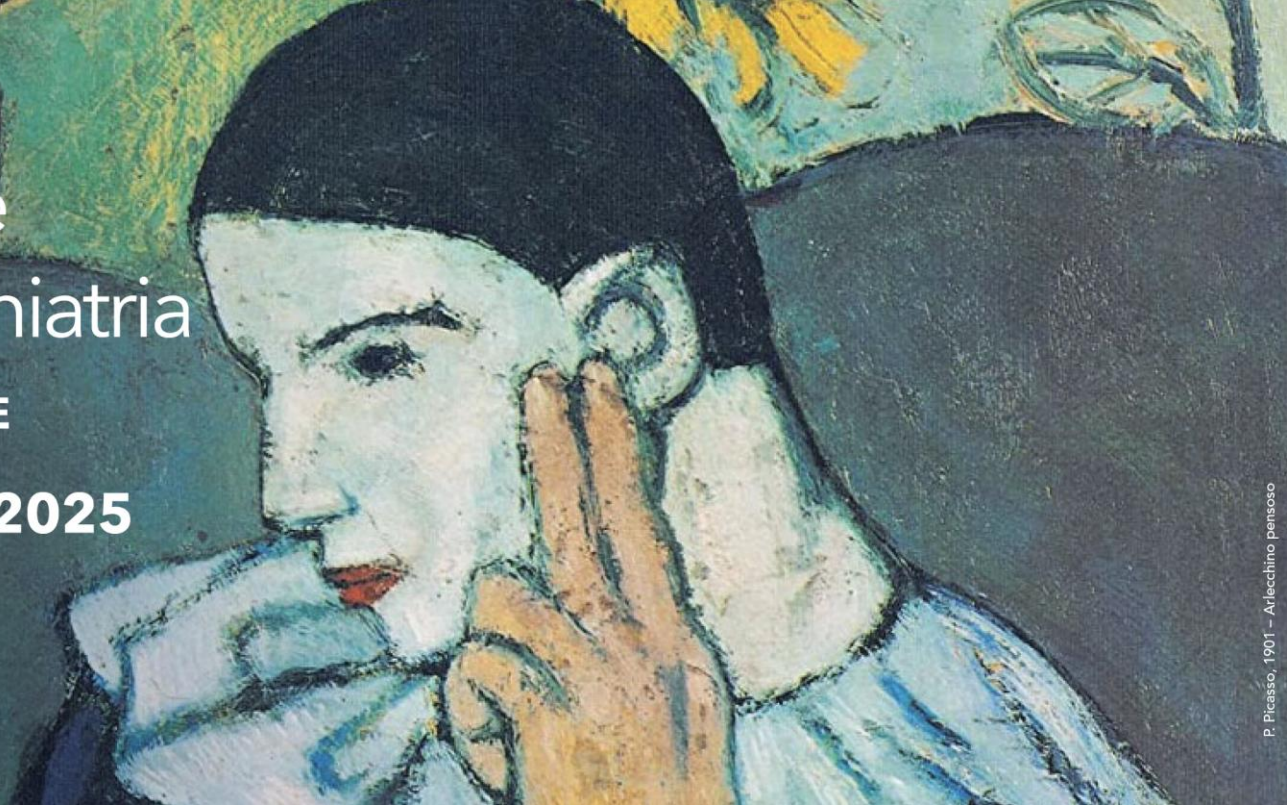


...la vita scolpisce la mente...

Up Date di Neuropsichiatria

6^a EDIZIONE

10/11 ottobre 2025
TORINO



P. Picasso, 1901 - Atlechino pensoso

Irene Bagnasco

L'approccio diagnostico e terapeutico alle cefalee e alle emicranie in età evolutiva





Inquadramento generale

Le cefalee primarie e l'emicrania rappresentano una causa significativa di disabilità sociale anche in età evolutiva

Sono nei primi 5 posti per bisogno di salute nell'infanzia

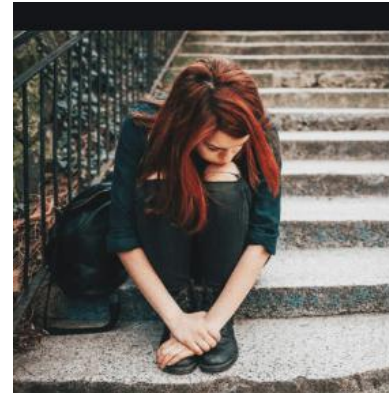
In Italia l'1% delle assenze in ambito scolastico sono dovute alla cefalea

Terza causa di accesso nei PS pediatrici

Inquadramento generale

Uno studio del 2016 sul GBD (global burden disease) indicava l'emicrania come la seconda causa di "years lived with disability"

In particolare nell'adolescenza ed in misura prevalente nel sesso femminile (prevalenza del 54,4 %)





CLASSIFICAZIONE DELLA CEFALEA

La Società Internazionale della Cefalea (International Headache Society, IHS) ha pubblicato l'ultima classificazione nel 2018 (**ICHD-3 revised Headache Classification**).

Cefalee primarie

Sono forme con causa intrinseca al sistema nervoso centrale di tipo funzionale:

- Emicrania (con o senza aura)
- Cefalea di tipo tensivo
- Cefalalgie autonomico-trigeminali
- Altre cefalee primarie.



CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Rappresenta la forma di dolore cefalico di più frequente riscontro.

Criteri diagnostici per la cefalea di tipo tensivo (Tricomi G., Quaderni acp 2019)

- A** Almeno 10 episodi di cefalea che soddisfino i criteri riportati da B e D.
- B** Episodi di cefalea che durano dai 30 minuti ai 7 giorni.
- C** Almeno due delle seguenti 4 caratteristiche:
 - Localizzazione bilaterale del dolore;
 - Dolore di tipo gravativo o costrittivo (non pulsante);
 - Intensità del dolore di grado lieve-moderato;
 - Dolore non aggravato dalle normali attività fisiche di routine;
- D** Entrambe le seguenti caratteristiche:
 - Assenza di nausea o vomito;
 - Può essere presente fotofobia o fonofobia, ma non entrambe.
- E** Non meglio inquadrata tra le cefalee ICHD-3.





Criteria diagnostici per l'emicrania (Tricomi G., Quaderni acp 2019)

Emicrania senza aura

A Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri descritti dal punto B al D.

B Attacchi di cefalea che durano 4-72 ore (non trattati o trattati senza successo).

C Cefalea con almeno due delle seguenti caratteristiche:

- Localizzazione unilaterale del dolore;
- Dolore di tipo pulsante;
- Dolore di intensità media o forte;
- Aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine

D Almeno uno dei seguenti sintomi durante la cefalea:

- Nausea, vomito o entrambi;
- Fotofobia e fonofobia

E Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.

Emicrania con aura

A Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C.

B Uno o più dei seguenti sintomi di aura completamente reversibili:

- Visivo
- Sensoriale
- Linguaggio
- Motorio
- Tronco encefalico
- Retinico.

C Almeno 3 delle seguenti 6 caratteristiche:

- Almeno un sintomo di aura che gradualmente diffonde in un tempo ≥ 5 minuti;
- Due o più sintomi che si verificano in successione;
- Ogni singolo sintomo di aura dura dai 5 ai 60 minuti;
- Almeno un sintomo di aura unilaterale;
- Almeno un sintomo di aura positivo;
- L'aura è accompagnata o seguita entro 60 minuti da cefalea.

D Non meglio inquadrata tra le cefalee ICHD-3.

Nei bambini la cefalea è più spesso bilaterale rispetto a quanto si verifica negli adulti; il pattern di localizzazione unilaterale del dolore emerge in genere in tarda adolescenza o giovane età adulta.



Cefalee secondarie

Sono forme in cui la cefalea è il sintomo di una patologia organica cerebrale/extracerebrale o viene determinata da malattia sistemica, e recede con la risoluzione della stessa:

- Cefalea attribuibile a trauma o ferita della testa e/o del collo;
- Cefalea attribuibile a disturbo vascolare cranico o cervicale (es. stroke);
- Cefalea attribuibile a patologia intracranica di natura non vascolare (es. crisi epilettica, malformazione di Chiari di tipo 1);
- Cefalea attribuibile a uso o sospensione di sostanze;
- Cefalea attribuibile a infezione;
- Cefalea attribuibile a disturbo dell'omeostasi (es. ipertensione arteriosa, dialisi, digiuno prolungato, ipotiroidismo);
- Cefalea o dolore facciale attribuibile a disturbo del cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni, denti, bocca, o altre strutture facciali o cervicali;
- Cefalea attribuibile a disturbi psichiatrici (es. disturbo da somatizzazione, disturbo psicotico).



CEFALEA E RED FLAG (utilizzo dell'acronimo SNOOPPPY per l'identificazione delle red flag)

Nel 2003 Dodick introdusse per primo l'acronimo mnemonico SNOOP (Sistemic disease, Neurologic symptoms, Onset, Occipital, and Pattern) per identificare le **red flag** in grado di segnalare le forme di cefalea che necessitano di un iter diagnostico-terapeutico urgente. Tale acronimo è stato adattato alla popolazione pediatrica nel 2016 da Gofshteyn e Stephenson, diventando **SNOOPPPY**.

Systemic symptoms or illness (*sintomi sistemici o patologie*) → febbre, alterato livello di coscienza, terapia anticoagulante, gravidanza, tumore o infezione da HIV (soprattutto HIV di nuova diagnosi, scarso controllo o compliance, o associazione di febbre).

Neurologic symptoms or signs (*segni o sintomi neurologici*) → papilledema, asimmetria dei nervi cranici, asimmetria nella risposta motoria, disfunzione cerebellare, vertigini di nuova insorgenza, segni focali all'esame obiettivo neurologico.

Onset recently or suddenly (*insorgenza improvvisa o recente*) → mal di testa a rombo di tuono

Occipital localization of pain (*localizzazione del dolore a livello occipitale*)

Pattern (*cefalea diversa dal solito*) → dolore che peggiora con la manovra di Valsalva

Pattern (*posizione*) → dolore che peggiora al cambiamento di posizione

Pattern (*progressivo*) → cefalea che aumenta progressivamente in frequenza e in intensità

Parents (*genitori*) → anamnesi familiare negativa per cefalea

Years → età inferiore ai 6 anni

Conoscere il pz

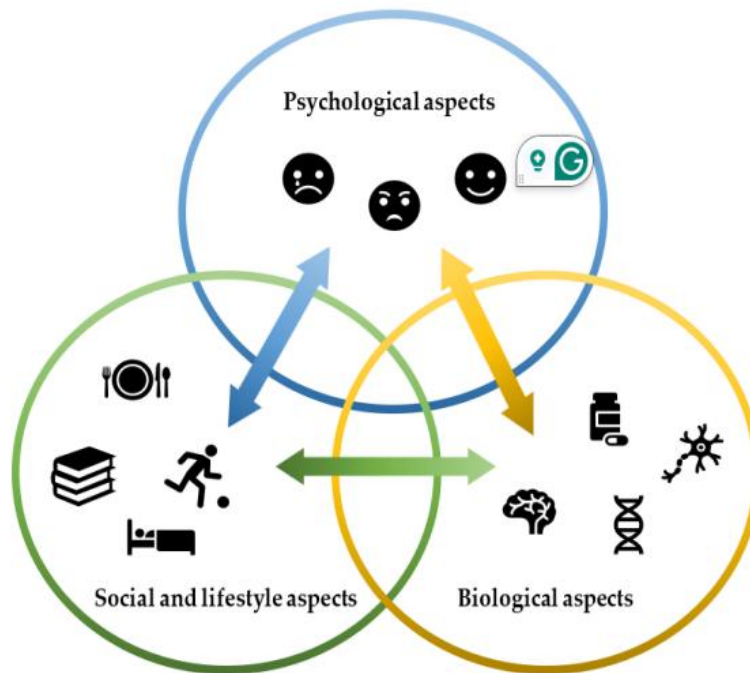


Figure 1. Migraine biopsychosocial model.

Approccio terapeutico “tailored”

Quali approcci abbiamo a disposizione?

Terapie farmacologiche e non farmacologiche



Problema dell'off-label in età evolutiva



Dobbiamo essere **SMART**

Modifiche dello stile di vita

Sonno → dormire sufficientemente (almeno 8-10 h/giorno) e in modo adeguato (corretta igiene del sonno).

Mangiare → assumere regolarmente cibi salutarie e introdurre adeguate quantità di liquidi.

Attività fisica → almeno 30 minuti 3 volte a settimana. L'attività fisica deve essere regolare ed appropriata.

Relax → trovare delle strategie per la gestione dello stress e adottare tecniche di rilassamento.

Trigger → riconoscere, evitare e gestire le situazioni che possono causare cefalea.

La prevenzione prima della terapia

Studio CHAMP

Headache frequency is not better controlled with a pharmacological approach compared to placebo as demonstrated in The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) study which matched the results of amitriptyline vs. topiramate vs. placebo for migraine prevention in 8 to 17-year-old patients and was stopped early for emptiness. This study hypothesized that active co-interventions, such as management of lifestyle, limiting the use of medications only to cases of acute attacks, may have contributed to the high placebo response rate. In the CHAMP study, the healthy habits prescribed to children and adolescents for the prevention of migraine attacks were: adequate hydration, regular exercise, avoidance of skipping meals, and maintaining regular sleep (6).



Adeguata idratazione
Attività fisica regolare
Non saltare i pasti
Regolarità del sonno



Accurata anamnesi alla ricerca dei triggers

Dietary triggers

- ✓ Do you skip breakfast or other meals during the day?
- ✓ How much water do you drink per day?
- ✓ How much coffee do you drink per day?
- ✓ How many carbohydrates do you eat during the day?

Cronobiology trigger

- ✓ How many hours of sleep do you get per day?
- ✓ Do you wake up tired in the morning?

Physical and psychological triggers

- ✓ How much physical activity do you do per week or per day? How much water do you drink per day?
- ✓ Check the patient's BMI
- ✓ Is this a stressful time in your life?
- ✓ Is your child having problems at school?

Voluptuous habits triggers

- ✓ How many hours do you spend a day using your mobile phone or playing video games?
- ✓ How many hours do you spend a day watching TV series?
- ✓ Do you smoke? How many cigarettes per day?
- ✓ Do you drink? How many spirits per week?
- ✓ Do you use drugs?

Life style



Lifestyle Modifications to Help Prevent Headache at a Developmental Age

Umberto Raucci¹, Alessandra Boni², Melania Evangelisti³, Nicoletta Della Vecchia¹, Margherita Velardi³, Fabiana Ursitti⁴, Gianluca Terrin⁵, Giovanni DI Nardo³, Antonino Reale¹, Alberto Villani¹ and Pasquale Parisi^{3}*

Life style factors

Sono parte integrante e fondamentale nel management della cefalea/emicrania

Devono essere un **focus**
dell'approccio terapeutico



Le “**life-style rules**” devono far parte di un processo educativo ad inizio in età pediatrica anche per favorire un corretto stile di vita nell'età adulta

In età pediatrica l'effetto placebo ha maggiore impatto rispetto all'adulto e lo stile di vita è implicato in questa risposta

Life style

Attività fisica: privilegiare le attività aerobie, ruolo analgesico delle sostanze rilasciate sul midollo rostrale ventromediale (NMDA, oppioidi endogeni, serotonina)

Ridotta percezione del dolore + influenza positiva su stress, depressione, ansia, benessere mentale

Vedi ***trial randomizzato controllato vs Topiramato***



A stylized, abstract painting of a woman's face and hand. The woman has dark hair and is looking down with her hand near her face. The painting uses a palette of blue, green, yellow, and red, with visible brushstrokes and a textured appearance.

Life style

Sovrappeso: RR di 2 volte superiore ai normopeso, maggior rischio di cronicizzazione anche di mancati gg di scuola

Igiene alimentare: attenzione a pasti irregolari, no colazione, cibi ad alto indice glicemico, diete eccessivamente restrittive, vedi studio italiano su cefalea e anoressia (45,6 %del campione)

Genesi multifattoriale



Review

Truths and Myths in Pediatric Migraine and Nutrition

Laura Papetti ^{1,*}, Romina Moavero ^{1,2}, Michela A. N. Ferilli ¹, Giorgia Sforza ¹, Samuela Tarantino ¹, Fabiana Ursitti ¹, Claudia Ruscitto ², Federico Vigevano ¹ and Massimiliano Valeriani ^{1,3}

¹ Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy; romina.moavero@opbg.net (R.M.); michela.ferilli@opbg.net (M.A.N.F.); giorgia.sforza@opbg.net (G.S.); samuela.tarantino@opbg.net (S.T.); fabiana.ursitti@opbg.net (F.U.); federico.vigevano@opbg.net (F.V.); massimiliano.valeriani@opbg.net (M.V.)

² Child Neurology Unit, Systems Medicine Department, Tor Vergata University Hospital of Rome, 00165 Rome, Italy; claudia.ruscitto@opbg.net

³ Center for Sensory-Motor Interaction, Denmark Neurology Unit, Aalborg University, 9100 Aalborg, Denmark

* Correspondence: laura.papetti@opbg.net; Tel.: +39-0668592865

Abstract: The link between migraine and nutrition can be explored from several points of view. Lifestyle and, in particular, aspects of nutrition can have a significant impact on the course of pediatric migraine. In addition, some dietary treatments, such as the ketogenic diet, and some active ingredients present in foods (nutraceuticals) may have a therapeutic effect on migraine. A diet that can control weight gain and obesity has beneficial effects on migraine severity. On the other hand, when we talk about the link between nutrition and headaches, it is also necessary to point out that some public information is actually fake news that has no scientific basis. The purpose of this review is to provide an update on the salient points linking pediatric migraine to nutritional principles,

Life style

Table 1. Main “truths” and “myths” in the migraine–nutrient relationship.

Topic	Truth	Myth
Can some foods trigger a migraine attack?	Some patients may have migraine attacks triggered by foods. Not all pro-migraine foods will trigger a headache attack in every patient with migraine. The most frequent ingredients with a pro-migraine effect are caffeine, monosodium glutamate, artificial sweeteners, nitrites, gluten, and biogenic amines. Eliminating some foods without a clear suspicion does not always improve migraines.	Migraine patients should eliminate trigger foods (e.g., chocolate and coffee) from their diet completely.
Can migraine be a symptom of food allergy?	Lack of studies. Migraine and food allergy are two common conditions that can coexist in the same child.	The Ig E-mediated allergic mechanism is involved in the pathogenesis of migraine. Migraine alone could be a symptom of food allergy. All migraine patients should be tested for food allergies (cutaneous prick test or IgE dosage).
Is there a relationship between migraines and obesity?	Obese children have more severe phenotypes of migraine (intense attacks and high frequency). Obesity can impact the severity of migraine by favoring the psychological comorbidities associated with it.	Obesity is a clear risk factor for migraine development. A decrease in body weight always leads to a reduction of migraine severity.
Ketogenic diet for migraine	The ketogenic diet counteracts phenomena implicated in the pathogenesis of migraine (cortical spreading depression and impaired GABAergic transmission). Ketogenic diet can be an effective option in adult patients, mostly in those requiring a hypocaloric diet for weight loss.	

Life style

In conclusion, the relationship between food and migraine remains unclear and not all pro-migraine foods will trigger a headache attack in every patient with migraine [17]. Therefore, patients with migraine should not avoid all the foods that we will describe later, unless a clear association between these factors and their headache is demonstrated.



Medicina personalizzata
Non c'è una ricetta per tutti



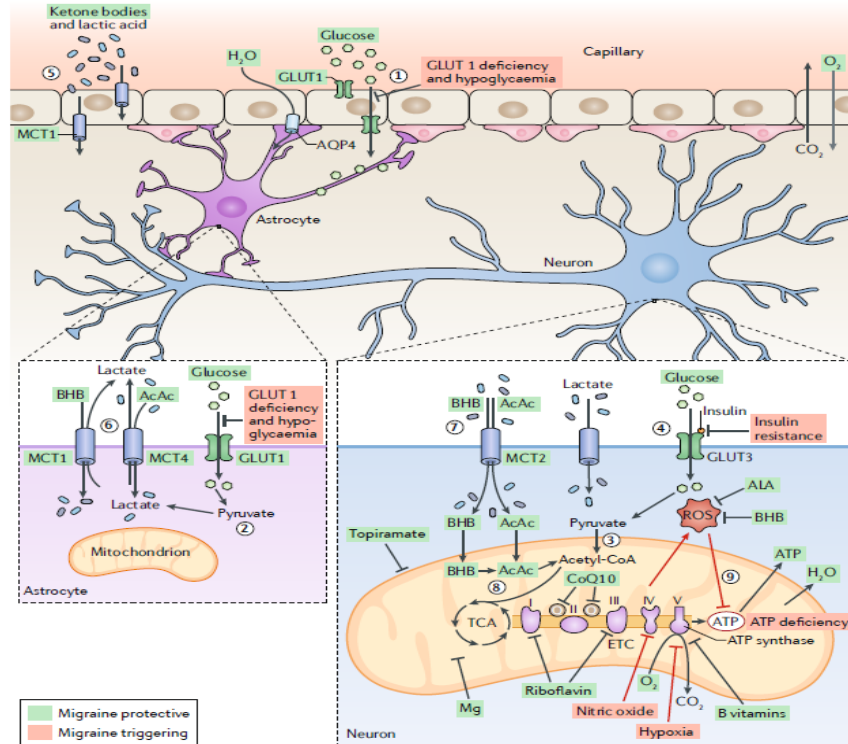
Dieta chetogenica

Regime dietetico che induce e mantiene uno stato basale di chetosi

I corpi chetonici diventano la sorgente energetica dell'organismo

Acetone, acetoacetato e betaidrossibutirrato: prodotti in caso di digiuno o di dieta high-fat

The metabolic face of migraine



The metabolic face of migraine

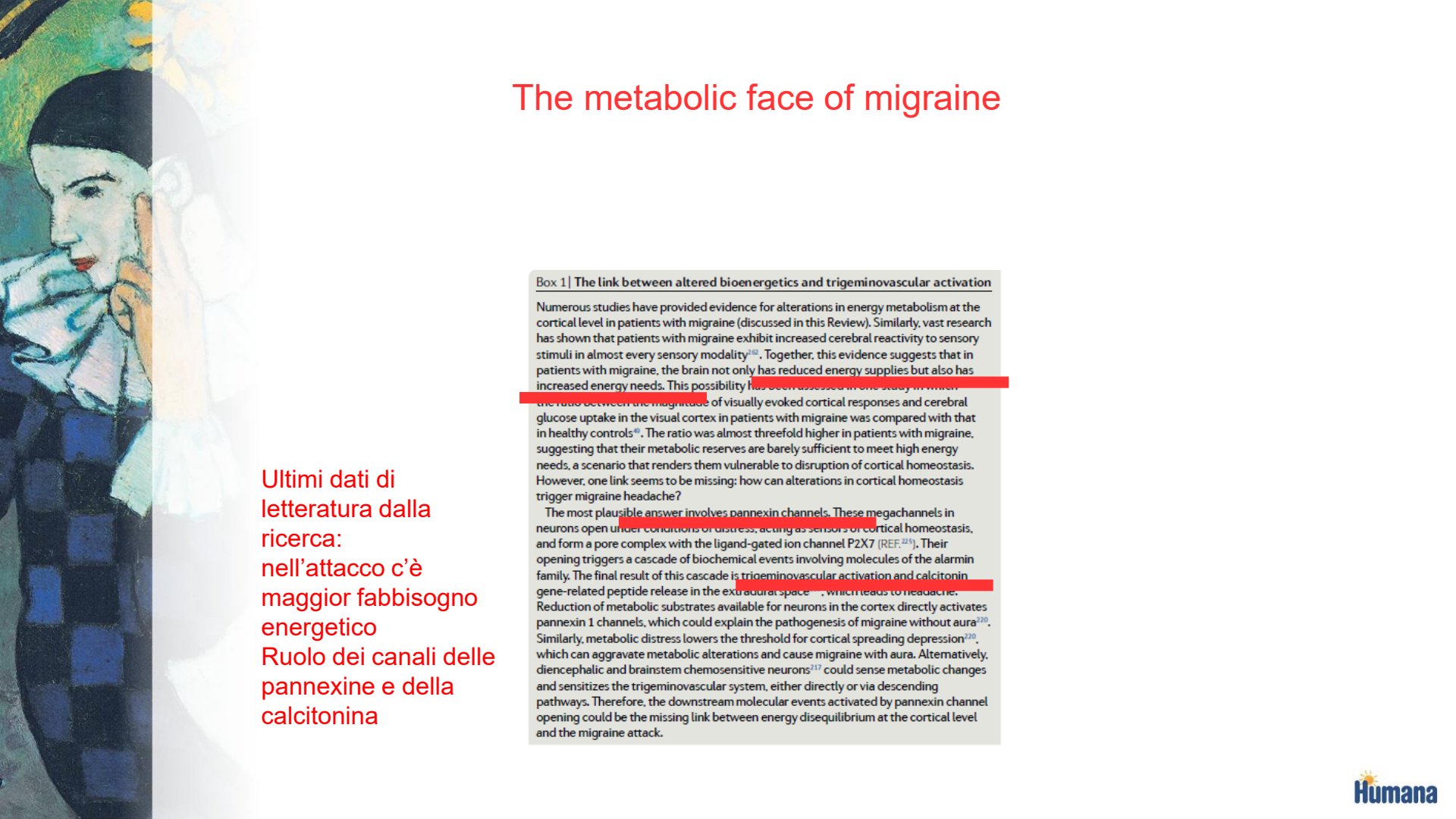
Review > Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):627-643. doi: 10.1038/s41582-019-0255-4.

Epub 2019 Oct 4.

The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment

Elena C Gross ¹, Marco Lisicki ², Dirk Fischer ¹, Peter S Sándor ³, Jean Schoenen ⁴

Fig. 1 | Cerebral metabolomics that might be involved in migraine pathogenesis and therapeutic targets. Glucose crosses the blood–brain barrier via insulin-independent glucose transporter 1 (GLUT1) (step 1), deficiency of which can contribute to migraine, as can insufficient glucose, oxygen, water or minerals. GLUT1 is expressed by capillary endothelial cells and astrocytes. Non-oxidative glucose metabolism produces pyruvate (step 2), which is converted to lactate and shuttled to neurons through monocarboxylate transporters (MCTs; mainly MCT1 and MCT4 in astrocytes and MCT2 in neurons). In neurons, this lactate can be used as an energy substrate following its conversion to pyruvate, which can be converted into acetyl-coenzyme A (Acetyl-CoA) and fed in turn into the tricarboxylic acid cycle (TCA) (step 3). Neurons can also take up glucose via neuronal GLUT3 (step 4), which is insulin-dependent and can be influenced by insulin resistance. Ketone bodies (β-hydroxybutyrate (BHB) and acetoacetate (AcAc)) cross the blood–brain barrier via MCT1 transporters (step 5), and penetrate astrocytes via MCT1 or MCT4 (step 6) and neurons via MCT2 (step 7). BHB provides an alternative to glucose as a substrate for oxidative phosphorylation; it is converted to AcAc and, subsequently, acetyl-CoA, which enters the TCA to produce ATP (step 8). BHB also has antioxidant properties and, compared with glucose, its conversion to ATP produces fewer reactive oxygen species (ROS) per oxygen molecule consumed. Increased ROS, nitric oxide, lack of energy substrates or lack of necessary co-enzymes inhibit mitochondrial function and reduce ATP levels (step 9). Antioxidants and co-enzymes, such as riboflavin, other B vitamins, coenzyme Q10 (CoQ10), magnesium, α-lipoic acid (ALA), L-carnitine and the anticonvulsant topiramate, support mitochondrial function and protect against migraine. AQP4, aquaporin 4; ETC, electron transport chain.



The metabolic face of migraine

Ultimi dati di
letteratura dalla
ricerca:
nell'attacco c'è
maggior fabbisogno
energetico
Ruolo dei canali delle
pannexine e della
calcitonina

Box 1 | The link between altered bioenergetics and trigeminovascular activation

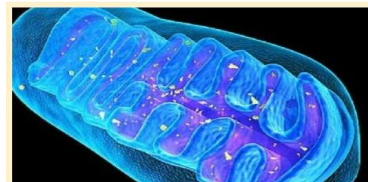
Numerous studies have provided evidence for alterations in energy metabolism at the cortical level in patients with migraine (discussed in this Review). Similarly, vast research has shown that patients with migraine exhibit increased cerebral reactivity to sensory stimuli in almost every sensory modality⁴⁰. Together, this evidence suggests that in patients with migraine, the brain not only has reduced energy supplies but also has increased energy needs. This possibility has been assessed in one study in which the ratio between the magnitude of visually evoked cortical responses and cerebral glucose uptake in the visual cortex in patients with migraine was compared with that in healthy controls⁴⁰. The ratio was almost threefold higher in patients with migraine, suggesting that their metabolic reserves are barely sufficient to meet high energy needs, a scenario that renders them vulnerable to disruption of cortical homeostasis. However, one link seems to be missing: how can alterations in cortical homeostasis trigger migraine headache?

The most plausible answer involves pannexin channels. These megachannels in neurons open under conditions of distress, acting as sensors of cortical homeostasis, and form a pore complex with the ligand-gated ion channel P2X7 (REF.²³³). Their opening triggers a cascade of biochemical events involving molecules of the alarmin family. The final result of this cascade is trigeminovascular activation and calcitonin gene-related peptide release in the extracranial space²³⁴, which leads to headache. Reduction of metabolic substrates available for neurons in the cortex directly activates pannexin 1 channels, which could explain the pathogenesis of migraine without aura²³⁰. Similarly, metabolic distress lowers the threshold for cortical spreading depression²³⁰, which can aggravate metabolic alterations and cause migraine with aura. Alternatively, diencephalic and brainstem chemosensitive neurons²³⁵ could sense metabolic changes and sensitize the trigeminovascular system, either directly or via descending pathways. Therefore, the downstream molecular events activated by pannexin channel opening could be the missing link between energy disequilibrium at the cortical level and the migraine attack.

The metabolic face of migraine

Box 2 | Suggested approach to improving mitochondrial function and energy metabolism in migraine

1. **Individualize supplementation of micronutrients.** To ensure that all micronutrients needed for mitochondrial function are available, laboratory tests can be used to individualize supplementation with minerals, hydrophobic and lipophilic vitamins and trace minerals that are deficient¹⁷⁷.
2. **Reduce oxidative stress and increase antioxidants.** Measurement of oxidative and/or nitrosative stress levels and antioxidant status in individuals could detect a potential mismatch between oxidative stress levels and antioxidant capacity and enable therapeutic adjustments to be made, although studies are needed to prove that such an approach improves migraine management. Strategies to reduce oxidative stress could include elimination or reduction of processed food, food with a high glycaemic index and alcohol, use of green or blue light filtering glasses²⁶³, interruption of hormone-based contraception, lifestyle changes and addition of antioxidants, such as polyphenols, coenzyme Q10, α -lipoic acid or β -hydroxybutyrate mineral salts, to the diet.
3. **Stabilize blood glucose levels.** An oral glucose tolerance test should be undertaken in patients with migraine and clinical features that suggest glucose intolerance or a family history of glucose intolerance. Patients with reactive hyperinsulinaemia and reactive hypoglycaemia are likely to benefit from stabilization of blood glucose levels, which can often be achieved with dietary adjustments.
4. **Provide an alternative energy substrate for the brain.** For patients with compromised energy metabolism, an alternative source of fuel for the brain, in addition to glucose and lactate, might be beneficial. This source can be generated with a ketogenic diet^{196,199,200} and/or use of exogenous ketogenic substances, such as medium-chain triglycerides or exogenous ketone body salts. Further placebo-controlled trials are needed to validate ketogenic therapies in migraine.





Integratori e mitochondrial dysfunction

Supplements and Mitochondrial Dysfunction

Mitochondrial dysfunction, which leads to impaired oxygen metabolism, has been speculated to play a role in migraine pathophysiology^{45,46} as migraineurs have been shown to have reduced mitochondrial phosphorylation potential in between headaches.^{47,48} An impairment of mitochondrial oxidative metabolism might influence neuronal information processing, therefore reducing the threshold for migraine attacks.⁴⁹ This is the rationale for the use of supplements that enhance mitochondrial function in the treatment of migraine, such as riboflavin, CoQ₁₀, and alpha lipoic acid.

Razionale dell'uso di Riboflavina, CoenzimaQ10, Acido alfalipico, altri acidi grassi



The metabolic face of migraine

Riboflavina: vit B2, coinvolta nel trasporto di elettroni a livello mitocondriale + proprietà antiossidanti

400 mg/die

Ben tollerata, possibili ec GI

Studi di farmacogenetica indicano una minore risposta nei pz con aplogruppo mitocondriale H (Europa)



The metabolic face of migraine

Coenzima Q10. Cofattore endogeno, trasporto elettroni,
antiossidante

Ciclo di 3 mesi, risposta visibile al primo mese

Studi di efficacia sulla popolazione pediatrica

1-3 mg/kg in capsule gelatinose



The metabolic face of migraine

Acido alfa-lipoico: acido grasso contenuto in molti cibi es. spinaci, broccoli, patate

aumenta il metabolismo ossidativo mitocondriale e la produzione di ATP

L-carnitina

Supplementazione di **chetoni** (betaidrossibutirrato)



Life style: tecnologia

activities. A large epidemiological study (involving 1,501,914 subjects) showed that 63% of adolescents (11–15 years of age) use mobile phones and, among them, 23% suffered from migraine, and 5% suffer from insomnia (that is known as strictly connected to migraine) (75). In a single-center, cross-sectional study involving a total of 123 patients, Demir and Sumer observed that the use of smartphones increases headache duration and frequency of migraine among adult patients due to ensuing poor sleep quality and daytime sleepiness (76).

The prevalence of 15 predefined trigger factors was considered in a retrospective descriptive study among 102 children and adolescents. Videogame overuse was reported as the fourth most common trigger referred by children with migraine (77).

Xavier et al. (78) reported a prevalence of 80.6% headache episodes in adolescents and its association with excessive use of electronic devices and games (OR 1,21). In terms of classification, 17.9% of cases were tension-type headaches, 19.3% were migraines, and 43.4% other types of headaches. Adolescents between 14 and 16 years were less likely ($OR \leq 0.68$) to report the tension-type headache and other types of headache. The excessive use of digital equipment, electronic games, or attending the third year of high school proved to be risk factors for the development of migraine-type ($OR \geq 1.84$) (78).



Life style: igiene del sonno

TABLE 3 | Relationship between sleep and headache in children and adolescents.

1. Sleep could be a trigger factor for headache (excessive, reduced, or disrupted)
2. Sleep is often used by the patient to relieve headache
3. Bad sleep hygiene can worsen a pre-existing headache
4. Headache can be related to specific sleep stages (REM or SWS)
5. Headache occurs mostly during sleep or just after sleep; the association between headache and sleep is mediated by the same neurotransmitters (serotonin/dopamine)
6. Sleep disorders are often present in headache patients (restless legs syndrome, periodic limb movements during sleep, parasomnias, sleep-disordered breathing, narcolepsy)

REM, Rapid Eye Movement; SWS, Slow Wave Sleep.



Quando ricorrere alla profilassi? Il Diario

- Sono presenti più di 4 attacchi al mese.
- Le crisi durano più di 4 ore.
- L'intensità è medio-grave.
- Non si ottiene una risposta soddisfacente con la sola terapia sintomatica.
- La terapia sintomatica produce effetti indesiderati non accettabili.

Gli obiettivi della profilassi sono di ridurre la frequenza, l'intensità delle crisi dolorose e il grado di disabilità, migliorare la qualità di vita del paziente e di evitare l'uso eccessivo di farmaci sintomatici.



Profilassi non farmacologica

Occorre valutare l'utilizzo terapie non-farmacologiche denominate **nutraceutici** (integratori/food supplements)

Sono un sottogruppo dei CAM (complementary and alternative medicine)



CAM: Complementary and alternative medicine

Il National Institute of Health li definisce come “a group of diverse medical and health care systems, practices and products that are not generally considered conventional medicine”

I nutraceutici sono i CAM più utilizzati nei pz pediatrici e adolescenti affetti da cefalea/emicrania

In generale il chronic pain è tra le principali situazioni per le quali si ricorre ai CAM

Utilizzo sempre più crescente: 76% dei centri cefalea italiani



CAM: Complementary and alternative medicine



Clinical Trial

Clin Ter 2020; 171 (5):e393-398. doi: 10.7417/CT.2020.2246

Complementary and alternative medicine (CAM) in headache of children and adolescents: open-label Italian study

A. Onofri¹, S. Necozone², E. Tozzi¹

¹Neuropsychiatric Clinic, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; ²Epidemiology Unit, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, Italy

CAM: Complementary and alternative medicine

Holystic empowerment



CAM

- 1) nutraceutici
- 2) terapie fisiche (agopuntura, TENS, trattamenti malocclusioni, chiropratica, osteopatia)
- 3) terapie comportamentali: CBT, biobehavioral training (biofeedback, training di rilassamento)

Approccio multidisciplinare ed integrato per una migliore risposta



CAM: Complementary and alternative medicine

Principali motivazioni di utilizzo:

- evitare l'uso in cronico di farmaci
- approccio terapeutico integrato
- maggiore predisposizione all'utilizzo in età pediatrica
- ...

Più frequente utilizzo in:

Sesso F, younger age, emicrania senz' aura, elevato livello
educazionale genitoriale, utilizzo di CAM da parte delle madri,
comorbidità con altre patologie croniche (insonnia, allergia, colite,
asma, dismenorrea)

CAM

Table 1. Summarizes the main nutraceuticals and food supplements used in controlled studies for the treatment of pediatric headache.

CAM	REFERENCES	DESIGN	RESULTS
PETADOLEX (Petasites Hybridus/ Butterbur) Nutraceutical	Pochmann R,Danesch U,2005 ⁽²³⁾	Open-label trial	77,2% of the sample were responders
	Oelkers Ax R et al, 2007 ⁽³⁴⁾	Partly double-blind RCT	Butterbur was not different from placebo, except in the 6 month follow-up (p=0.044)
RIBOFLAVIN (Vitamin B2) Nutraceutical	Condo M et al, 2009 ⁽³⁶⁾	Retrospective open-label trial	Reduction after treatment for 3 or 4 month swich was not sustained at 6 months of treatment
	Mac Lennon SC et al, 2008 ⁽³⁶⁾	Double-blind RCT	No differen tbetween the groups(44,4% of the riboflavin Vs 66,6% of the placebo group (p=0.125)
	Bruinj J et al, 2010 ⁽³⁷⁾	Double-blind cross-over RCT	Reduction in the frequency of tension-type headaches compared with placebo (p=0.44)
	Tozzi E, Onofri A, 2018 ⁽³⁸⁾	Open-label trial	Reduction in migraine attack frequency (p<0.0001), severity of pain (p<0.0003) and use of acute treatment (p<0.0001)
GINKGOLIDE B Nutraceutical	Usai S et al, 2010 ⁽³⁹⁾	Open-label trial	Decreased from 7.4 ±5 to 2.2 ±2.8 (p=0.0015)
	Esposito M, Carotenuto M, 2011 ⁽⁴⁰⁾	Open-label trial	Decreased from 9.71 ± 4.33 to 4.53 ± 3.96 (p<0.001)
	Esposito M, 2012 ⁽⁴¹⁾	Open-label trial	Greater reduction in the ginkgolide group compared with the other group
MAGNESIUM Nutraceutical	Castelli S et al, 1993 ⁽⁴²⁾	Open-label trial	Response in 72.5 % of patients after 1 month of treatment
	Wang F et al,2003 ⁽⁴³⁾	Double-blind RCT	Both groups had a down ward trend in number of headache days,with only the magnesium group sustaining the trend past 6 weeks
	Aloisi P, Tozzi E, 1997 ⁽⁴⁴⁾	Open-label study	A 20 day treatment seemed to normalize the magnesium balance in 90% of patients
COENZYME Q10 Nutraceutical	Hershey AD et al,2007 ⁽⁴⁵⁾	Open-label trial	Significantly reduced after the treatment period
	Slater SK et al,2011 ⁽⁴⁶⁾	A double-blind, cross-over, RCT	Significant reduction in headache frequency after 4 months of treatment in both groups
POLYUNSATURATED FATTY ACIDS Nutraceutical	Harel Z et al,2002 ⁽⁴⁷⁾	Double-blind cross-over RCT	Reduction migraine attack frequency for both groups but no significant difference between the groups (mean number of migraine during treatment 4± 1 for both groups)
MELATONIN Food Supplement	Fallah R et al, 2018 ⁽⁴⁸⁾	Single-blinded randomized clinical trial	Effective in reduction of onthly frequency, severity, duration and disability of headache
	Fallah R et al, 2015 ⁽⁴⁹⁾	quasi- experimental-study	Reduction monthly frequency, severity and duration of headache.
5-HYDROXYTRYPTAMINE Food Supplement	Nagata E. et al, 2006 ⁽⁵⁰⁾	Research study	Plasma tryptophan and 5-HTP levels were not significantly different between the controls and migraine patients
	Santucci M et al 1986 ⁽⁵¹⁾	Double-blind cross-over study	Reduction of the migraine index and frequency of migraine attacks during the 3rd month of treatment.



Magnesio

Coinvolto a più livelli nella fisiopatologia dell'emicrania: CSD, rilascio di nt, vasocostrizione, aggregazione piastrinica

+

recettori 5HT, sintesi e rilascio NO e altri mediatori dell'infiammazione

+

regolazione del tono vascolare e della risposta a ormoni e nt endogeni tramite l'interazione con i recettori NMDA

+

livelli ridotti di Mg provocano rilascio del peptide P

Magnesio

Disponibile in numerose formulazioni

Sottoforma di citrato e malato l'assorbimento è migliore

Dosaggio abituale 100-400 mg/d o 9 mg/kg/die

Principale e.c. è la diarrea che è anche meccanismo di protezione



contrattilità ipostenia con iporeflessia, ridotta
cardiaca, paralisi respiratoria,
rischio aumentato se nefropatia



Studio Mg vs nutraceutici

Studio su 46 pz di età compresa tra 6-17 aa con dg di emicrania con e senza aura e cefalea tensiva episodica ad elevata frequenza

2 nutraceutici/integratori vs magnesio in varie formulazioni

Risultati

Entrambe i prodotti sono risultati efficaci (modifica del migraine index) ma con diversa specificità d'azione (emicrania vs cefalea tensiva)

Risultati migliori rispetto al magnesio nelle tensive

Ottima tollerabilità e assenza di effetti collaterali

Importante la prescrizione da parte dello specialista





CAM: herbal preparations

Parthenium (“feverfew”): estratto dalle foglie
del *Tanacetum parthenium*

Attività antinfiammatoria + azione sul rilascio 5HT dalle piastrine

No in donne in gravidanza

Possibili reazioni allergiche



Il ruolo del microbiota

Review

> [Nutrients](#). 2024 Jul 11;16(14):2222. doi: 10.3390/nu16142222.

The Brain, the Eating Plate, and the Gut Microbiome: Partners in Migraine Pathogenesis

Parisa Gazerani^{1 2}, Laura Papetti³, Turgay Dalkara⁴, Calli Leighann Cook^{5 6}, Caitlin Webster⁶
Jinbing Bai^{6 7}

Affiliations + expand

PMID: 39064664 PMCID: [PMC11280178](#) DOI: [10.3390/nu16142222](#)

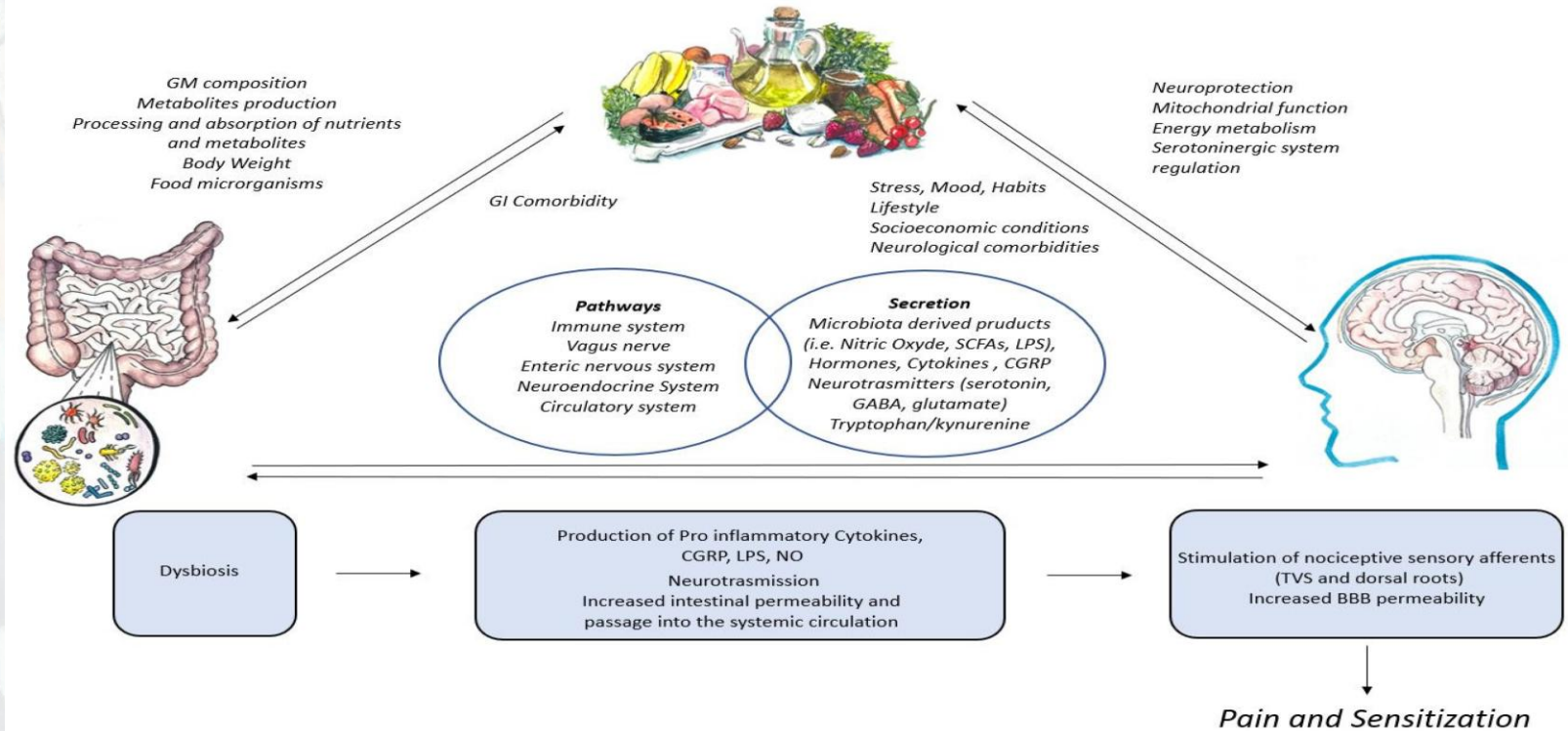
Review

> [Nutrients](#). 2025 Jan 18;17(2):337. doi: 10.3390/nu17020337.

The Interplay Between Gut Microbiota, Adipose Tissue, and Migraine: A Narrative Review

Valentina Biagioli¹, Federica Mela², Paola Ferraro², Gianmichele Villano¹, Alessandro Orsini³
Maria Cristina Diana², Pasquale Striano^{1 2}, Andrea Santangelo^{1 2}

Il ruolo del microbiota



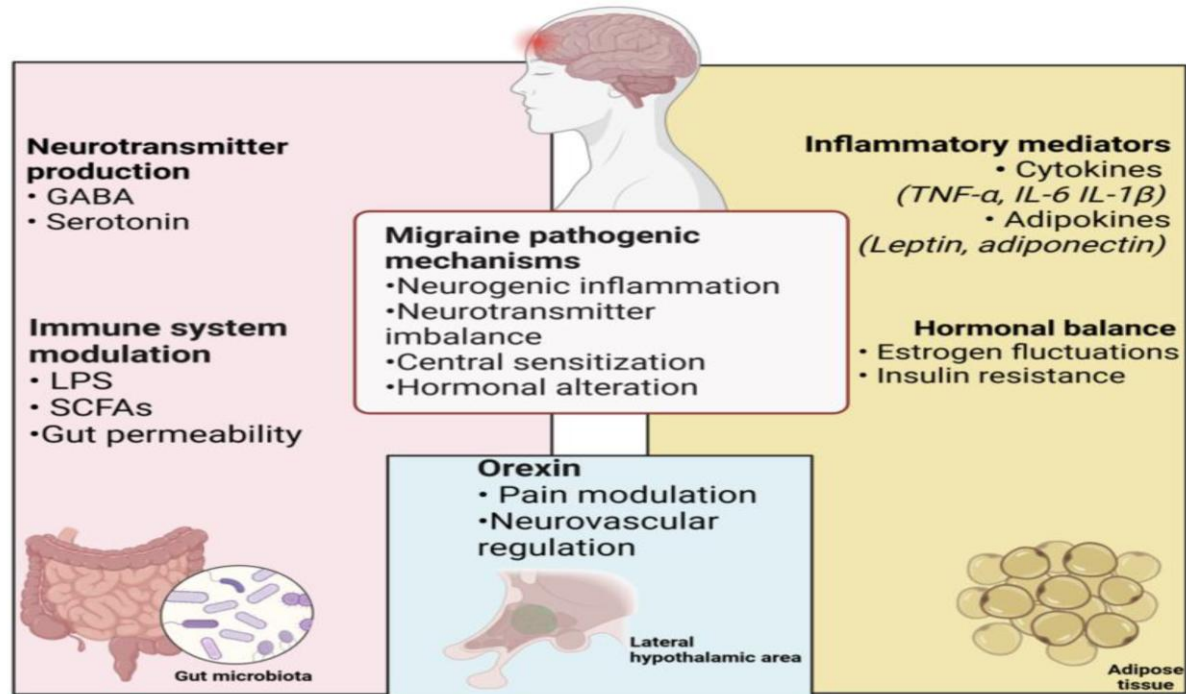
La neuroinfiammazione

› Mol Cell Neurosci. 2024 Sep;130:103957. doi: 10.1016/j.mcn.2024.103957. Epub 2024 Aug 5.

Study on the involvement of microglial S100A8 in neuroinflammation and microglia activation during migraine attacks

Ning An ¹, Yingying Zhang ², Jinding Xie ³, Jingchao Li ⁴, Jing Lin ⁴, Qiuyan Li ⁴, Yating Wang ⁴, Yang Liu ⁴, Yindong Yang ⁵

La neuroinfiammazione



La neuroinfiammazione

Clinical Trial > Pain Res Manag. 2020 Apr 24;2020:3938640. doi: 10.1155/2020/3938640.
eCollection 2020.

Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study

Laura Papetti ¹, Giorgia Sforza ², Giulia Tullo ³, Pierfrancesco Alaimo di Loro ⁴, Romina Moavero ²,
Fabiana Ursitti ¹, Michela Ada Noris Ferilli ¹, Samuela Tarantino ¹, Federico Vigeveno ¹,
Massimiliano Valeriani ^{1 5}

PEA 600 mg/die per almeno 3 mesi

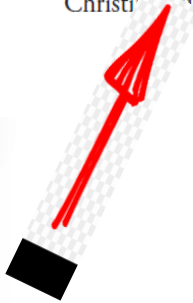
Approccio terapeutico

CURRENT REVIEW: CLINICAL SCIENCE

Headache Currents

Alternative Headache Treatments: Nutraceuticals, Behavioral and Physical Treatments

Christi Fenn-Edelstein, MD; Alexander Mauskop, MD



A stylized, expressionist painting of a woman's face and hand. The woman has dark hair and is looking down with her hand near her face. The background is a mix of green, yellow, and blue. The style is reminiscent of early 20th-century modernism.

CAM: behavioral therapies

Inserite dall'US headache consortium nelle linee guida per le opzioni terapeutiche; non solo in individuale; anche al domicilio o con tutorial

- Biofeedback
- Training di rilassamento
- CBT (terapia cognitivocomportamentale)



CAM: physical therapies

Agopuntura

TENS

Aggiustamenti occlusali

Chiropratica e osteopatia



Behavioral and physical therapies

Particolarmente indicate se:

- preferenza del pz per terapie non farmacologiche
- scarsa tollerabilità ai farmaci
- controindicazioni a terapie farmacologiche
- storia clinica di abuso, utilizzo prolungato o eccessivo di farmaci analgesici
- scarse strategie di coping

Profilassi farmacologica

Tra le terapie preventive abbiamo:

FARMACO	DOSAGGIO	EFFETTI AVVERSI	QUANDO PREFERIRLO
CALCIO ANTAGONISTI			
<i>Flunarizina</i>	<i>5 mg/die in un'unica dose serale per 3 mesi</i>	Aumento ponderale, sonnolenza, vertigini, stipsi, depressione, segni extra-piramidali	Ansia e insonnia
<i>Verapamil</i>	<i>20 mg per 3 volte al giorno</i>	Cefalea, capogiri, vampate, ipotensione, nausea, costipazione, edema periferico	
BETA BLOCCANTI			
<i>Propanololo</i>	<i>3 mg/Kg/die in due /tre somministrazioni</i>	Bradycardia, ipotensione, aumento dell'appetito, disturbi del sonno, disturbi della memoria, depressione	Storia di ipertensione, no storia di asma né di allergia, né di bradiaritmie
ANTIDREPRESSIVI TRICICLICI			
<i>Amitriptilina</i>	<i>1 mg/kg/die</i>	Sonnolenza, xerostomia, nausea, stipsi, aumento di peso, reazioni cutanee, ipotensione ortostatica	Uso consigliato dopo i 12 anni di età, se casi di ansia, insonnia, depressione CONTROINDICAZIONI: glaucoma, ritenzione urinaria, insufficienza renale, insufficienza epatica, cardiopatie
ANTIEPILETTICI			
<i>Acido valproico</i>	<i>10-20mg/kg/die</i>	Sonnolenza, nausea, vomito, trombocitopenia, tremore, alopecia, aumento dell'appetito, labilità emotiva	Storia di psicosi e nei pazienti maschi
<i>Topiramato</i>	<i>2-3 mg/kg/die</i>	Parestesie, sonnolenza, riduzione dell'appetito, acidosi metabolica, deficit cognitivi e della memoria	Nei sovrappeso
ANTAGONISTI SEROTONINA			
<i>Pizotifene</i>	<i>1,5 mg/die</i>	Aumento ponderale, sonnolenza, nausea, affaticamento, xerostomia, stipsi	Depressione e insonnia



Trattamento farmacologico in acuto

EMICRANIA

- Paracetamolo: 15-20 mg/kg ogni 4-6 ore. Dose massima consentita 90 mg/kg/die.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare Ibuprofene: 10 mg/kg, ripetibile ogni 6-8 ore, a stomaco pieno. Sopra i 12 anni di età: 400-600 mg ogni 6-8 ore. La dose massima consentita è di 1800 mg/die.
- Farmaci antiemetici in caso di vomito: Metoclopramide 0,2 mg/kg per os o per via endovenosa; massimo 10 mg ogni 6 ore. Ondansetron 0,15 mg/kg/dose, fino ad un massimo di 8 mg (somministrabile per via orale, sublinguale o endovenosa).

PESO	DOSE
8-15 Kg	2 mg
15-30 Kg	4 mg
>30 Kg	6-8 mg

Dosaggio Ondansetron per via orale.

- Triptani, in particolare Sumatriptan spray nasale: somministrabile a partire dai 12 anni. 10 mg al giorno (da somministrarsi in una narice il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania).



CEFALEA DI TIPO TENSIVO

- Paracetamolo e FANS.

ATTENZIONE ALLA CEFALIA DA ABUSO DI FARMACI (MOH, medication overuse headache). Si tratta di pazienti affetti precedentemente da cefalea tensiva o cefalea emicranica che hanno sviluppato una cefalea cronica (più di 15 giorni con cefalea al mese per più di 3 mesi) in seguito all'assunzione prolungata di farmaci (più di 10-15 giorni di terapia con analgesici). In questi casi è opportuno vietare ulteriore assunzione di farmaci destinati al trattamento in acuto, proponendo una terapia profilattica della cefalea. Pertanto, si raccomanda di limitare assunzione di antidolorifici/antinfiammatori agli episodi più intensi.

Grazie per l'attenzione!

