

CEFALEE PRIMARIE: ASPETTI PATOGENETICI

Pathophysiology of primary headaches

R. Mariani^{1 2}
 A. Capuano¹
 R. Torriero^{1 3}
 S. Tarantino¹
 F. Vigeveno¹
 M. Valeriani⁴

¹ Divisione di Neurologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Tor Vergata di Roma; ⁴ Center for Sensory Motor Interaction, Aalborg University, Aalborg, Denmark

RIASSUNTO

Le cefalee primarie sono patologie complesse, altamente disabilitanti. La fisiopatologia del dolore è comune a tutte le forme di cefalea primaria e trova il suo correlato neurobiologico nel sistema trigeminovascolare. Le strette correlazioni fra tale sistema e altre aree del troncoencefalo e della corteccia determinano molti aspetti della sintomatologia correlata al dolore cefalico nelle diverse forme di cefalea. L'emicrania e la cefalea a grappolo così come altre cefalee autonome trigeminali (TACs) hanno molti aspetti fisiopatologici comuni e sono considerate cefalee neurovascolari. Non esiste a tutt'oggi una teoria unificante sulla fisiopatologia delle cefalee primarie. La complessità del quadro sintomatologico suggerisce che in soggetti geneticamente predisposti, una disfunzione del troncoencefalo e di alcune aree corticali sia responsabile dell'attivazione nocicettiva nonché di una facilitazione delle informazioni nocicettive delle strutture craniche innervate dal trigemino e responsabile della sensazione dolorosa che nell'uomo è la cefalea.

SUMMARY

Primary headaches are complex and highly disabling disorders. Pathophysiology of pain is shared by all types of primary headaches and the neurobiological correlate is the trigeminovascular system.

Bidirectional connections between trigeminovascular system and key structures of brainstem as well as cortex of human brain may explain the majority of symptoms observed in migraine and other headaches. Migraine and cluster headache as well as other trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are considered neurovascular headaches. The complex picture of symptoms in primary headaches suggests that, in genetically susceptible patients, a primary dysfunction of brainstem and other cortical areas is responsible of activation and facilitation of nociceptive informations from cranial structures innervated by trigeminal nerve that, finally, determines the cephalic pain called headache in humans.

INTRODUZIONE

Secondo la classificazione ICHD II le cefalee primarie comprendono l'emicrania, la cefalea di tipo tensivo, la cefalea a grappolo, le cefalee autonome trigeminali e altre cefalee primarie più rare. La cefalea tensiva è la cefalea più frequente, tuttavia pochi dati in letteratura ne sostengono una componente neurovascolare. L'emicrania senz'aura è definita come un disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi di intensità da moderata a severa della durata di 4-72 ore, benché in età evolutiva la durata dell'attacco può essere anche più breve, con localizzazione unilaterale o bilaterale, dolore di qualità pulsante, associato a fotofobia e/o fonofobia, nausea e/o vomito e con aggravamento del dolore in seguito ad attività fisica. L'emicrania con aura è un disturbo ricorrente che si manifesta con attacchi di emicrania preceduti da prodromi caratterizzati da sintomi neurologici focali che si sviluppano gradualmente in 5-10 minuti e durano circa 60 minuti. La cefalea a grappolo è una forma di cefalea primaria che si carat-

PAROLE CHIAVE

Emicrania - Cefalea a grappolo - Sistema trigeminovascolare - Troncoencefalo

KEY WORDS

Migraine - Cluster headache - Trigeminovascular system - Brainstem

terizza per attacchi di dolore intenso, unilaterale con localizzazione in regione sovraorbitaria, orbitaria e temporale, di durata tra 15 e 180 minuti e accompagnata da almeno uno dei seguenti segni omolaterali al dolore: chemosi congiuntivale, lacrimazione, rinorrea, congestione nasale, edema palpebrale, miosi, ptosi, irrequietezza e agitazione. Per molti anni si è discusso sull'origine vascolare o neurogena delle cefalee primarie. Le recenti acquisizioni sulla fisiopatologia delle cefalee hanno portato a una teoria unificante per cui la base neurobiologica delle cefalee primarie è di origine neurovascolare. In particolare, nel distretto cranico l'innervazione trigeminale dei vasi extra e intra cerebrali, così come l'innervazione autonoma degli stessi, costituisce un vero e proprio riflesso. La modulazione di tale riflesso, come dimostrano studi di neuroimaging, da parte di sistemi discendenti sub-corticali è alla base della genesi e del ripetersi degli attacchi. Le cefalee primarie, quindi, possono essere considerate una disfunzione della modulazione sensoriale con abnorme attivazione del traffico neurale del distretto cranico, in individui geneticamente predisposti.

LE STRUTTURE CRANICHE DA CUI ORIGINA IL DOLORE NELLE CEFALIE PRIMARIE: ANATOMIA DEL SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE

Le principali strutture algosensibili nel distretto cranico sono le arterie cerebrali, in particolare nella loro porzione prossimale, le arterie meningee, i grandi seni venosi, parte della dura madre, della pia madre e dell'aracnoide in corrispondenza del decorso dei vasi arteriosi. Il dolore nel distretto cefalico è mediato principalmente dal nervo trigemino (V nervo cranico), e in particolare dalla prima branca (oftalmica): per tale motivo spesso il dolore viene riferito all'occhio, all'orbita e alla regione fronto-parietale del cranio. I neuroni trigeminali, nel ganglio di Gasser, proiettano centralmente al nucleo trigeminale caudale (NTC) ¹. Esiste una connessione riflessa che connette il NTC al sistema parasimpatico presente nei vasi cranici, attraverso il nucleo salivatorio superiore (SuS). Sebbene il cervello non sia sensibile agli stimoli dolorosi, la presenza del sistema trigeminovascolare fa sì che la stimolazione dei vasi della dura madre causi dolore, percepito come cefalea. Nell'animale sperimentale, in-

fatti, la stimolazione dei vasi durali attiva i neuroni del NTC, i metameri cervicali C1 e C2 del midollo spinale (complesso trigeminocervicale) e i neuroni del nucleo salivatorio superiore. Il complesso trigeminocervicale inoltre riceve input dal nervo grande occipitale che aumenta l'effetto di convergenza delle afferenze durali ². La distribuzione del dolore nell'emicrania (frontale, temporale, parietale, occipitale e dalle regioni cervicali) è spiegato dalla convergenza sul complesso trigeminocervicale delle afferenze provenienti dalla branca oftalmica trigeminale e dalle regioni cervicali ³. La parete dei vasi durali e in genere dei vasi del distretto cranico è ricca di fibre afferenti la cui attivazione porta al rilascio di numerosi neuropeptidi vasoattivi. Tali fibre sono classificate in tre sistemi separati ⁴:

- le fibre trigeminali che contengono CGRP (*Calcitonin gene-related peptide*). Sostanza P, neurokinina A e PACAP;
- fibre del parasimpatico che contengono VIP, PACAP, neuropeptide Y e acetilcolina;
- fibre del simpatico che contengono noradrenalina, neuropeptide Y e ATP.

Sia nell'animale sperimentale che nell'uomo il CGRP e la sostanza P sono rilasciate in seguito a stimolazione del ganglio trigeminale, con conseguente incremento del flusso sanguigno extracranico. La stimolazione di strutture durali più specifiche, come ad esempio il seno sagittale superiore, aumenta il flusso cerebrale e il rilascio del CGRP e del VIP ⁵. È stato inoltre dimostrato che il CGRP è elevato durante gli attacchi di emicrania, negli attacchi di cefalea a grappolo e nell'emicrania cronica parossistica. Il VIP è rilasciato nella cefalea a grappolo e nell'emicrania parossistica e si pensa che contribuisca ai sintomi autonomi cranici come lacrimazione, chemosi congiuntivale osservati nella maggior parte dei casi di TACs ^{5 6}.

Tutti questi dati supportano l'idea che l'attivazione del sistema trigeminovascolare è alla base della genesi del dolore emicranico e il CGRP è il peptide maggiormente coinvolto nell'emicrania.

Nuovi target sono stati ipotizzati per le azioni del CGRP. In particolare, è stato ipotizzato che il CGRP sia rilasciato anche a livello gangliare (rilascio intraganglionico) e che agisca sui neuroni trigeminali stessi aumentando la trascrizione di CGRP sia sulle cellule gliali (cellule satelliti) gangliari favorendo fenomeni di

sensitizzazione periferica del neurone gangliare ⁷. I fenomeni di sensitizzazione, responsabili dell'allodinia cutanea e di altri segni di iperalgesia spesso evidenti durante l'attacco emicranico, hanno la loro genesi sia a livello periferico che a livello centrale del NTC dove un maggiore rilascio di glutammato attiva i recettori NMDA e determina una aumentata ipereccitabilità neuronale. L'ossido nitrico contribuisce a tali processi di sensitizzazione sia nello sviluppo che nel mantenimento dell'infiammazione. Molti studi hanno dimostrato che l'NO è in grado, se somministrato e.v. di riprodurre il dolore emicranico in pazienti emicranici, attivando direttamente il sistema trigemino-vascolare e favorendo il rilascio di CGRP ⁸.

TRASMISSIONE DEL DOLORE A LIVELLO CENTRALE

Il complesso trigeminocervicale è connesso direttamente ad altre aree del troncoencefalo incluso il grigio periacqueduttale ventrolaterale, il nucleo del raphe magno e il ponte. Il complesso trigeminocervicale trasferisce direttamente le informazioni somestesiche, nocicettive del cranio e delle altre strutture orofacciali all'ipotalamo attraverso il tratto trigemino-ipotalamico. In alcuni studi sperimentali tale via è attivata direttamente dalla stimolazione durale. Attraverso il tratto quintotalamico, l'informazione nocicettiva arriva al talamo (neurone di terzo ordine) e in particolare al nucleo ventroposteromediale, al nucleo mediale del complesso posteriore e al complesso intralaminare ⁹. Il talamo ha un ruolo chiave nel processamento dell'informazione nocicettiva. È parte della cosiddetta "pain matrix" insieme alle aree somatosensoriali primaria (S1) e secondaria (S2), la corteccia del cingolo anteriore e la corteccia prefrontale. Tutte queste aree sono attive durante i processi nocicettivi e sono coinvolte nell'integrazione sensoriale, affettiva e cognitiva del dolore. Altre strutture coinvolte sono l'amigdala, associata a componenti emozionali del dolore e principalmente coinvolte nella comorbidità fra emicrania, depressione e ansia. Durante un attacco di emicrania e di cefalea a grappolo, studi PET hanno dimostrato che la corteccia del cingolo, la corteccia frontale, la corteccia uditiva e visiva, e i nuclei talamici controlaterali alla sede del dolore sono attivate. Altri studi PET condotti sia in soggetti con attacchi spontanei di emicrania che indotti dalla

somministrazione di nitroglicerina hanno dimostrato l'attivazione del troncoencefalo, del talamo e delle strutture corticali. Le aree del troncoencefalo attive, rimangono tali anche dopo che il dolore è scomparso dopo un trattamento farmacologico, suggerendo che l'attivazione del troncoencefalo non è solo una risposta all'attivazione trigeminale ma è il core del disordine ¹⁰⁻¹².

IL RUOLO DEL TRONCOENCEFALO DELLE VIE COINVOLTE NEL DOLORE CEFALICO

Una delle scoperte chiave nella fisiopatologia dell'emicrania è che alcune aree del troncoencefalo sono attive durante l'attacco emicranico. Queste aree hanno connessioni bidirezionali con il sistema trigemino-vascolare e con le strutture diencefaliche che sono coinvolte nel processamento dell'informazione dolorosa come il talamo e l'ipotalamo. Pur considerando il troncoencefalo il cuore della fisiopatologia dell'emicrania, è ancora dibattuto se queste aree siano primariamente attivate nell'emicrania o se la loro attivazione sia una conseguenza dell'attivazione del sistema trigemino-vascolare. Il troncoencefalo contribuisce alla modulazione del dolore emicranico sia in senso inibitorio che facilitatorio.

Nucleo salivatorio superiore

Il nucleo salivatorio superiore (SuS) si trova nel ponte, il cuore del riflesso trigemino-autonomo e riceve una connessione riflessa direttamente dal nucleo trigeminale. Il SuS contiene i neuroni del parasimpatico cranico responsabili della vasodilatazione autonoma. Questi neuroni attraverso il nervo grande petroso, il VII nervo cranico e il ganglio pterigopalatino proiettano ai vasi cranici e alle ghiandole lacrimali ¹. L'attivazione del SuS è responsabile dei sintomi autonomi che possono accompagnare un attacco emicranico e che invariabilmente caratterizzano altre forme di cefalee primarie, in particolare le TACs, ma anche la cefalea a grappolo e l'emicrania parossistica ¹³. Il neurotrasmettitore coinvolto è il VIP che come detto in precedenza è aumentato nei soggetti con cefalea a grappolo ed emicrania parossistica. Il SuS ha connessioni bidirezionali anche con altre regioni, in particolare con l'ipotalamo e con il sistema limbico. Sono queste le regioni chiave nella regolazione del sonno, delle risposte allo stress e della

fame e che possono inoltre contribuire ai meccanismi con i quali l'emicrania è scatenata o più verosimilmente nel determinare la sua complessa sintomatologia.

Grigio periacqueduttale (PAG) e midollo rostrale ventromediale (RVM)

È stato ampiamente dimostrato sia in studi di imaging PET che in studi sperimentali sull'animale che il PAG e il RVM sono coinvolti nel controllo discendente del sistema trigeminovascolare, sia in senso facilitatorio che inibitorio, attraverso il ben noto firing neuronale on-off¹⁴. Fattori scatenanti l'attacco emicranico, come la privazione di sonno o di cibo sono processi omeostatici che, almeno in parte, sembrano essere correlati al firing on-off del PAG e del RVM.

Sintomi che spesso accompagnano o precedono l'attacco emicranico, il senso di fame, l'eccessiva sonnolenza o la tendenza a evitare movimenti sono tutti processi che derivano da un meccanismo off. È ipotizzabile quindi che un'alterata regolazione di tali cellule on-off, determini un'alterata risposta a comuni stressors che normalmente vengono processati attraverso il PAG e RVM^{15 16}.

A causa delle strette connessioni bidirezionali che esistono fra questi nuclei e il sistema trigeminovascolare, questo alterato controllo omeostatico causa l'attivazione e la sensitizzazione del sistema trigeminovascolare, con conseguente percezione del dolore cranico e dell'allodina cutanea.

Le connessioni fra PAG e SuS amplificano la risposta trigeminale con la componente autonoma e le strette connessioni ipotalamiche determinano una esacerbazione dei sintomi correlati alla sfera omeostatiche, che diventano triggers e sintomi premonitori.

La teoria che l'emicrania sia fondamentalmente una patologia del troncoencefalo è oggi la più plausibile, sebbene nei pazienti emicranici sia difficile dimostrare l'attivazione del troncoencefalo, o almeno dimostrarne, visto il carattere parossistico, la disfunzione.

È difficile spiegare la complessità dell'emicrania, in particolare della sintomatologia che precede e accompagna l'attacco emicranico, solo attraverso l'attivazione dei nocicettori durali, dell'infiammazione neurogena e della vasodilatazione dei vasi meningei. È infatti molto più probabile che tale attivazione trovi un substrato, geneticamente determinato, in una disfunzione del tronco dell'encefalo.

IL RUOLO DELL'IPOTALAMO NELL'EMICRANIA E NELLA CEFALEA A GRAPPOLO

Studi di imaging funzionale (PET) hanno chiaramente dimostrato nei pazienti emicranici e in quelli con cefalea a grappolo, un'attivazione funzionale di alcune aree ipotalamiche, durante gli attacchi spontanei¹⁷. Nel caso dell'emicrania, l'attivazione ipotalamica continua anche se l'attacco è stato interrotto dal sumatriptan.

L'ipotalamo è coinvolto in processi biologici come i ritmi circadiani, il ciclo sonno-veglia e l'arousal. Molti dei sintomi premonitori dell'emicrania sono riconducibili a processi nei quali è coinvolto l'ipotalamo^{18 19}.

Le strette relazioni fra ipotalamo, PAG e RVM, giustificano il coinvolgimento nel processamento degli stimoli nocicettivi trigeminali sia nell'emicrania che nella cefalea a grappolo. In quest'ultima, il coinvolgimento ipotalamico è ampiamente dimostrato con studi di imaging funzionale, per cui oggi si ritiene che primariamente la disfunzione ipotalamica sarebbe alla base di questa forma di cefalea e delle altre TACs²⁰. Tale ipotesi è supportata: 1) le dirette relazioni fra l'ipotalamo e il SuS, responsabili della forte componente autonoma nella cefalea a grappolo; 2) le evidenze sperimentali che dimostrano che l'octreotide (analogo della somatostatina, peptide ipotalamico) senza proprietà vasocostrittive è efficace nel trattamento abortivo dell'attacco a grappolo ma non di emicrania. Inoltre nei casi di cefalea a grappolo cronica e farmaco-resistente la *deep brain stimulation* nell'ipotalamo posteriore si è dimostrata efficace²¹.

L'AURA EMICRANICA

Circa il 20-30% degli episodi di emicrania sono preceduti da sintomi neurologici focali, transitori, chiamati aura emicranica. L'aura è caratterizzata da sintomi visivi, sensoriali e/o disturbi del linguaggio (sia in produzione che in comprensione) che precedono il dolore emicranico di 30-60 minuti. Studi sull'uomo hanno dimostrato che durante l'aura, avviene un cambiamento difasico nel flusso cerebrale corticale: dopo una iniziale iperemia si assiste a una onda di oligemia (ipoperfusione) che inizia dalle regioni occipitali e avanza fino alla corteccia frontale²². L'aura emicra-

nica è considerata l'omologo nell'uomo del fenomeno della *Cortical Spreading Depression* (CSD) osservata nell'animale sperimentale. LA CSD è un fenomeno elettrofisiologico: un'onda di depolarizzazione occipito-frontale, seguita da una iperpolarizzazione sostenuta. A tale fenomeno elettrico si accompagna una modificazione del flusso cerebrale simile a quello dimostrato nell'aura emicranica, una iperemia seguita da una ipoperfusione.

Nel ratto è stato dimostrato che la CSD attiva il sistema trigemino-vascolare.

Recenti evidenze hanno posto l'attenzione su modificazioni del milieu indotto dalla CSD che induce una attivazione diretta dei nocicettori durali attraverso proteine della matrice extracellulare^{23 24}. Questo potrebbe essere il correlato biologico dell'attivazione dei nocicettori trigeminali a seguito dell'aura emicranica e ha fatto ipotizzare che l'aura è un fenomeno sempre presente durante l'attacco emicranico ma non sempre clinicamente evidente. È necessario sottolineare, però, come gli studi sperimentali spiegano solo parzialmente il fenomeno dell'aura emicranica. In particolare la complessità delle circonvoluzioni corticali nell'uomo sarebbe un fattore limitante il propagarsi di quest'onda di depolarizzazione. Studi PET non sono stati in grado di dimostrare in emicranici aree di ipoperfusione durante la fase di aura benché l'aura possa scatenare l'emicrania, non è ipotizzabile quindi, se non concorrono altri fattori, che l'aura sostenga l'intera sintomatologia emicranica.

Ipotesi fisiopatologiche nella cefalea tensiva

La fisiopatologia della cefalea tensiva per la peculiarità e la mancanza di effettivi modelli sperimentali è ancora dibattuta. È in discussione se il dolore nella

cefalea tensiva origini dai nocicettori situati nelle fasce muscolari o sia una disfunzione dei sistemi discendenti di controllo del dolore. Come per l'emicrania e la cefalea a grappolo, sono vere entrambe le teorie. Il modello attualmente più considerato pone l'accento sullo stress²⁵.

In soggetti sani, uno stress può indurre una temporanea facilitazione degli stimoli dolorosi dovuti a fenomeni di sensitizzazione periferica (per esempio nei muscoli del collo) ed essere responsabile di una attivazione temporanea del sistema trigeminale. Questo potrebbe avvenire nel caso di cefalea tensiva episodica. Nelle altre forme di cefalea tensiva, a più elevata frequenza, sicuramente altri meccanismi di sensitizzazione centrale sono coinvolti.

In soggetti geneticamente suscettibili, lo stress cronico indurrebbe un persistente aumento di rilascio del glutammato, con conseguente aumento del firing neuronale NMDA-mediato. Tale attivazione abnorme porta a un aumento di trascrizione di NFκB e di conseguenza a un aumento del rilascio di NO e prostaglandine E2 (via NOS inducibile e COX-2 rispettivamente). NO è un potente vasodilatatore delle strutture intracraniche e un attivatore diretto dei nocicettori durali, le prostaglandine sono noti sensitizzatori delle risposte neurali. Anche in tali soggetti però, è stata ipotizzata una disfunzione dei sistemi discendenti del dolore, in particolare del PAG e del RVM che faciliterebbero il firing dalle strutture craniche. La comorbidità che spesso è un tratto costante della cefalea tensiva soprattutto nelle forme croniche indica che, come per l'emicrania, la complessità della sindrome è giustificata solo dal coinvolgimento di diverse strutture corticali e diencefaliche, come il talamo, l'ipotalamo e l'amigdala²⁶.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ May A, Goadsby PJ. *The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation.* J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:115-27.
- ² Bartsch T, Goadsby PJ. *Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after*

stimulation of the dura mater. Brain 2003;126:1801-13.

- ³ Bartsch T, Goadsby PJ. *Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders.* Headache Curr 2005;2:42-8.
- ⁴ Uddman R, Edvinsson L. *Neuropeptides in the cerebral circulation.* Cerebrovasc Brain Metab Rev 1989;1:230-52.
- ⁵ Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R.

Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. Ann Neurol 1988;23:193-96.

- ⁶ Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. *Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally.* Cephalalgia 1995;15:384-90.

- ⁷ Capuano A, De Corato A, Lisi L. *Pro-inflammatory activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology*. Mol Pain 2009;5:43.
- ⁸ Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, et al. *The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches*. Cephalalgia 1995;15:94-100.
- ⁹ Liu Y, Broman J, Zhang M, et al. *Brainstem and thalamic projections from a craniovascular sensory nervous centre in the rostral cervical spinal dorsal horn of rats*. Cephalalgia 2009;29:935-48.
- ¹⁰ Weiller C, May A, Limmroth V, et al. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks*. Nature Med 1995;1:658-60.
- ¹¹ Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. *Brainstem activation specific to migraine headache*. Lancet 2001;357:1016-17.
- ¹² Tracey I. *Imaging pain*. Br J Anaesth 2008;101:32-9.
- ¹³ Goadsby PJ. *Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia*. Lancet Neurol 2002;1:251-7.
- ¹⁴ Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. *Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception*. Ann Neurol 2004;56:371-81.
- ¹⁵ Leung CG, Mason P. *Physiological properties of raphe magnus neurons during sleep and waking*. J Neurophysiol 1999;81:584-95.
- ¹⁶ Foo H, Mason P. *Sensory suppression during feeding*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:16865-9.
- ¹⁷ Denuelle M, Fabre N, Payoux P, et al. *Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks*. Headache 2007;47:1418-26.
- ¹⁸ Panda S, Hogenesch JB. *It's all in the timing: many clocks, many outputs*. J Biol Rhythms 2004;19:374-87.
- ¹⁹ Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. *Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study*. Neurology 2003;60:935-40.
- ²⁰ May A, Bahra A, Buchel C, et al. *Hypothalamic activation in cluster headache attacks*. Lancet 1998;352:275-78.
- ²¹ Sillay KA, Sani S, Starr PA. *Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache*. Neurobiol Dis 2010;38:361-8.
- ²² Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:4687-92.
- ²³ Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. *Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolization*. Lancet Neurol 2010;9:309-17.
- ²⁴ Zhang X, Levy D, Kainz V, et al. *Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression*. Ann Neurol 2011;69:855-65.
- ²⁵ Chen Y. *Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization*. Curr Pain Headache Rep 2009;13:484-94.
- ²⁶ Fumal A, Schoenen J. *Tension-type headache: current research and clinical management*. Lancet Neurol 2008;7:70-83.

Corrispondenza: Massimiliano Valeriani, Divisione di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma - Tel. +39 06 68592289 - Fax +39 06 68592463 - E-mail: m.valeriani@tiscali.it