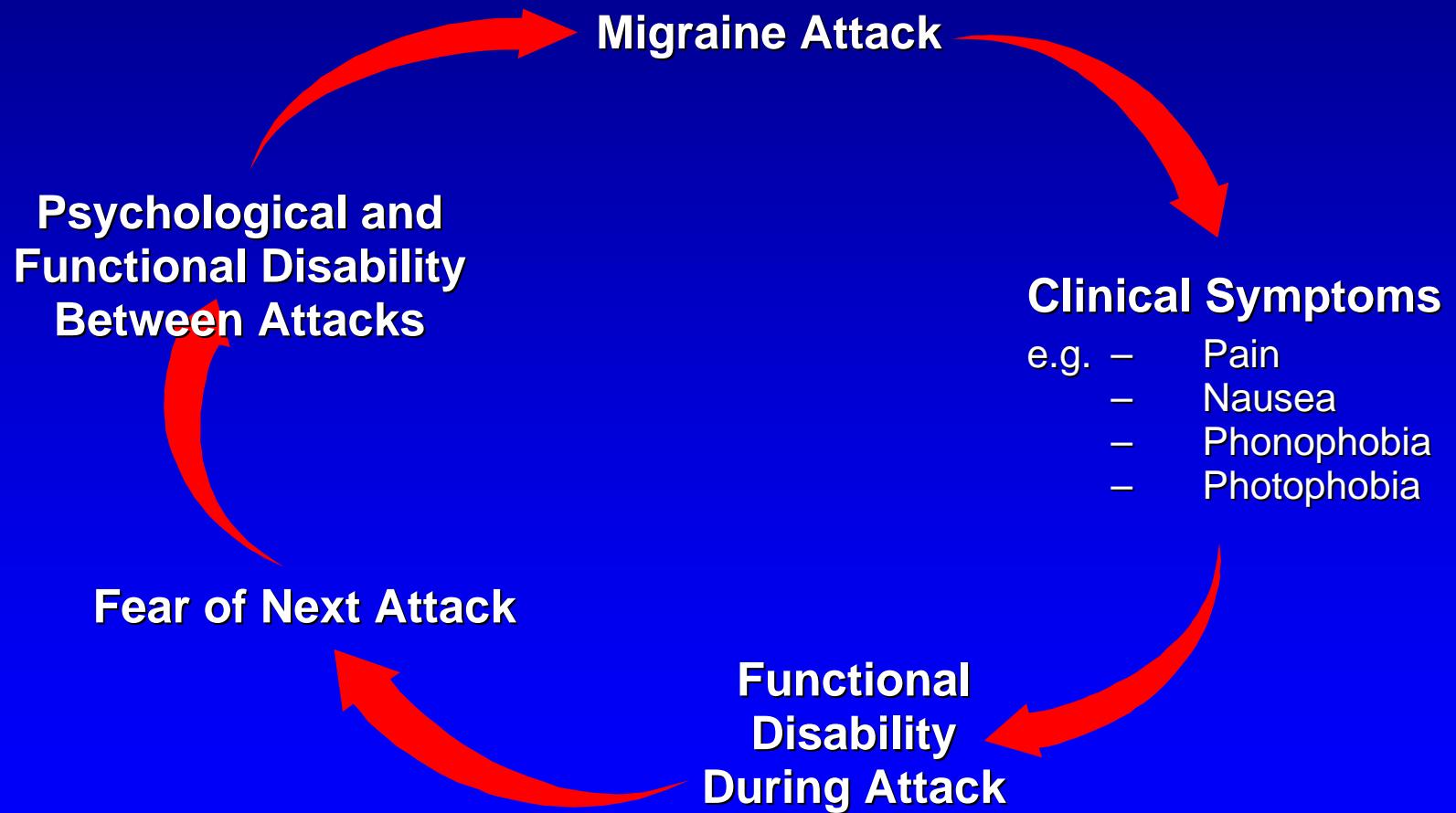
Deficit del Mg

**Deficit funzionalità
canali conici (Ca)**

Evoluzione della terapia della crisi emicranica

Da farmaci analgesici aspecifici
a i TRIPTANI

The Cycle of Migraine



Patient Needs from Anti-Migraine Therapy



31. Silberstein, 1995 32. Goebel *et al*, 1997 33. Goadsby, 1997

5-HT IMPLICATED IN MIGRAINE

- * The evidence:
- * 5-HT (serotonin) administered by intravenous infusion can abort a migraine attack but this is not practical due to side-effects
- * Metabolites of 5-HT are found in the urine of people during a migraine
- * Agents active at 5-HT receptor sites are effective at treating migraine

MIGRAINE - WHERE WE'VE BEEN

- ☿ Casting out demons
- ☿ Draining off humours
- ☿ Decongesting vessels

MIGRAINE - WHERE WE ARE

- The receptor revolution
- Sumatriptan
- Sumatriptan's successor

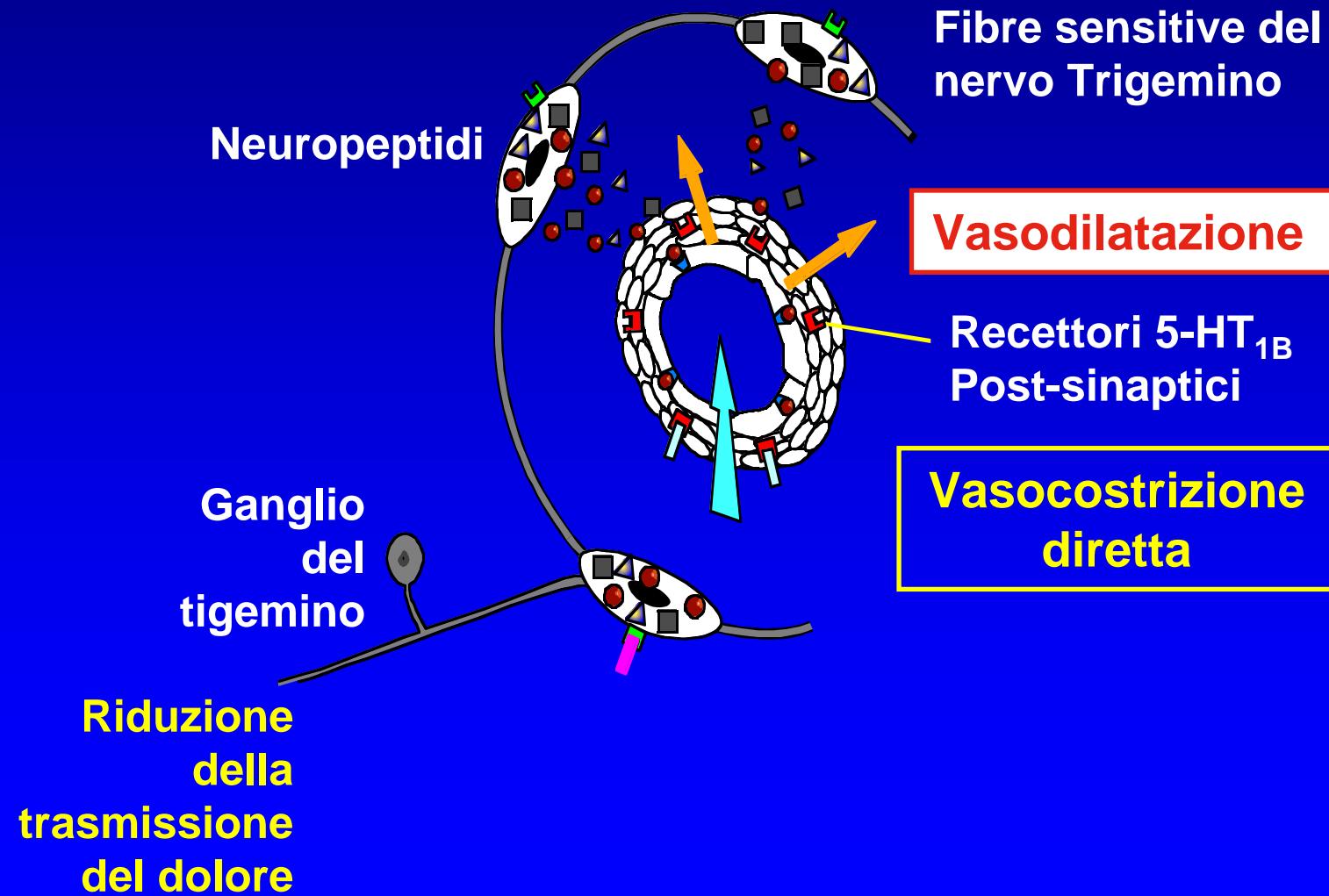
5-HT₁ AGONISTS - THE UPSIDE

- ❖ Effective in 50 - 65% of attacks
- ❖ Combats associated symptoms, too
- ❖ Relatively low side effect profile

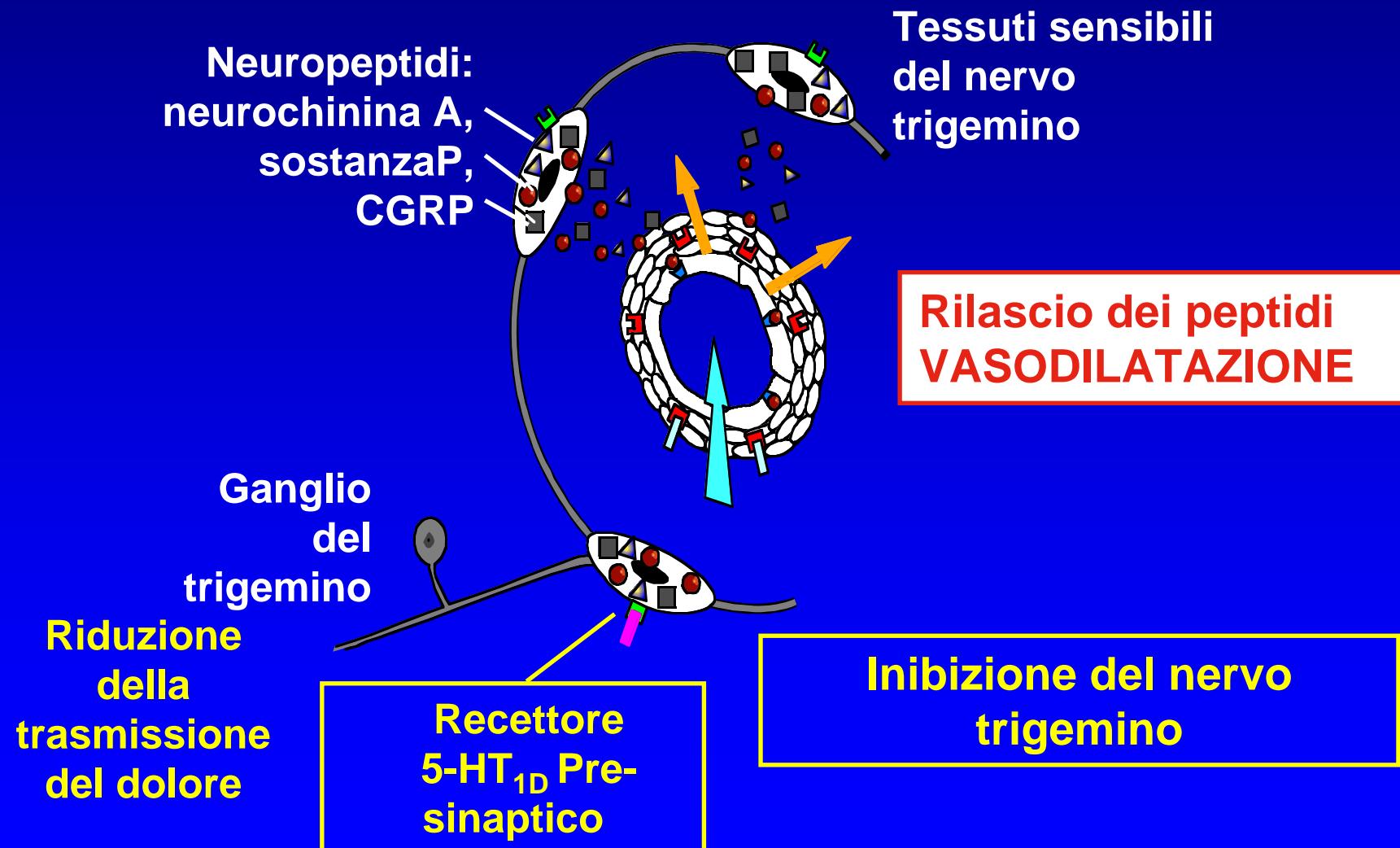
5-HT₁ AGONISTS - THE DOWNSIDE

- ⌚ Extinguish, but do not abort attacks
- ⌚ High (40%) recurrence rate
- ⌚ Some inconsistency of response
- ⌚ The spectre of chest pain
- ⌚ Expense

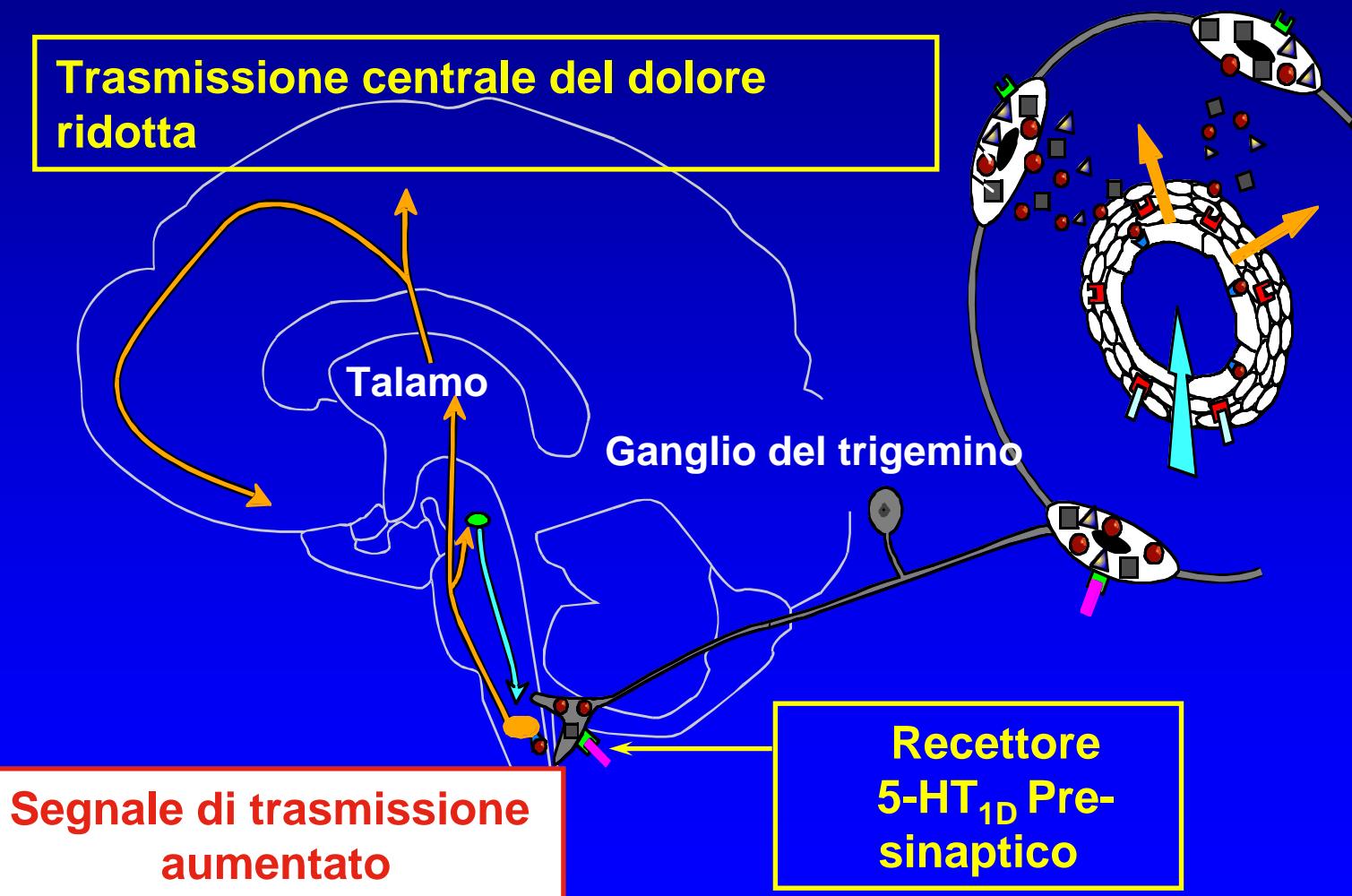
Triptani: Azione vascolare



Triptani: Azione sul nervo Trigemino



Triptani: Azione centrale



3. Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias

3.1 Cluster headache

3.2 Paroxysmal hemicrania

**3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform
headache attacks with conjunctival injection
and tearing (SUNCT)**

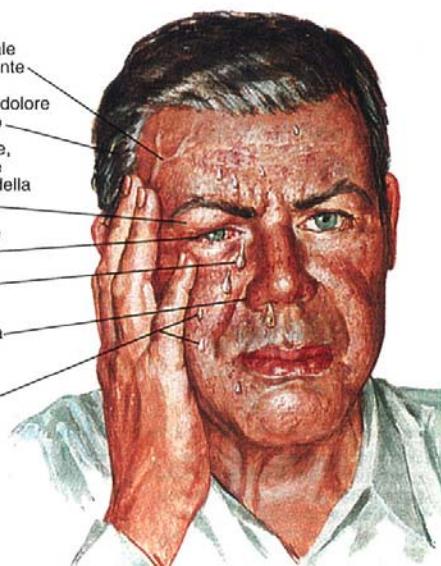
3.4 Probable trigeminal autonomic cephalgia

Cefalea a grappolo ed emicrania parossistica cronica



Cefalea a grappolo

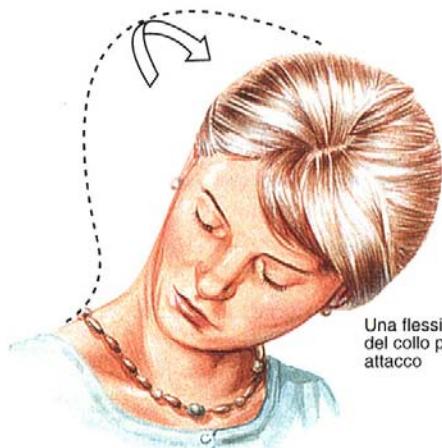
Arteria temporale
rigonfia e pulsante
Cefalea grave, dolore
dietro all'occhio
Ptosi unilaterale,
rigonfiamento e
arrossamento della
palpebra
Miosi, iniezione
congiuntivale
Lacrimazione
Congestione
nasale, rinorrea
Rosore della
metà faccia,
sudorazione



Il paziente tipico è un uomo grande, forte,
muscoloso. La faccia può presentare pelle
a buccia d'arancia e telangiectasia



Attacchi tipicamente notturni.
Frequenza media 1-3 in 24 ore, della durata di 30
minuti-3 ore

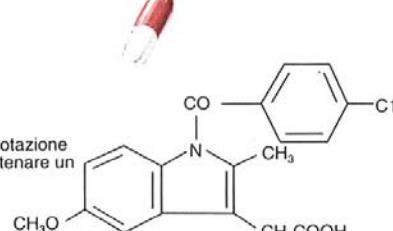


Emicrania parossistica cronica



Attacchi tipicamente notturni.
Frequenza media 10-30 in 24 ore,
della durata di 5-20 minuti

Una flessione e rotazione
del collo può scatenare un
attacco



Il paziente tipico è una donna di 30-40 anni. I sintomi della
cefalea unilaterale (lacrimazione, rinorrea e miosi), che sono
comuni nella forma a grappolo, sono assenti nell'emicrania
parossistica cronica

Una pronta e assoluta risposta
all'indometacina è diagnostica
per la emicrania parossistica
cronica

Cluster Headache

Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia

Panel 2. Older terms for cluster headache

Erythropsalgia of Bing¹
Ciliary neuralgia²
Migrainous neuralgia³ (Harris)
Erythromelalgia of the head⁴
Horton's headache⁵
Histaminic cephalgias⁶
Petrosal neuralgia (Gardner) or sphenopalatine neuralgia^{7,8}
Vidian neuralgia⁹
Studer's neuralgia¹⁰
Hemicrania angloparalytica¹¹

Panel 1. Diagnostic features of cluster headache modified from the International Headache Society¹

Cluster headache has two key forms:

Episodic—Occurs in periods lasting 7 days to 1 year separated by pain-free periods lasting 1 month

Chronic—Attacks occur for more than 1 year without remission or with remissions lasting less than 1 month

Headaches must have each of the following characteristics:

- Severe unilateral orbital, supraorbital, temporal pain lasting 15 min to 3 h
- Frequency one every second day to eight per day
- Associated with one of:

Lacrimation
Nasal congestion
Rhinorrhoea
Forehead/facial sweating
Miosis
Ptosis
Eyelid oedema
Conjunctival injection
Or sense of restlessness or agitation during headache¹²

*Current proposed changes of the Section 3 Committee¹³

Panel 3. TACs and other short-lasting headaches

Trigeminal autonomic cephalgias
Cluster headache
Paroxysmal hemicrania
Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome
Hemicrania continua

Other short-lasting headaches
Tension-type headache
Idiopathic stabbing headache (to change to primary stabbing headache in the 2nd edition of the International Headache Society classification)
Trigeminal neuralgia
Benign cough headache
Benign exertional headache
Benign sex headache
Hypnic headache

Pathogenesis and pathophysiology

The 3 major aspects of the pathophysiology of cluster headache are:

- (1)the trigeminal distribution of the pain
- (2) the autonomic features
- (3) the inherent periodicity of the attacks and bouts

Pain transmission in cluster headache.

The pain of cluster headache is very much a first division of trigeminal nerve phenomenon; it is likely that a trigeminal-autonomic reflex underlies the pain expression of cluster headache. Changes have been observed in the cranial circulation consisting of the release of both calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide during cluster headaches; plasma protein extravasation does not seem to be active in cluster headache

CLUSTER HEADACHE - Associated signs

- Lacrimation
nasal discharge
 - Forehead sweating
 - Miosis and ptosis
 - Skin temperature and capillary pulsation increase

Parasympathetic overactivity

Sympathetic overactivity

Sympathetic paralysis

Sympathetic deficit

CLINICA DELLA CEFALEA A GRAPPOLO (CAG)



13. Cranial neuralgias and central causes of facial pain

- 13.1 Trigeminal neuralgia
- 13.2 Glossopharyngeal neuralgia
- 13.3 Nervus intermedius neuralgia
- 13.4 Superior laryngeal neuralgia
- 13.5 Nasociliary neuralgia
- 13.6 Supraorbital neuralgia
- 13.7 Other terminal branch neuralgias
- 13.8 Occipital neuralgia
- 13.9 Neck-tongue syndrome
- 13.10 External compression headache
- 13.11 Cold-stimulus headache

13. Cranial neuralgias and central causes of facial pain

- 13.12 Constant pain caused by compression, irritation or distortion of cranial nerves or upper cervical roots by structural lesions
- 13.13 Optic neuritis
- 13.14 Ocular diabetic neuropathy
- 13.15 Head or facial pain attributed to herpes zoster
- 13.16 Tolosa-Hunt syndrome
- 13.17 Ophthalmoplegic ‘migraine’
- 13.18 Central causes of facial pain
- 13.19 Other cranial neuralgia or other centrally mediated facial pain

13.1 Trigeminal neuralgia

13.1.1 Classical trigeminal neuralgia

13.1.2 Symptomatic trigeminal neuralgia

13.1.1 Classical trigeminal neuralgia

- A. Paroxysmal attacks of pain lasting from a fraction of 1 sec to 2 min, affecting one or more divisions of the trigeminal nerve and fulfilling criteria B and C
- B. Pain has ≥ 1 of the following characteristics:
 1. intense, sharp, superficial or stabbing
 2. precipitated from trigger areas or by trigger factors
- C. Attacks are stereotyped in the individual patient
- D. There is no clinically evident neurological deficit
- E. Not attributed to another disorder

13.1.2 Symptomatic trigeminal neuralgia

As 13.1.1 *except:*

- A. Paroxysmal attacks of pain lasting from a fraction of 1 sec to 2 min, with or without persistence of aching between paroxysms, affecting one or more divisions of the trigeminal nerve and fulfilling criteria B and C
- D. (*replacing criteria D and E*)
A causative lesion, other than vascular compression, has been demonstrated by special investigations and/or posterior fossa exploration