

8. ottobre

L'emicrania non è solo un mal di testa un poco più fastidioso

*Ha un attacco di emicrania.
Immagini che qualcuno le seghi la testa,
la riempia di lamette e la scuota con tutta la forza.
Dal film Shutter Island*

Nonostante l'emicrania sia una delle patologie neurologiche più comuni, che colpisce circa un miliardo di persone in tutto il mondo, sappiamo incredibilmente poco su cosa le causa, come evitarle e come trattarle al meglio.

Ciò è in parte dovuto al fatto che l'emicrania è così complessa. Hanno un impatto diverso sulle persone, possono essere imprevedibili e colpiscono molte più donne che uomini. La ricerca sull'emicrania è stata respinta, derisa e sottofinanziata.

Ma una manciata di scienziati dedicati hanno trascorso decenni cercando di fare progressi. Per la prima volta, hanno scoperto un meccanismo dietro l'emicrania nel cervello, e con questa conoscenza hanno sviluppato trattamenti non solo per alleviarli quando colpiscono, ma forse per impedire che si verifichino.

Per coloro che hanno la fortuna di non avere familiarità con l'emicrania, possono sembrare inverosimili. Qualcuno può stare bene per un minuto e poi improvvisamente non essere in grado di parlare o vedere. I sintomi sono vari e possono durare da poche ore a giorni.



"Parliamo collettivamente di emicrania, ma in realtà l'emicrania si presenta in molte forme diverse", afferma **Debbie Hay dell'Università di Otago in Nuova Zelanda**. Anche se molte persone soffrono di mal di testa, spesso grave, l'emicrania è molto più di questo e può comportare altri sintomi. *"Il famoso detto è che l'emicrania è solo un mal di testa, il che è un po' fastidioso perché non è solo un mal di testa, è un disturbo del cervello" Il mal di testa è solo una delle caratteristiche dell'emicrania."*

Premonizioni e aurore

Gli attacchi di emicrania possono iniziare con la cosiddetta fase premonitrice, o prodromo, che può comportare una serie di sintomi, come cambiamenti di umore, rigidità del collo e sbadigli. Il mio prodromo è segnato da una vaga sensazione che stia per succedere qualcosa di brutto.

Il prodromo è solitamente seguito dall'attacco di emicrania vero e proprio, spesso associato a dolore. Il dolore può essere debilitante e potrebbe essere preceduto da un'aura. I sintomi dell'aura

– disturbi sensoriali che potrebbero influenzare la vista, la parola o il movimento di una persona – possono variare da lievi a insopportabili. Ciò può verificarsi indipendentemente da qualsiasi mal di testa. Tuttavia, il mal di testa tende ad essere il sintomo più debilitante e dura minuti, ore o giorni, a seconda dell'attacco e dell'efficacia del trattamento.

Infine, c'è l'emicrania "*postumi di una sbornia*", o *postdromo*, in cui alcune persone possono continuare a sentirsi stanche o indisposte per giorni.

L'emicrania è il terzo disturbo più diffuso al mondo e la terza causa di disabilità. Si stima che il costo indiretto annuale dell'emicrania dovuta alla mancanza di lavoro e alla ridotta produttività ammonti a circa 19,3 miliardi di dollari solo negli Stati Uniti – e ciò non include il costo sostanziale del trattamento.

Nonostante tutto ciò, nel 2007 la ricerca sul mal di testa ha ricevuto meno dello 0,05% del budget del National Institutes of Health statunitense. I finanziamenti per la ricerca su altre patologie croniche comuni, come l'asma e il diabete, hanno ricevuto, in media, **153,90 dollari** per persona che ne soffre. La cifra per l'emicrania, invece, era di soli **36 centesimi**. Le persone che soffrono di emicrania possono essere deluse anche a livello clinico.

Tanto per cominciare, solo il **40%** circa di loro riceve una diagnosi.



Nel Regno Unito, secondo un recente sondaggio condotto dall'organizzazione benefica **Migraine Trust**, un quarto delle persone con diagnosi afferma di aver avuto attacchi da oltre due anni. La maggior parte di coloro che hanno risposto non sono mai stati indirizzati a uno specialista del mal di testa e molti hanno avuto difficoltà a ottenere una prescrizione per trattamenti per l'emicrania.

Ad una conferenza scientifica, una volta ho sentito uno specialista del dolore liquidare il dolore in coloro che soffrono di emicrania come "psicologico". *"Non credo che questa sia un'esperienza unica", afferma Hay. "I neurologi con cui parlo nel mio dipartimento combattono continuamente contro questo."*

Parte di questo pregiudizio può essere attribuito al fatto che il dolore è un'esperienza soggettiva e così difficile da svelare, e perché l'emicrania causa sintomi così diversi. In aggiunta a ciò, l'emicrania è stata derisa come un'afflizione delle donne isteriche,



Peter Goadsby del King's College di Londra il picco di prevalenza è all'età di 40 anni, tre donne lo sperimentano per ogni maschio e si manifesta intorno al ciclo mestruale", afferma Goadsby. **"È un pregiudizio nato nel paradiso dei pregiudizi."**

Infine, l'emicrania non provoca i gravi danni al cervello che si osservano in condizioni degenerative come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson, e nell'ictus, che incidono anche sull'aspettativa di vita, che (comprensibilmente) attraggono più finanziamenti.



Questo è qualcosa che **Lars Edvinsson** dell'Università di Lund in Svezia ha sperimentato in prima persona .

Negli anni '80 e '90 trovò quasi impossibile ottenere finanziamenti per la sua ricerca sull'emicrania. Alla fine, si è assicurato i finanziamenti per studiare l'ictus, cosa che **"mi ha fatto andare avanti nella scienza"**, dice. La sua ricerca sull'emicrania è diventata una sorta di progetto parallelo. Ma ha perseverato e questo ha dato i suoi frutti.

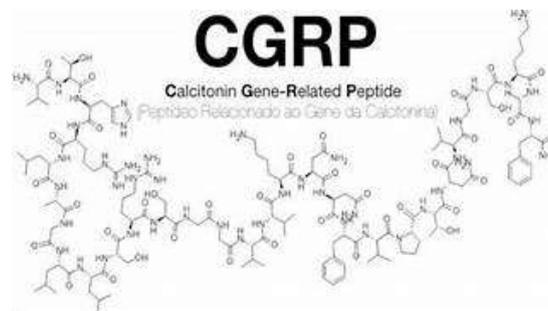
L'anno scorso gli è valso, insieme ad altri tre ricercatori sull'emicrania tra cui **Goadsby**, il Brain Prize – un prestigioso premio di 10 milioni di corone danesi (circa 1,1 milioni di sterline) in riconoscimento del lavoro pionieristico nelle neuroscienze. Una scoperta rivoluzionaria che ha portato alla vittoria è stata che i neuroni, così come i vasi sanguigni, svolgono un ruolo vitale nell'emicrania.

L'idea che la **dilatazione dei vasi sanguigni causi l'emicrania** era originariamente basata sul fatto che le persone che soffrono di emicrania di solito avvertono un mal di testa pulsante. Questa ipotesi è stata supportata da una ricerca che prevedeva l'iniezione a volontari di farmaci per dilatare i vasi sanguigni, che tendono a causare mal di testa e possono scatenare emicranie. Il successo dei **farmaci triptani** nel trattamento dell'emicrania ha dato ulteriore peso a questa idea . Questi farmaci, introdotti negli anni '90, furono i primi progettati specificamente per trattare l'emicrania e sembravano agire restringendo i vasi sanguigni.

Ma le crepe nella teoria della dilatazione avevano cominciato ad apparire ben prima di allora, quando i neuroscienziati svilupparono strumenti per misurare meglio il flusso sanguigno nel cervello. Hanno visto che le persone che soffrivano di emicrania non sembravano avere i vasi

dilatati come previsto. Anche dove c'era dilatazione, **non sembrava innescare il mal di testa**, con studi che hanno scoperto che iniziava dopo e durava più a lungo del dolore.

Poi, 40 anni fa, arrivò la scoperta che una sostanza chimica correlato al gene della calcitonina il **CGRP** sembrava influenzare la funzione dei neuroni nel sistema nervoso e nel cervello e poteva anche dilatare i vasi sanguigni.



Più o meno nello stesso periodo,



Michael Moskowitz della *Harvard Medical School*, un altro dei quattro vincitori del Brain Prize 2021, ha identificato il nervo trigemino – che collega il cervello al viso – e i vasi sanguigni ad esso associati come un ruolo chiave nel dolore emicranico .

Nel 1988, **Edvinsson** collaborò con **Goadsby** per saperne di più su cosa avrebbe potuto fare CGRP. Verso la metà degli anni '90, la coppia e i loro colleghi avevano scoperto che il CGRP veniva rilasciato dal nervo trigemino durante un attacco di emicrania, individuando per la prima volta una sostanza chimica del cervello che poteva scatenare l'emicrania.



Il quarto vincitore del premio 2021, **Jes Olesen** dell'*Università di Copenaghen in Danimarca*, faceva parte di un team che lo ha confermato dimostrando che somministrare CGRP a persone inclini all'emicrania causava un attacco e che il rilascio naturale di CGRP poteva essere prevenuto con sumatriptan, il farmaco triptanico più spesso prescritto. Alla

fine, il gruppo aveva scoperto un meccanismo per l'emicrania e un possibile modo per trattarla, diverso dall'unico tipo di farmaco disponibile.

Era disperatamente necessario perché i triptani comportano i loro problemi.

Poiché agiscono restringendo i vasi sanguigni e limitando il CGRP, non puoi assumerli se hai una storia di ictus, ad esempio. E ci sono effetti collaterali, tra cui nausea, affaticamento e senso di costrizione al collo, alla mascella e al torace. Inoltre, non funzionano per tutti: gli studi dimostrano che i triptani sono efficaci nel fermare il dolore entro 2 ore nel 42-76% delle persone, e anche in questo caso agiscono solo sul dolore, non sull'aura.

Con il CGRP come bersaglio per nuovi trattamenti, la ricerca ha ora portato a nuovi tipi di farmaci per l'emicrania. Questi bloccano l'azione del CGRP ma, a differenza dei triptani, non costringono i vasi sanguigni, quindi possono essere assunti da più persone.

Alcuni di questi sono anticorpi monoclonali, che vengono iniettati ogni pochi mesi per aiutare a prevenire l'emicrania.

Erenumab – uno di questi farmaci che ha dimostrato di dimezzare il numero di giorni di emicrania sperimentati dai volontari in uno studio clinico – è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2018, diventando il primo nuovo farmaco contro l'emicrania dagli anni '90. Ne sono seguiti altri, e altri ancora sono in fase di revisione.

"Ciò che questo ci dice, per la prima volta, è che possiamo trattare l'emicrania in modo acuto e preventivo attraverso lo stesso meccanismo", afferma Hay. *"Si è sempre pensato che dovesse essere diverso". Ciò suggerisce che stiamo prendendo di mira una parte fondamentale del percorso dell'emicrania".*

Goadsby e i suoi colleghi hanno anche sviluppato nuovi farmaci mirati al CGRP, chiamati **gepants**, che non devono essere iniettati. Due sono stati approvati per l'uso dalla FDA per il trattamento dell'emicrania acuta e ci sono prove che uno potrebbe essere utile anche per prevenire l'insorgenza di attacchi

Diventare reale

La scoperta del meccanismo del CGRP e lo sviluppo di nuovi farmaci specifici per l'emicrania hanno contribuito notevolmente a evidenziare lo status dell'emicrania anche come una vera e propria condizione neurologica. "Ora disponiamo di meccanismi e di farmaci specifici e questo fa la differenza", afferma Edvinsson. "Non si può discutere con la biologia", afferma Goadsby.

Nonostante queste scoperte, siamo ancora lontani dal comprendere esattamente cosa provoca un attacco, in altre parole, cosa attiva il nervo trigemino.

L'aura che molte persone sperimentano offre alcuni indizi sul lato del dolore. Studi di imaging cerebrale hanno dimostrato che, durante l'aura, si verifica un'ondata di cambiamenti nell'attività cerebrale, a partire dal lobo occipitale nella parte posteriore della testa. I neuroni prima si accendono, poi si spengono di nuovo e questo schema si diffonde in tutto il cervello. Questo aiuta a spiegare alcuni dei sintomi più comuni dell'aura: si pensa che le luci lampeggianti siano il risultato dell'accensione dei neuroni nella corteccia visiva, mentre è probabile che si verifichino punti ciechi quando i nervi si spengono, dice Goadsby.

La ricerca ora suggerisce che qualcosa in questa ondata di attività irrita i neuroni sensibili al dolore nelle membrane che circondano il cervello o che innesca il nervo trigemino a rilasciare CGRP.

Goadsby, tuttavia, pensa che l'aura e il dolore siano due fenomeni separati che sono entrambi innescati da qualcosa che si verifica nel prodromo. "Non è che l'aura causi dolore, è che qualcos'altro causa entrambi", dice.

Rimangono anche altri misteri.

L'emicrania colpisce molte più donne che uomini. Le persone tendono a sperimentare le prime emicranie intorno alla pubertà e l'incidenza aumenta durante l'età adulta, prima di diminuire dopo la menopausa. Alcune persone scoprono che l'emicrania scompare durante la gravidanza o diventa più frequente durante la perimenopausa, che precede la menopausa.

Tutto ciò implica alcuni ormoni. **"Abbiamo scoperto che i neuroni trigeminali contengono recettori per gli estrogeni e l'ossitocina", afferma Edvinsson.** Quindi gli ormoni potrebbero influenzare la percezione del dolore nell'emicrania, dice. Entrambi gli ormoni sono noti per fluttuare con i cicli mestruali e sono più stabili negli uomini.



All'Università di Leiden nei Paesi Bassi, **Gisela Terwindt** fa parte di un team che cerca di svelare il collegamento attraverso uno studio che esamina i livelli di diversi ormoni sessuali nei campioni di sangue di volontarie che soffrono di emicrania per vedere se si adattano ai tempi o ai sintomi dell'emicrania. attacchi. Il team sta anche somministrando ai volontari pillole contraccettive contenenti estrogeni sintetici per vedere se questo aiuta con l'emicrania, un trattamento comunemente pubblicizzato nonostante la mancanza di prove. **"Non è privo di effetti collaterali, quindi abbiamo bisogno di prove chiare", afferma Terwindt.**

Un'altra domanda persistente è il motivo per cui c'è così tanta variazione nei sintomi tra le persone che soffrono di emicrania. Le mie aurore di solito iniziano con luci lampeggianti. Una mia amica vede la luce a zigzag durante le sue emicranie e alcune persone sviluppano punti ciechi o sensazioni di formicolio.

"Potrebbe darsi che la stiamo classificando in modo troppo ampio, e in realtà ci sono diverse malattie individuali che non siamo del tutto in grado di diagnosticare", afferma Hay. "Potrebbe essere una combinazione individuale di geni diversi in una persona che sta creando la sua esperienza unica."

Terwindt ha trascorso gran parte della sua carriera cercando di comprendere i fattori genetici. Ha fatto parte del team che ha identificato il primo gene legato all'emicrania emiplegica familiare – un sottotipo che si ritiene abbia una componente genetica particolarmente forte – negli anni

L'onda di disordine sembra diffondersi dalla parte posteriore del cervello alla parte anteriore. Il percorso di interruzione può variare e questo potrebbe spiegare perché le persone che soffrono di emicrania con aura sperimentano una gamma così ampia di sintomi. Un percorso attraverso l'emisfero sinistro potrebbe lasciare alcune persone alle prese con il linguaggio. L'interruzione che

raggiunge le aree motorie nella parte anteriore del cervello potrebbe causare la sensazione che le tue braccia siano fatte di piombo.

La causa dell'emicrania è meno chiara, ma numerose ricerche suggeriscono che il nervo trigemino, che colpisce la testa e il viso, rilascia segnali chimici che causano dolore. La maggior parte dei ricercatori ritiene che anche i vasi sanguigni abbiano un ruolo.

Mal di testa ereditari

Da allora, **Terwindt** ha cercato fattori genetici che potrebbero spiegare i tipi più comuni di emicrania. Dopotutto, se uno o entrambi i genitori di una persona soffrono di emicrania, c'è una probabilità dal 50 al 75% che anche quella persona subisca attacchi. **"Abbiamo recentemente pubblicato che ci sono più di 123 posti nel genoma che potrebbero essere implicati nell'emicrania", dice. "È piuttosto complesso."**

Oltre a tutto ciò, non abbiamo ancora risposto alle domande forse più grandi: perché e come iniziano le emicranie.

Le persone che soffrono di emicrania hanno spesso un elenco di cose che sembrano scatenarle e di solito viene loro consigliato di tenere un diario dell'emicrania, in modo da poter tenere traccia di eventuali cambiamenti nella loro routine, dieta o qualsiasi altra cosa che sembra verificarsi in modo affidabile prima dell'emicrania. .

Ma come possono fattori come lo stress, la mancanza di sonno o uno spuntino ricco di formaggio portare a un attacco?

Alcuni ricercatori ritengono che il cervello delle persone che soffrono di emicrania abbia una soglia più bassa per rispondere alla stimolazione e che alcuni stimoli possano essenzialmente spingerli oltre il limite, attivando l'attività neurale che porta all'attacco. Considerando i segnali precoci comuni, come sbadigli e stanchezza, potrebbe anche essere che qualche tipo di cambiamento nell'ipotalamo del cervello, che è collegato a cose come queste, stia scatenando l'attacco (vedi "Come inizia l'emicrania?"). E alcuni fattori scatenanti apparenti, come il desiderio di cibo o luci intense, potrebbero semplicemente essere il risultato dell'attacco già in corso. **"Se pensi che il cioccolato ti faccia venire il mal di testa, ma in realtà il desiderio inizia durante la fase premonitrice, allora evitare il cioccolato non fa [alcuna] differenza", afferma Goadsby. "Punirsi per certe cose non ha alcun senso."**

Ciò che è chiaro è che, data l'enorme variazione dell'emicrania, ciò che funziona per una persona non necessariamente funzionerà per un'altra. Alcuni studi in cui le persone assumono una dose giornaliera elevata di vitamina B2 hanno scoperto che alcuni, ma non tutti, soffrono di meno emicrania. A novembre un uomo ha fatto notizia per aver apparentemente curato la sua emicrania con una dieta ricca di verdure a foglia verde. Ciò non significa che altri dovrebbero iniziare a sostituire i triptani con il cavolo riccio.

È anche chiaro che sono disperatamente necessari più trattamenti. Nessun singolo farmaco finora funziona per tutti. E molti di coloro che ne traggono beneficio sperimentano ancora attacchi di emicrania, anche se sono ridotti in numero o gravità. **"Questo ci dice che non abbiamo ancora capito bene il sistema, o che ci sono più fattori coinvolti", dice Hay.**

"L'emicrania colpisce tre donne per ogni uomo. È il paradiso dei pregiudizi"

Fino a quando non scopriremo quali sono questi fattori, ci sono cose che i medici, i datori di lavoro e tutti noi possiamo fare per migliorare la vita delle persone che soffrono di emicrania. Un passo è migliorare la conoscenza tra i medici. **“La quantità di formazione che ricevono gli operatori sanitari è spaventosamente ridotta”, afferma Hay.** È anche una sostenitrice del cambiamento del linguaggio utilizzato per l'emicrania, per allinearla al modo in cui descriviamo altre condizioni neurologiche. *"Non hai emicrania, convivi con l'emicrania e talvolta hai un attacco", dice.* *Sono uno dei fortunati: le mie emicranie sono diminuite in frequenza e gravità da quando ho compiuto 30 anni, forse a causa dei cambiamenti ormonali della gravidanza. Data la propensione dell'emicrania a diffondersi nelle famiglie, spero che il nuovo brusio intorno alla ricerca sull'emicrania significherà che il mio bambino piagnucoloso non dovrà nascondersi sotto il suo piumone tra circa un decennio.*

Una buona domenica a tutti i lettori di versonondove