

TERAPIE COMPLEMENTARI E ALTERNATIVE NELLE CEFALÉE PRIMARIE

Complementary and alternative therapies in primary headaches

M.G. Ledda

L. Porcu

C. Cianchetti

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cagliari

RIASSUNTO

La frequente difficoltà di ottenere una risposta soddisfacente al dolore in molti casi di cefalea primaria spinge alla ricerca dei più vari rimedi alternativi ai farmaci di sintesi, richiesti in particolare dai genitori dei bambini più piccoli. Crescenti evidenze indicano un ruolo di diversi rimedi alternativi nel trattamento e nella gestione della cefalea. Per quanto riguarda la profilassi dell'emicrania in età evolutiva, esistono studi che dimostrano l'efficacia di alcuni nutraceutici quali magnesio (anche nella forma catameniale) e coenzima Q10, validi anche in associazione con ginkgo biloba. La riboflavina, efficace nell'adulto, ha mostrato risultati insoddisfacenti in età evolutiva. Tra i fitoterapici, esistono dati a favore del farfaraccio. Per la cefalea tensiva sono efficaci il biofeedback/relassamento e la terapia cognitivo comportamentale.

Per l'attacco emicranico, vi sono prove in favore di dispositivi comprimenti le arterie dello scalpo, dell'infiltrazione di semplice soluzione fisiologica e dell'applicazione di creme a effetto antalgico, efficaci se usati in fase iniziale e privi di effetti collaterali.

SUMMARY

Due to the difficulty of obtaining a satisfactory response to pain in many cases of primary headache, various alternative treatments are sought by patients; in particular, parents ask healthcare professionals to provide 'natural' migraine relief for their children. Growing evidence indicates a role of various alternative components in the treatment and management of headache. As regards preventive treatments, among the nutraceuticals, magnesium (effective even in catamenial migraine) and coenzyme Q10 have been shown to be effective in reducing migraine attack frequency, seeming to be more effective in association with the ginkgo biloba. Among herbs, some studies recommend butterbur for migraine. For tension-type headache biofeedback/relaxation and cognitive-behavioral therapy are effective.

Concerning migraine attack, there is proof of the efficacy, with no side effects, of devices compressing scalp arteries, of infiltration with simple saline and of the application of analgesic creams, if used in the early stages of the attack.

INTRODUZIONE

Sebbene siano disponibili numerosi farmaci per la terapia delle cefalee primarie, molti pazienti non mostrano un significativo miglioramento della frequenza e della gravità degli episodi e vi è una crescente domanda di trattamenti "naturali" e alternativi. Gli stessi genitori sempre più spesso chiedono per la terapia dei loro figli rimedi "naturali" per paura degli effetti collaterali indotti dai farmaci di sintesi.

Tratteremo le terapie complementari secondo il seguente schema:

A) terapie di profilassi

1. nutraceutici (magnesio, riboflavina, coenzima Q10, acido alfa lipico, 5HTP, melatonina)
2. fitoterapici (*petasites hybridus*, *tanacetum parthenium*, *ginkgo biloba*)
3. terapie comportamentali: terapia cognitivo comportamentale, biofeedback-rilassamento

PAROLE CHIAVE

Cefalee primarie - Emicrania - Cefalea tensiva -
Terapie complementari - Terapie alternative

KEY WORDS

Primary headaches - Migraine - Tension-type
headache - Complementary therapies -
Alternative therapies

4. terapie con azioni sul soma: agopuntura, chiroprassi, stimolazioni elettriche e magnetiche

B) terapie in acuto.

Azione sulle arterie dello scalpo: compressione, infiltrazione, creme.

A) TERAPIE DI PROFILASSI

1. Nutraceutici

Il termine nutraceutico indica sostanze contenute negli alimenti dotate di azioni farmacologiche; è stato poi esteso anche a sostanze normalmente presenti nell'organismo, ma assunte in dosi elevate.

Magnesio

Gli effetti fisiopatologici del magnesio (Mg^{2+}) includono un blocco dei canali del calcio, dei recettori NMDA, del glutammato e dell'attività di sintesi e rilascio di ossido nitrico. La carenza di magnesio si associa con il fenomeno della "Cortical Spreading Depression" (CSD). Adulti con emicrania hanno spesso bassi livelli di magnesio rispetto ai soggetti sani¹ e numerosi studi suggeriscono che il Mg^{2+} può ridurre la frequenza degli attacchi emicranici. L'emicrania catameniale si associa di frequente a carenza di magnesio² e la supplementazione può essere efficace nel suo trattamento³. Gli studi sugli effetti del Mg^{2+} nell'emicrania sono contrastanti. Koseoglu et al.⁴ ha evidenziato l'efficacia profilattica del Mg^{2+} nei pazienti affetti da emicrania senza aura con una significativa diminuzione della frequenza degli attacchi e della loro gravità mentre lo studio di Pfaffenrath⁵ non ha mostrato benefici. Gli effetti avversi più frequentemente osservati sono: diarrea, perdita dei riflessi tendinei profondi e debolezza muscolare. È stata evidenziata negli adulti l'efficacia di 1 mg di Mg^{2+} per via endovenosa nel trattamento dell'emicrania acuta⁶, dato non confermato in altri lavori⁷. Anche gli studi condotti in età evolutiva hanno evidenziato bassi livelli di Mg^{2+} intracellulari⁸ e, dopo trattamento con Mg^{2+} una significativa riduzione degli episodi, del consumo di analgesici e della disabilità sia nell'emicrania che nella cefalea tensiva^{9,10}.

Riboflavina (vitamina B2)

È un componente di due coenzimi (dinucleotide flavina adenina e mononucleotide flavina), cofattori nella

catena di trasporto degli elettroni nel ciclo di Krebs: essi potrebbero avere un effetto profilattico, dato il loro potenziale nell'aumentare il rendimento energetico mitocondriale che appare deficitario nell'emicrania. Uno studio RCT condotto su emicranici adulti¹¹ ha evidenziato l'efficacia della riboflavina nel ridurre la frequenza degli attacchi. L'utilità della riboflavina nella profilassi dell'emicrania è stata studiata anche in età evolutiva. In uno studio RCT¹², condotto su 42 soggetti di età 6-13 anni, l'assunzione per 4 settimane di 50 mg/die di riboflavina in singola dose non ha indotto, rispetto al placebo, una riduzione della frequenza e della severità degli episodi emicranici, ma ha portato a un miglioramento della cefalea di tipo tensivo. Lo studio di MacLennan et al.¹³ ha valutato l'efficacia della riboflavina alla dose di 200 mg/die e il risultato ha suggerito che la riboflavina ad alte dosi è poco efficace nella prevenzione della emicrania nei bambini. Anche lo studio di Condò¹⁴ ha studiato l'efficacia della riboflavina ad alte dosi (200-400 mg/die) in bambini con emicrania e i risultati non appaiono significativi rispetto al placebo. Questa discordanza tra i vari studi può essere spiegata: 1) con la dose somministrata (la capacità di assorbimento della riboflavina è in un range compreso tra i 30-50 mg); 2) emivita della riboflavina, che essendo di circa 1-2 ore suggerirebbe la necessità di somministrazioni pluriquotidiane; 3) ridotto assorbimento a stomaco vuoto; 4) aplotipo del DNA mitocondriale: l'aplotipo H non risponde alla riboflavina¹⁵.

Coenzima Q10

È un cofattore enzimatico endogeno situato nei mitocondri delle cellule, coinvolto nella catena di trasporto degli elettroni mitocondriali, in un processo che facilita la produzione di ATP in presenza di ossigeno. Due studi, finora, hanno mostrato l'efficacia del CoQ10 nel trattamento dell'emicrania. In uno studio condotto in aperto¹⁶ è stata osservata una riduzione del 50% dei giorni di emicrania; uno studio RCT¹⁷ ha confermato una riduzione significativa della frequenza degli attacchi, del numero di giorni di cefalea e della nausea. Il coenzima Q10 è risultato efficace anche nella profilassi dell'emicrania pediatrica. In uno studio¹⁸ condotto su 1550 pazienti (età media $13,3 \pm 3,5$ anni), quasi un terzo dei soggetti ha mostrato valori del CoQ10 al di

sotto del range di riferimento: in questi pazienti la supplementazione di CoQ10 ha indotto un innalzamento dei livelli di CoQ10 e un riduzione della frequenza degli episodi di cefalea e del grado di disabilità.

Acido alfa lipoico o acido tiottico

È un acido grasso presente in natura che si trova in molti alimenti come lievito, spinaci, broccoli, patate e fragole. Come la riboflavina e il coenzima Q10, aumenta il metabolismo mitocondriale e favorisce la produzione di adenosina trifosfato¹⁹. In un piccolo studio randomizzato controllato con placebo²⁰ 54 soggetti hanno ricevuto 600 mg di acido alfa lipoico al giorno per 3 mesi. Non si è evidenziata una differenza significativa tra trattamento e placebo per l'endpoint primario (50% di riduzione della frequenza degli attacchi mensili), sebbene dopo il trattamento sia stata osservata una tendenza della riduzione degli episodi emicranici.

Melatonina

Diversi studi hanno documentato ridotti livelli di melatonina nell'emicrania e nella cefalea a grappolo. Pochi sono tuttavia i trial terapeutici. Una review relativa all'adulto²¹ riporta solo studi in aperto o piccole casistiche in cui si sostiene un'efficacia sia nell'emicrania che nella cefalea a grappolo, nella cefalea ipnica e in quella trafittiva. La più recente ricerca controllata eseguita in doppio-cieco ha dato, invece, risultati negativi²². Solo uno studio riguarda bambini (6-16 anni) con emicrania e cefalea tensiva cronica²³: è in aperto, senza controlli, per tre mesi e descrive una marcata riduzione di frequenza e durata degli attacchi.

5-idrossitriptofano (5-HTP)

È il metabolita intermedio dell'aminoacido essenziale L-triptofano ed è precursore diretto della serotonina. Esiste in grande quantità nei semi di griffonia. Gli studi condotti fino a ora per valutare l'efficacia del 5-HTP nella profilassi dell'emicrania mostrano risultati contrastanti. Uno studio su adulti emicranici²⁴ suggeriva una certa efficacia. Uno studio del 1986²⁵ su bambini emicranici non ha evidenziato differenze significative tra il gruppo trattato con 5-HTP e quello trattato con placebo. Uno studio effettuato nel 2000²⁶, su 78 pazienti adulti affetti da cefalea tensiva cronica ha evidenziato, invece, una riduzione significativa del numero di episodi e del consumo di analgesici.

2. Fitoterapici

***Petasites hybridus* (farfaraccio; butterbur)**

Gli effetti farmacologici sono dovuti ai costituenti sesquiterpenici quali la petasina e l'isopetasina. Tali sostanze sembrano capaci di regolare i canali del calcio, inibire la sintesi di leucotrieni peptidici, responsabili della cascata infiammatoria alla base dell'attacco emicranico^{27 28} e di avere effetto vasocostrittivo. Alcuni costituenti sono epatotossici e cancerogeni e vengono rimossi nei preparati commerciali. L'efficacia del petasites nella prevenzione dell'emicrania è stata valutata in diversi studi. Due studi condotti nell'adulto^{29 30} hanno mostrato l'efficacia del farfaraccio nel ridurre il numero degli attacchi di emicrania e i giorni di emicrania al mese rispetto al placebo. Uno studio multicentrico prospettico condotto in aperto su 109 bambini e adolescenti con emicrania, ha riportato una riduzione degli episodi del 50% dopo assunzione di farfaraccio³¹. L'EFNS (Federazione Europea delle Società Neurologiche), nelle linee guida del 2009, ha inserito il farfaraccio tra i componenti di 2° scelta nella terapia dell'emicrania³².

***Tanacetum parthenium* (partenio; feverfew)**

La sua azione anti-emicrania è probabilmente legata al partenolide contenuto all'interno delle foglie. Esso agirebbe inibendo l'aggregazione piastrinica e il rilascio di serotonina da parte delle piastrine e dei globuli bianchi e in aggiunta avrebbe azione antinfiammatoria svolta attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine e di citochine proinfiammatorie come il TNF α , l'interleuchina 1 e la fosfolipasi A³³. Dopo i primi risultati incoraggianti^{34 35}, gli studi successivi hanno dato risultati contraddittori. Nel 2002 uno studio multicentrico in adulti³⁶ ha valutato la relazione dose-risposta di un nuovo estratto stabile di partenio (MIG-99) e la sua tollerabilità. A 147 pazienti che soffrivano di emicrania venivano assegnate dosi diversi di MIG-99 o il placebo. La più alta variazione degli attacchi è stata osservata con la dose di 6,25 mg tre volte al giorno. Una metanalisi del 2004³⁷ non ha evidenziato maggiore efficacia del partenio rispetto al placebo nella profilassi dell'emicrania. Nel 2005, uno studio multicentrico condotto su 89 pazienti adulti affetti da emicrania³⁸ ha mostrato, al contrario, una

buona efficacia e un favorevole rapporto rischio-beneficio. Non ci sono dati per l'età evolutiva.

Ginkgo biloba

Contiene ginkgolide B, in grado di inibire il fattore di attivazione delle piastrine e di modulare l'azione dell'acido glutammico, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale, che nei soggetti predisposti può causare la CSD e l'aura emicranica. Bloccando l'attivazione trigemino-vascolare il ginkgolide, specie se associato alla riboflavina e al coenzima Q10, può intervenire nella cascata degli eventi che culminano nell'attacco emicranico³⁹. In uno studio condotto in aperto, un campione di 24 pazienti (età 8-18 anni) con diagnosi di emicrania senza aura è stato trattato con una combinazione di Ginkgolide B, coenzima Q10, vit. B2 e magnesio. Il trattamento è stato ben tollerato e la compliance buona: è stata riportata una significativa riduzione delle crisi mensili di cefalea e degli analgesici usati⁴⁰. In un altro studio condotto in aperto, un campione di bambini in età scolare ha ricevuto la stessa associazione e dopo tre mesi di terapia si è evidenziata una significativa riduzione della frequenza media di episodi mensili⁴¹. Questi dati suggeriscono che il ginkgolide B possa essere efficace nella profilassi della cefalea primaria in età evolutiva, ma i risultati sono molto preliminari e non riguardano il composto singolo, bensì in associazione.

3. Terapie comportamentali

Terapia cognitivo comportamentale (CBT) e biofeedback (BFB)

Una revisione della letteratura medica⁴² ha stabilito che i trattamenti comportamentali e fisici possono essere molto utili nei pazienti con controindicazioni o scarsa risposta alla terapia farmacologica, uso eccessivo di analgesici, notevole stress o scarse capacità di fronteggiarlo. Gli interventi comportamentali sono diventati parte dei piani di trattamento da quando le "Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments"⁴³ hanno stabilito per queste metodiche una classe di evidenza di grado A. Le linee guida della "European Federation of Neurological Societies"⁴⁴ hanno confermato l'utilità di EMG-BFB e della CBT nel trattamento della cefalea tensiva. Tali tecniche riducono la frequenza e l'intensità degli epi-

sodi, migliorano i sintomi ansiosi depressivi, il senso di autoefficacia e riducono il consumo di analgesici. Il BFB associato al training di rilassamento è particolarmente efficace nei bambini e negli adolescenti. La CBT favorisce, inoltre, le modificazioni dello stile di vita e la gestione delle emergenze⁴⁵. L'efficacia della CBT aumenta in associazione con rilassamento e BFB specie nei pazienti con comorbilità psichiatrica e alti livelli di stress⁴⁶.

4. Terapie fisiche

Agopuntura

L'effetto analgesico avviene con meccanismi ancora non ben stabiliti. Una revisione del 2001⁴⁷ ha evidenziato che le prove a sostegno dell'agopuntura nella profilassi dell'emicrania sono promettenti ma incomplete. Uno studio⁴⁸ effettuato su oltre 15000 pazienti con cefalea primaria ha mostrato una maggiore efficacia dell'agopuntura combinata alla cure di routine rispetto alle sole cure di routine. Una revisione del 2009⁴⁹ ha confermato un maggior beneficio dell'agopuntura rispetto alle cure di routine e ad alcune terapie tradizionali. Anche altri studi su larga scala hanno mostrato che l'agopuntura associata alle cure di routine riduce a breve termine (3 mesi) la frequenza e l'intensità della cefalea suggerendo che essa potrebbe essere un prezioso strumento non farmacologico nei pazienti con cefalea di tipo tensivo frequente o cronica. Solo pochi studi hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura in età pediatrica⁵⁰. In uno studio controllato, in soggetti da 7 a 15 anni⁵¹, la vera agopuntura è risultata nettamente superiore al trattamento "sham" o "fittizio" (aghi posti nello strato corneo superficiale della cute) nel ridurre l'intensità e la frequenza degli episodi ma solo nei primi tre mesi di terapia. Nei mesi successivi, infatti, si è osservato un incremento dell'efficacia nel gruppo sham. Ulteriori ricerche sono pertanto necessarie per studiare tali effetti e per standardizzare le procedure della "vera" e "fittizia" agopuntura.

Manipolazioni spinali

Secondo le evidenze attuali⁵² non sono utili nel trattamento della emicrania, pertanto, il valore terapeutico di questo approccio rimane a tutt'oggi incerto. Stimolazioni elettriche transcutanee. Diverse tecniche

di elettrostimolazione sono state studiate in vari tipi di cefalea primaria sia in acuto che in cronico. Si tratta di tecniche invasive, tra le quali la più efficace appare la stimolazione del nervo grande occipitale tramite elettrodo applicato chirurgicamente sotto la cute della nuca, attivato da stimolatore a batteria. Abbiamo in corso tentativi per verificare se lo stesso effetto possa essere ottenuto con stimolatore applicato localmente sulla cute, senza necessità di intervento chirurgico; il problema principale è dato dalla resistenza cutanea al passaggio degli stimoli elettrici.

Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

È una tecnica non invasiva di stimolazione del tessuto cerebrale. La TMS con apparecchiatura portatile erogante impulsi 1,5-2 Tesla per meno di 1 msec è stata oggetto di alcuni studi nell'adulto; questi hanno mostrato una certa sua efficacia nel trattamento di episodi di emicrania con e senza aura^{53 54}, senza effetti avversi⁵⁵. La tecnica non avrebbe controindicazioni nei bambini, ma non vi sono studi sull'efficacia⁵⁶.

B) TERAPIE IN ACUTO

Azioni sulle arterie dello scalpo

Sono effettuabili almeno 3 tipi di intervento: 1) compressione digitale e con cerchio; 2) infiltrazione di anestetico o di fisiologica; 3) applicazione di creme a effetto antalgico.

1. *Compressione digitale e con cerchio.* Gli effetti della compressione delle arterie dello scalpo durante un accesso di emicrania sono stati valutati in passato da diversi autori. Drummond e Lance⁵⁷ avevano ottenuto miglioramento del 75-100% durante crisi emicranica in circa la metà dei casi. Migliori risultati sono stati ottenuti con una compressione digitale prolungata (almeno 3 minuti) sulle maggiori arterie dello scalpo⁵⁸. Questi risultati positivi sono stati confermati dall'uso di una semplice apparecchiatura artigianale, che permette una compressione prolungata delle arterie sia negli adulti⁵⁹ che in bambini e adolescenti⁶⁰. È verosimile che la compressione prolungata determini una neuro aprassia delle fibre nocicettive periarteriose, interrompendo la trasmissione centrale del dolore.

Sebbene temporaneo, questo effetto può interrompere un attacco iniziale, quando il dolore non è ancora molto intenso e meno fibre nocicettive sono coinvolte.

2. *Infiltrazione di anestetico o di soluzione fisiologica.* Un attacco può anche essere bloccato dall'infiltrazione di un anestetico locale (ad esempio lidocaina 2%) attorno alle arterie dello scalpo⁶¹. Lo stesso effetto può essere ottenuto anche con l'iniezione di 3-5 ml di soluzione fisiologica attorno una e talora più arterie dello scalpo⁶². È ipotizzabile che questo effetto sia dovuto alla diluizione di peptidi algogeni periarteriosi, come suggerito anche dalla presenza di dolorabilità delle arterie pericraniche alla pressione^{63 64}. Iniezioni periarteriose periodiche (ogni 7-10 giorni) di soluzione fisiologica sembrano avere avuto effetto profilattico in alcuni pazienti, ma non è stato effettuato uno studio controllato.
3. *Crema di capsaicina e di mentolo.* L'applicazione di una crema commerciale contenente capsaicina (oleoresina di capsico) ha interrotto o attenuato il dolore di un accesso emicranico in un significativo numero di pazienti adulti⁶⁵, ma anche in adolescenti (nostra esperienza in corso di pubblicazione). Questo è compatibile con la dimostrazione di recettori TRPV1 (vanilloide tipo 1), sui quali specificamente agisce la capsaicina, nelle fibre nervose periarteriose. L'effetto irritante ("pungente") della capsaicina ne limita, purtroppo, la concentrazione. È in studio l'uso di altri derivati del capsico ad azione meno irritante. Buon effetto è stato descritto negli adulti anche con l'applicazione (in zone cutanee non soprastanti le arterie) di mentolo, che agisce sui recettori TRPM8⁶⁶.

CONCLUSIONI

Diverse terapie complementari e alternative hanno avuto prove scientifiche di efficacia sia nella profilassi che nel trattamento in acuto delle cefalee primarie, nell'adulto come nel bambino. Per la scarsità di effetti avversi esse dovrebbero essere considerate interventi di prima scelta in età evolutiva.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mausekopp A, Altura BT, Cracco RQ, et al. *Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study.* Clin Sci 1995;89:633-6.
- ² Mausekopp A, Altura BT, Altura BM. *Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine.* Headache 2002;42:242-8.
- ³ Facchinetti F, Sances G, Borella P, et al. *Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium.* Headache 1991;31:298-301.
- ⁴ Koseoglu E, Talashoglu A, Gonul AS, et al. *The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura.* Mag Res 2008;21:101-8.
- ⁵ Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. *Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study.* Cephalalgia 1996;16:436-40.
- ⁶ Demirkaya S, Vural O, Dora B, et al. *Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks.* Headache 2001;41:171-7.
- ⁷ Cete Y, Dora B, Ertan C, et al. *A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department.* Cephalalgia 2005;25:199-204.
- ⁸ Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. *Intracellular Mg⁺⁺ concentration and electromyographical ischemic test in juvenile headache.* Cephalalgia 1999;19:802-9.
- ⁹ Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, et al. *Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Headache 2003;43:601-10.
- ¹⁰ Grazi L, Andrasik F, Usai S, et al. *Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up.* Neurol Sci 2007;28:148-50.
- ¹¹ Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. *Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial.* Neurology 1998;50:466-70.
- ¹² Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, et al. *Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over trial.* Cephalalgia 2010;30:1426-34.
- ¹³ MacLennan S, Wade F, Forrest K, et al. *High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Child Neurol 2008;23:1300-4.
- ¹⁴ Condò M, Posar A, Arbizzani A, et al. *Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine.* J Headache Pain 2009;10:361-5.
- ¹⁵ Di Lorenzo C, Pierelli F, Coppola G, et al. *Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs.* Neurology 2009;72:1588-94.
- ¹⁶ Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. *Open label trial of Coenzyme Q10 as a migraine preventive.* Cephalalgia 2002;22:137-41.
- ¹⁷ Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. *Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial.* Neurology 2005;64:713-5.
- ¹⁸ Hershey AD, Powers SW, Vockell AB, et al. *Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent.* Headache 2007;47:73-80.
- ¹⁹ Matalon R, Tumpf DA, Kimberlee M, et al. *Lipoamide dehydrogenase deficiency with primary lactic acidosis: favorable response to treatment with oral lipoic acid.* J Pediatr 1984;104:65-9.
- ²⁰ Magis D, Ambrosini A, Sandor P, et al. *A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis.* Headache 2007;47:52-7.
- ²¹ Peres MFP. *Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders.* Cephalalgia 2005;25:403-11.
- ²² Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, et al. *Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial.* Neurology 2010;75:1527.
- ²³ Miano S, Parisi P, Pelliccia A, et al. *Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children.* Neurol Sci 2008;29:285-7.
- ²⁴ Nicolodi M, Sicuteri F. *L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man.* Adv Exp Med Biol 1999;467:177-82.
- ²⁵ Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, et al. *L-5-hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study.* Cephalalgia 1986;6:155-7.
- ²⁶ Ribeiro CA. *L-5-hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Headache 2000;40:451-6.
- ²⁷ Eaton J. *Butterbur, herbal help for migraine.* Nat Pharm 1998;2:23-4.
- ²⁸ Sheftell F, Rapoport A, Weeks R, et al. *Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers.* Headache 2000;40:158-63.
- ²⁹ Grossman M, Schmidram H. *An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine.* Int J Clin Pharmacol Ther 2000;38:430-5.
- ³⁰ Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, et al. *Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine.* Neurology 2004;63:2240-4.
- ³¹ Pothmann R, Danesch U. *Migraine prevention in children and adolescents:*

- results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005;45:196-203.
- ³²Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.
- ³³Heptinstall S, White A, Williamson L, et al. Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leukocytes. *Lancet* 1985;1:1071-4.
- ³⁴Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J* 1985;291:569-73.
- ³⁵Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988;2:189-92.
- ³⁶Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, et al. The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis—a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002;22:523-32.
- ³⁷Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002286.
- ³⁸Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005;25:1031-41.
- ³⁹D'Andrea G, Bussone G, Allais G, et al. C. Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurol Sci* 2009;30:S121-4.
- ⁴⁰Usai S, Grazi L, Andrasik F, et al. An innovative approach for migraine prevention in young age: a preliminary study. *Neurol Sci* 2010;31:S181-3.
- ⁴¹Esposito M, Carotenuto M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in schoolaged children: an open-label study. *Neurol Sci* 2011;32:79-81.
- ⁴²Sun-Edelstein C, Mausekopf A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011;51:469-83.
- ⁴³Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. US Headache Consortium 2000.
- ⁴⁴Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17:1318-25.
- ⁴⁵French DJ, Holroyd KA, Pinell C, et al. Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache* 2000;40:647-56.
- ⁴⁶Holroyd KA. Assessment and psychologic management of recurrent headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:656-77.
- ⁴⁷Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for idiopathic headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001218.
- ⁴⁸Jena S, Witt CM, Brinkhaus B, et al. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia* 2008;28:969-79.
- ⁴⁹Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001218.
- ⁵⁰Gold JI, Nicolaou CD, Belmont KA, et al. Pediatric acupuncture: a review of clinical research. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009;6:429-39.
- ⁵¹Pintov S, Lahat E, Alstein M, et al. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17:129-33.
- ⁵²Posadzki P, Ernst E. Spinal Manipulations for cervicogenic headaches: a systematic review of randomized clinical trial. *Headache* 2011;51:1132-9.
- ⁵³Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006;7:341-6.
- ⁵⁴Lipton RB, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet* 2010;9:373-80.
- ⁵⁵Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010;50:1153-63.
- ⁵⁶Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, et al. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 2004;115:1730-9.
- ⁵⁷Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann Neurol* 1983;13:32-7.
- ⁵⁸Hmaidan Y, Cianchetti C. Effectiveness of a prolonged compression of scalp arteries on migraine attacks. *J Neurol* 2006;253:811-2.
- ⁵⁹Cianchetti C, Cianchetti ME, Pisano T, et al. Treatment of migraine attack by compression of temporal superficial arteries using a device. *Med Sci Monit* 2009;15:185-18.
- ⁶⁰Cianchetti C, Serici MC, Ledda MG. Compression of superficial temporal arteries by a handmade device: a simple way to block or attenuate migraine attacks in children and adolescents. *J Child Neurol* 2010;25:67-70.
- ⁶¹Cianchetti C, Hmaidan Y. Saline pomphus around scalp arteries can block migraine pain. *J Neurol* 2007;254:1746-7.
- ⁶²Cianchetti C, Hmaidan Y, Ledda MG. Scalp periarterial saline effect on migraine attacks: percentage of positive responses and relation to type of pain. *J Neurol* 2009;256:1109-13.
- ⁶³Cianchetti C, Ledda MG, Serici MC, et al. Painful scalp arteries in migraine. *J Neurol* 2010;257:1642-8.

⁶⁴Cianchetti C, Serci MC, Ledda MG. Pressure-painful scalp arteries in children and adolescents suffering from migraine. *Cephalalgia* 2011;31:1576-9.

⁶⁵Cianchetti C. Capsaicin jelly against migraine pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:457-9.

⁶⁶Borhani HA, Motazedian S, Rezaii R, et al. Cutaneous application of

menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract* 2010;64:451-6.

Corrispondenza: Maria Giuseppina Ledda, Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, via Ospedale 119, 09124 Cagliari - Tel. +39 070 609 3415 - E-mail: mledda@aoucagliari.it