



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

**Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili**

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

Il ruolo delle emozioni e dello stress nell'emicrania:

il fisioterapista può essere d'aiuto?

una revisione della letteratura

Candidato:

Dott. Ft Esposito Davide

Relatore:

Dott. Ft OMPT Lofino Andrea

INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE	5
MATERIALI E METODI.....	7
Obiettivi dello studio.....	7
Criteri di inclusione ed esclusione	7
Strategia di ricerca	7
Processo di selezione degli studi.....	8
RISULTATI	9
Processo di selezione degli studi.....	9
Checklist reporting degli studi	10
Estrapolazione dei dati.....	14
DISCUSSIONE.....	19
Ruolo del fisioterapista	21
CONCLUSIONI.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

ABSTRACT

Background: il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale. Quest'ultimo aspetto è molto rilevante nell'emicrania. Infatti, crescenti evidenze dimostrano come il sistema limbico abbia un'influenza sulla fisiopatologia dell'emicrania, che tra i vari aspetti coinvolge l'attivazione ricorrente e la sensibilizzazione del sistema trigemino-vascolare, in soggetti geneticamente predisposti.

Obiettivi: l'obiettivo di questo studio è quello di analizzare in che modo lo stress e le emozioni si relazionano con l'emicrania, andando ad indagare le connessioni tra il sistema limbico e questa patologia e cercando poi di definire in che cosa il fisioterapista specializzato in disturbi muscolo-scheletrici possa aiutare il paziente nella gestione di questo aspetto di questa patologia.

Materiali e metodi: è stata condotta una ricerca bibliografica su Medline (Pubmed), utilizzando come parole chiave "migraine" e "limbic system". Sono stati inclusi studi primari di ogni tipo, effettuati solo sugli uomini.

Risultati: la ricerca eseguita ha prodotto 1223 articoli, di questi solo 5 studi (osservazionali trasversali) sono stati selezionati per fare la seguente revisione. È stata usata la STROBE Statement come strumento di reporting degli studi.

Conclusioni: il sistema limbico svolge un ruolo determinante nella patogenesi dell'emicrania, in particolare la struttura limbica maggiormente coinvolta è l'amigdala.

INTRODUZIONE

“Il dolore è una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata a, o che assomiglia a quella associata a, un danno tissutale attuale o potenziale.” [1], questa è la definizione di dolore data dalla IASP (International Association for the Study of Pain). Entrambi gli aspetti sono molto rilevanti nell’emicrania, dove dolore ed emozione hanno ruolo bidirezionale e complesso [2].

L’emicrania è una patologia neurologica disabilitante, che affligge circa il 15-18% della popolazione ogni anno, soprattutto donne [3]. Essa è considerata una cefalea primaria ricorrente che si manifesta in attacchi della durata di 4-72 ore, con caratteristiche tipiche quali la localizzazione unilaterale, la qualità pulsante, l’intensità moderata o severa, l’aggravamento in seguito ad attività fisica e l’associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia [4] ed in circa 1/3 dei casi gli attacchi di emicrania sono preceduti o caratterizzati da sintomi neurologici chiamati complessivamente “Aurea” [3], che comprendono disturbi visivi, sensitivi o afasici. L’inizio di un attacco emicranico può dipendere da diversi fattori interni ed esterni, quali stress, fluttuazioni ormonali, sovraccarico emozionale e sensoriale, disturbi del sonno oppure saltare i pasti [5].

Data la sua complessità, l’origine di questa patologia rimane tutt’ora da chiarire, essendo passata negli anni da disordine vascolare, a disordine neuro-vascolare, fino ad oggi ad essere considerato un disordine di tipo neurologico, che coinvolge parte delle strutture cerebrali [6]. Infatti, nonostante per anni si sia pensato come la patogenesi dell’emicrania fosse legata soltanto alla via trigemino-vascolare e alla sua relazione con la cosiddetta Cortical Spreading Depression (CSD) [7].

La via trigemino-vascolare è formata dal nucleo trigeminale che con le sue 3 branche (oftalmica, e in misura minore, mandibolare e mascellare) si occupa dell’innervazione nocicettiva dei vasi intracranici e meningei. Essi quando ricevono degli stimoli di vario tipo attivano gli assoni non mielinizzati (fibre C) e lievemente mielinizzati (fibre A δ) di queste 3 branche, che contengono Sostanza P e CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina) [7]. Si ipotizza che questa via è attivata dalla CSD, che è un’onda di depolarizzazione neuronale e gliale seguita da una prolungata inibizione dell’attività corticale (15-30 minuti). Si pensa che essa rilascia localmente ATP, glutammato, potassio, ioni idrogeno, CGRP e ossido nitrico. Queste molecole si diffondono quindi verso la superficie corticale andando ad irritare i nocicettori dei vasi intracranici e meningei [7].

Recenti studi mettono in discussione questa ipotesi riportando come tra le due ci sia un fattore mancante. Maizels et al. nel 2012 [8] individuano questo fattore mancante nel sistema limbico, che

fino ad allora aveva avuto un ruolo piuttosto passivo: si inizia a parlare di emicrania come disfunzione del sistema di dolore neuro-limbico.

Il sistema limbico ha un ruolo fondamentale nella risposta allo stress e in numerose funzioni emozionali, come ansia, depressione e catastrofizzazione. Notoriamente, comprende l'amigdala, la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia prefrontale mediale e orbitale, l'insula, l'ipotalamo, l'ippocampo e il lobo limbico [9]. Dato, però, l'importante ruolo che il grigio periacqueduttale (PAG) e il midollo rostro-ventrale (RVM) svolgono nella modulazione discendente del dolore e la forte interconnessione con le strutture sopracitate, vengono anch'essi inclusi come parte del sistema limbico [8]. Si può comprendere come emozione e dolore siano fortemente interconnessi: alcuni studi mostrano, infatti, come la rappresentazione a livello del sistema nervoso centrale di dolore ed emozioni si sovrapponga [10,11,12].

L'obiettivo della seguente revisione è quello di cercare di indagare meglio questa relazione che vi è tra emicrania e sistema limbico, andando ad analizzare eventuali connessioni tra le varie strutture cerebrali in pazienti emicranici. Dopodiché si cercherà di capire se il fisioterapista specializzato in disordini muscolo-scheletrici possa aiutare questi pazienti nella gestione più "emozionale" della patologia.

MATERIALI E METODI

La seguente revisione è stata redatta seguendo le indicazioni metodologiche contenute nel PRISMA Statement Checklist

Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è quello di ricercare in che modo le disfunzioni del sistema limbico possano influenzare i pazienti affetti da emicrania e definire, se possibile, successivamente gli ambiti di intervento di un fisioterapista specializzato in disturbi muscolo-scheletrici

Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione

- Qualsiasi tipologia di studio primario
- Studi realizzati in lingua inglese o italiana
- Studi fatti su essere umani
- Studio che avesse nel "Title" o nell'"Abstract" almeno una parola attinente alla parola "Migraine"

Criteri di esclusione

- Studi effettuati su animali
- Qualsiasi tipologia di studio secondario
- Studi effettuati in una lingua diversa da quella italiana o inglese
- Studi che dal titolo o dall'abstract non erano assolutamente pertinenti al quesito di ricerca (es. studi riguardanti patologie psichiatriche)

Strategia di ricerca

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulla banca dati Medline (Pubmed), tramite la funzione di ricerca "PubMed Advanced Search Builder" nel mese di marzo 2021. Oltre alla ricerca sul database è stata consultata la bibliografia degli studi selezionati.

La ricerca è stata eseguita usando due parole chiave (“Migraine” e “Limbic System”), e i relativi termini associati, mediante l’uso di MeSH Terms combinati attraverso gli operatori booleani, per ottenere la seguente stringa di ricerca:

1. Parola chiave	((((((((((("migraine disorders") OR ("migraine disorders"[MeSH Terms])) OR (migraine)) OR ("migraine headache")) OR ("hemicrania migraine")) OR (migraines)) OR ("migraine disorder")) OR ("migraine headaches"))))
	AND
2. Parola chiave	("limbic system")) OR ("corticolimbic system")) OR ("limbic circuitry")) OR ("limbic brain")
Stringa finale	((((((((((((((("migraine disorders") OR ("migraine disorders"[MeSH Terms])) OR (migraine)) OR ("migraine headache")) OR ("hemicrania migraine")) OR (migraines)) OR ("migraine disorder")) OR ("migraine headaches")))) AND ("limbic system")) OR ("corticolimbic system")) OR ("limbic circuitry")) OR ("limbic brain")

Processo di selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi seguirà un primo step in cui verranno esclusi gli articoli duplicati tramite il software Rayyan. Dopodiché, utilizzando sempre lo stesso software, la selezione degli studi verrà fatta in base ai criteri di esclusione e inclusione sopradescritti sulla base del titolo e dell’abstract; in seguito, dopo aver reperito e letto i full-text, si valuterà l’eleggibilità di ciascun studio, in base al full-text. I record rimasti saranno utilizzati per redigere la revisione.

Il processo di selezione è stato eseguito da unico revisore.

RISULTATI

Processo di selezione degli studi

La stringa di ricerca, nel database Medline (Pubmed), ha prodotto un totale di 1223 record; non stati trovati record duplicati.

È stata fatta una prima selezione sulla base di titolo ed abstract nella quale sono stati esclusi 1210 articoli, ritenuti non pertinenti al quesito di ricerca o che non rientravano nei criteri di eleggibilità.

Dei 13 articoli rimasti è stata effettuata una seconda selezione dopo la lettura del full-text, che ha portato all'esclusione di 8 record, perché ritenuti non idonei all'obiettivo di ricerca. Dopo la lettura delle bibliografie dei 5 articoli rimanenti, non sono stati aggiunti altri articoli alla revisione.

I 5 articoli utilizzati per la revisione sono i seguenti:

- Nouchine Hadjikhani et al., 2013 [13]
- Sophie L. Wilcox et al., 2016 [14]
- Zhiye Chen et al., 2017 [15]
- Heng-Le Wei et al., 2019 [16]
- Hassan Jassar et al., 2019 [17]

Il processo di selezione degli studi è riportato nella flow-chart PRISMA (Figura 1).

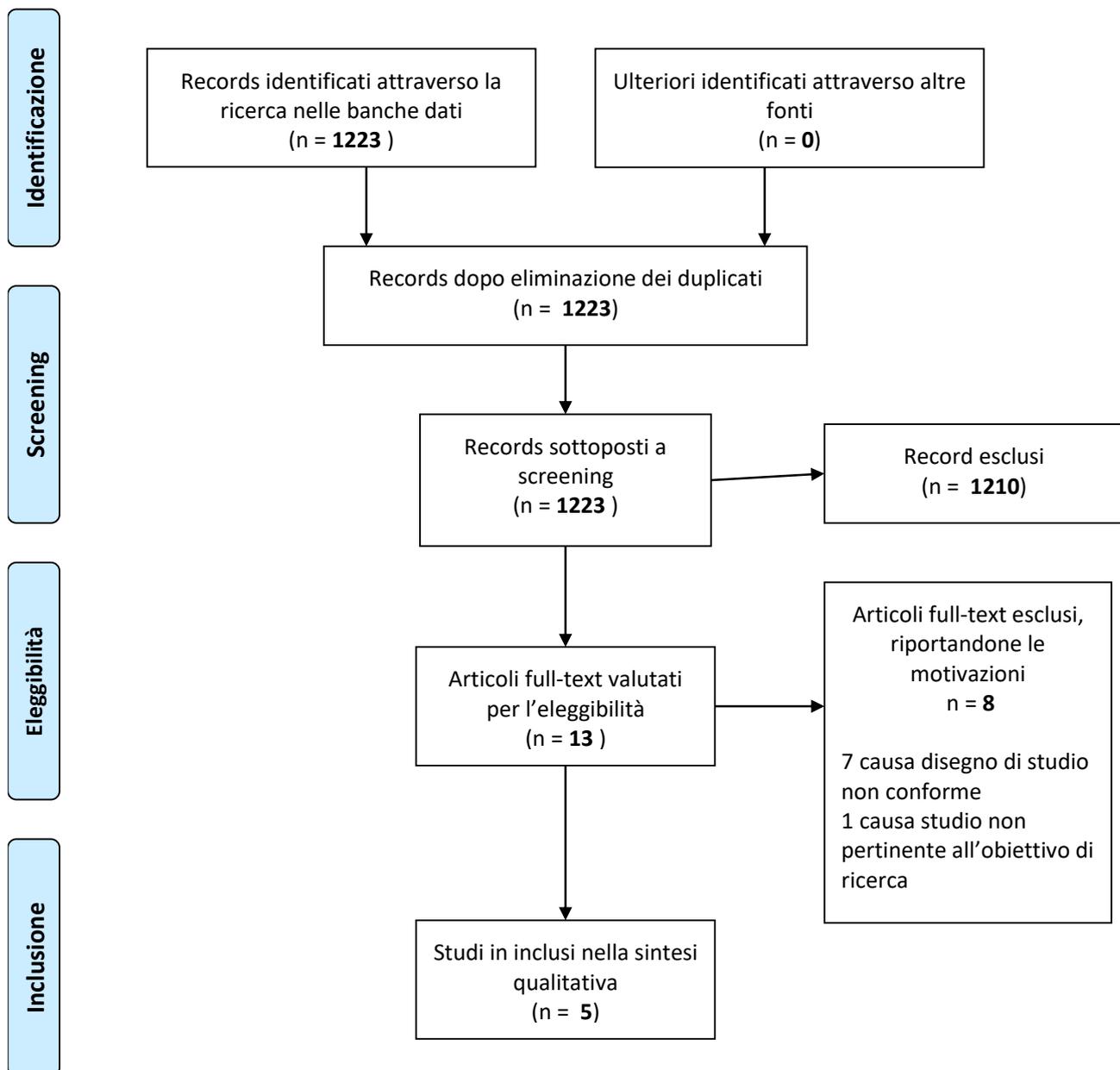


Figura 1. Flow chart della selezione degli studi

Checklist reporting degli studi

I 5 articoli presi in considerazione sono tutti studi osservazionali cross-sectional. Per questo motivo si è deciso di procedere all'utilizzo della Strobe Statement checklist per studi cross-sectional, come strumento di reporting dei vari studi

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of <i>cross-sectional studies</i>							
	Item No	Recommendation	Nouchine Hadjikhani et al., 2013	Sophie L. Wilcox et al., 2016	Zhiye Chen et al., 2017	Heng-Le Wei et al., 2019	Hassan Jassar et al., 2019
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	X	X	X	X	X
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	✓	✓	✓	✓	✓
Introduction							
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	✓	✓	✓	✓	✓
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	✓	✓	✓	✓	✓
Methods							
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	X	✓	✓ X	✓ X	✓ X
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	✓	✓	✓	✓	✓
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
Data sources/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	✓	✓	✓	✓	✓
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	X	X	X	✓ X	✓ X

Study size	10	Explain how the study size was arrived at	✓	X	X	X	✓
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	✓ X	✓ X	✓	✓	✓
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	X	X	✓	✓	✓
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	X	✓ X	✓	✓	✓
		© Explain how missing data were addressed	X	X	X	X	X
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	X	X	✓ X	✓ X	✓ X
		(e) Describe any sensitivity analyses	X	X	X	X	X
Results							
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	✓	✓	✓	✓	✓
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	✓	✓	✓	✓	✓
		© Consider use of a flow diagram	X	X	X	X	X
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	X	X	X	X	✓
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures	✓	✓	✓	✓	✓

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	X	X	X	X	X
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	X	X	X	X	X
		© If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	X	X	X	X	X
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	X	X	X	X	X
Discussion							
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	✓	✓	✓	✓	✓
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	✓	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	✓	✓ X	X	✓ X	✓ X
Other information							
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	✓	✓	X	X	✓

TABELLA 1: STROBE-STATEMENT checklist

Legenda: ✓ presente, X non presente, ✓ X parziale

Estrapolazione dei dati

Autore e Anno	Tipologia di studio	Obiettivo	Popolazione, sesso, età media, durata dei sintomi	Gruppo/i di controllo	Misura di outcome	Risultati
Nouchine Hadjikhani et al., 2013	Studio osservazionale (cross-sectional)	Verificare se l'aumento di attività cerebrale dell'amigdala è proprio dell'emicrania o legato ad episodi ricorrenti di dolore, confrontando la popolazione con emicrania con soggetti sani, sia con persone affette da Sindrome del Tunnel Carpale (CTS) e Nevralgia del trigemino (TGN)	- 22 soggetti con emicrania (20 donne, età 31.2 ± 7.6 , durata della malattia 14.8 ± 8.8) di cui 11 Emicrania con Aura, 11 Emicrania senz'aura (secondo criteri diagnostici dell'International Classification for Headache, IHS), senza sintomi da almeno 72 ore.	-22 soggetti sani (16 donne, età 29.8 ± 6.5) -11 soggetti con Sindrome del Tunnel Carpale (10 donne, età 36.7 ± 7.7 , durata della malattia 3.27 ± 2.15) -11 soggetti sani (9 donne, età 42.0 ± 8.2) -9 soggetti con Nevralgia del Trigemino (5 donne, età media 61.2 , durata della malattia 5.61 ± 2.93) -9 soggetti sani (6 donne, età 46.4 ± 8.6)	Registrazione dell'attività cerebrale (tramite fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging)	- Aumento dell'attività cerebrale tra amigdala (destra e sinistra) e il lobo insulare anteriore e tra la corteccia somatosensoriale secondaria e il talamo, rispetto a tutti i gruppi di controllo -Aumento dell'attività cerebrale tra amigdala e insula rispetto al gruppo di controllo abbinato - Nessun aumento di attività cerebrale tra i gruppi con Sindrome del tunnel carpale e Nevralgia del trigemino con i corrispettivi gruppi di controllo

Wilcox S.L. et al., 2016	Studio osservazionale	Valutare le correlazioni cerebrali di un'elaborazione emotiva nei pazienti con emicrania episodica durante il periodo interictale usando una fMRI, somministrando degli stimoli (negativi, neutri e positivi)	-23 soggetti (20 donne, età media 32.9±10.0) con emicrania episodica da almeno 3 anni (secondo criteri diagnostici dell'IHS II), senza sintomi da almeno 48h e 24h dopo la sessione di fMRI. Durata media della malattia 15.4±9.2 anni, con 5.4±4.1 episodi di emicrania al mese	- 23 soggetti (19 donne, età media 31.9±9.3 anni) sani	-Registrazione dell'attività cerebrale con fMRI, -Self-assesment manikin (SAM), che valuta la valenza e l'arousal emozionale	- Nessuna differenza tra i pazienti emicranici e il gruppo di controllo nella valenza e nell'eccitazione emozionale alla SAM - Durante lo stimolo negativo i pazienti con emicrania mostrano un aumento della risposta neurale in varie regioni cerebrali maggiore rispetto al gruppo di controllo (giro frontale superiore e medio, corteccia fronto-mediale, lobo frontale, giro del cingolo posteriore, corteccia cuneale e precuneo, nucleo caudato, talamo, amigdala sinistra e ippocampo di destra, cervelletto, mesencefalo)
Zhiye Chen et al., 2017	Studio osservazionale (cross-sectional)	Investigare i cambiamenti funzionali e strutturali dell'amigdala e analizzare il meccanismo di modulazione del dolore neurolimbico nella patogenesi dell'emicrania.	- 18 soggetti (14 donne) con Episodic Migraine (EM) (età 33.4±11.0 anni, durata della malattia 12.4±8.1 anni, punteggio: SDS 1.27±1.0, VAS 8.3±1.5, HAMA 15.7±9.85, HAMD	- 18 soggetti sani (NC) (14 donne) con età 39.1±10.0, HAMA 9.7±3.2, HAMD 15.9±2.9, MoCA 26.9±2.5	- Sleep disturbance scale (SDS), Visual Analogue Scale (VAS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD), Montreal Cognitive	- Non differenze significative tra i vari gruppi per quanto riguarda età, HAMD score e MoCA score. HAMA score più basso in NC che nei CM. - Non differenze significative nel volume dell'amigdala tra i NC, EM e CM, anche se sembra esserci un trend positivo tra NC e EM, se comparato a quello di CM.

		<p>10.9±7.3, MoCA 29.2±1.5)</p> <p>- 16 soggetti (12 donne) con Chronic Migraine (CM) (età 42.4±8.6 anni, durata della malattia 11.3±9.3 anni, punteggio: SDS 2.4±1.1, VAS 7.9±1.5, HAMA 21.6±11.0, HAMD 16.3±10.5, MoCA 22.9±5.4)</p> <p>Come criteri diagnostici è stata usata l'International Classification of Headache Disorders (III edition). Le scansioni con risonanza sono state fatte in un periodo senza sintomi da almeno 72h e senza aver preso dei</p>		<p>Assesment (MoCA)</p> <p>-Registrazione dell'attività cerebrale e del volume amigdoileo tramite fMRI</p>	<p>Nessuna correlazione tra le scale di valutazione e volume dell'amigdala.</p> <p>- Aumento attività funzionale dell'amigdala sinistra degli EM rispetto ai NC</p> <p>- Diminuzione dell'attività funzionale dell'amigdala di destra con lobo occipitale inferiore di destra e lobo occipitale medio di destra confrontando CM con NC</p> <p>- Aumento attività funzionale dell'amigdala (bilaterale) dei CM rispetto agli EM</p> <p>- Correlazione negativa tra i disturbi della qualità del sonno e l'aumento dell'attività funzionale dell'amigdala di sinistra negli EM confrontati con i NC, mentre correlazione positiva tra i punteggi della qualità del sonno e l'aumento di funzionalità dell'amigdala di sinistra nei CM confrontati con gli EM</p>
--	--	---	--	--	--

			medicinali in via preventiva nei precedenti 3 mesi.			
Heng-Le Wei et al., 2019	Studio osservazionale (cross-sectional)	Investigare i cambiamenti limbici funzionali nell'Emicrania senz'Aura (MwoA) e delucidare il meccanismo della modulazione del dolore limbico nella patogenesi dell'emicrania	- 28 pazienti con Emicrania senz'aura (23 donne, età 36.68±10.64 anni, durata della malattia 8.95±8.21 anni, HIT-6 score 57.86±8.31, VAS score 6.50±1.38, GAD-7 score 5.11±4.13, PHQ-9 score 6.04±4.14) - I pazienti dovevano essere senza sintomi da almeno 3 giorni e per i successivi 3 giorni alle scansioni con risonanza	- 23 soggetti sani (18 donne, età 35.67±7.29 anni)	- VAS, Headache impact Test-6 (HIT-6), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), basati sulle ultime 2 settimane. - Registrazione del volume cerebrale di alcune regioni (ROI, region of interest) funzionale	- Non differenze significative nel ROI - I pazienti con emicrania mostrano un aumento dell'attività tra l'amigdala (bilaterale) e il giro medio-occipitale sinistro, mentre una diminuzione tra l'amigdala di destra e la corteccia orbito-frontale controlaterale. - Per l'ippocampo di sinistra, ridotta attività funzionale con il giro infero-parietale bilaterale e l'area motoria supplementare di destra - Per l'ippocampo di destra, aumentata connettività con il giro medio-occipitale di sinistra così come i lobi cerebellari
Jassar H. et al., 2019	Studio osservazionale (cross-sectional)	- Valutare l'impatto sulla neurotrasmissione dei Recettori μ -oppioidi	- 7 soggetti con Emicrania Cronica (CM) (6 donne, età media 28±8.74 anni, durata della	- 7 soggetti sani, di cui 6 donne (età media	- VAS, Severity (P.A.I.N.S., pain area and intensity number summation),	- Vas media in CM 5.71±2.29, in EM 6.81±1.25 -P.A.I.N.S. media in C.M. del 11%; in E.M. 15%.

		dell'Emicrania Cronica (CM), durante un attacco in corso, usando una PET	malattia 10.85±7.96 anni, 20±6.85 episodi al mese -8 soggetti con Emicrania Episodica (EM), di cui 4 donne (età media 27±6.6 anni, durata della malattia 11.87±7.66 anni, 5.75±3.45 episodi al mese)	27.14±10.11 anni)	thermale cutaneous pain treshold challenge (STPT)	- Aumento della neurotrasmissione endogena dei recettori μ -oppioidi CM vs EM nell'amigdala e nel paraippocampo di destra
--	--	--	---	-------------------	---	---

TABELLA 2: tabella riassuntiva dei risultati degli studi

DISCUSSIONE

La letteratura odierna sta abbandonando la concezione dell'emicrania come patologia unicamente neurovascolare, mentre ci si sta focalizzando sempre più sulle connessioni che vi sono tra questo disturbo e il sistema limbico. Questa revisione aveva l'obiettivo di indagare le relazioni che ci sono tra sistema limbico ed emicrania e capire nel caso quali fossero i nuclei del sistema limbico più coinvolti in questo disordine.

Dalla revisione della letteratura sono usciti cinque articoli che possono rispondere a questo quesito. Sono tutti studi trasversali di imaging neuroanatomico e neurofunzionale.

Questi studi, però, sono molto eterogenei tra loro per vari aspetti. Come gruppo di controllo sono stati reclutati 93 soggetti sani, 11 persone con una sindrome del tunnel carpale e 11 con una nevralgia del trigemino, mentre sono stati reclutati un totale di 122 pazienti con emicrania. Di questi sappiamo che 49 hanno un'emicrania episodica, 23 un'emicrania cronica, 11 hanno un'emicrania con aura e 39 senz'aura. Nello studio di Wilcox et al. del 2016, i pazienti emicranici sono stati reclutati secondo i criteri della International Classification of Headache Disorders (II edizione) [18], in altri 3 studi [15,16,17] vengono utilizzati i criteri della terza edizione, mentre in un altro studio [13] non viene specificato quale edizione della ICHD viene usata. I pazienti con emicrania reclutati in 4 studi su 5 [13,14,15,16] dovevano trovarsi in un periodo interictale, quindi "pain free", che variava dalle 48 alle 72 ore e come criteri di esclusione in tutti gli studi vi erano la presenza di malattie sistemiche, psichiatriche e il non aver assunto farmaci o sostanze stupefacenti.

L'intervento proposto in tutti e 5 gli studi è stato quello di analizzare tramite Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) le attività e le proprietà anatomiche cerebrali dei vari soggetti. Oltre a ciò, come misura di outcome è stata utilizzata la VAS [16,17], la Sleep disturbance scale (SDS) [15], la Hamilton Anxiety Scale (HAMA) [15], la Hamilton Depression Scale (HAMD) [14], la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [15], la Headache impact Test-6 (HIT-6) [16], la Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) [16], la Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) [16] e la Self-Assessment Manikin (SAM) [14].

La qualità del reporting degli studi è abbastanza buona, come mostrato nella Tabella 1, nonostante in nessun titolo degli articoli viene esplicitato la tipologia di studio. Inoltre, usando come strumento di outcome la Risonanza Magnetica Funzionale ad alto campo magnetico a 3 Tesla si sopperisce all'assenza di un esaminatore in cieco dei risultati ottenuti, abbassando il risk of bias dovuto all'assenza di un valutatore in cieco delle misure di outcome. Al tempo stesso, però, i rumori prodotti

dall'apparecchio potrebbero attivare le vie uditive e quindi influenzare l'imaging. Per cercare di impedire ciò in uno studio [16] sono stati utilizzati dei tappi per le orecchie. Secondo Sanderson et Al., i tre domini principali che dovrebbero comporre uno studio osservazionale sono l'appropriata selezione dei partecipanti, l'appropriata valutazione delle variabili e l'appropriato controllo dei fattori confondenti [19], ed essendo ben rappresentati all'interno degli studi, possiamo affermare che il risk of bias dei vari studi sia abbastanza basso.

Come detto gli studi sono abbastanza eterogenei tra loro, ma facendo una sintesi si può evincere come l'amigdala sia la struttura principale che concorre alla fisiopatogenesi dell'emicrania. L'amigdala svolge un ruolo fondamentale nella capacità attentiva, nella formazione e nella memorizzazione di ricordi associati ad eventi emotivi e nella paura condizionata. Come vedremo in seguito essa è connessa a numerose zone sottocorticali.

Confrontando soggetti sani, soggetti con emicrania, soggetti con una sindrome del tunnel carpale e con una nevralgia del trigemino si può notare come l'amigdala potrebbe svolgere un ruolo nel mantenimento del dolore soltanto nei pazienti emicranici [13]. L'amigdala, infatti, è responsabile del mantenimento dell'ipersensibilità periferica anche in assenza di lesioni tissutali [20]. Il suo coinvolgimento, però, in situazione di dolore cronico come possono essere la sindrome del tunnel carpale e la nevralgia del trigemino sembrerebbe non così evidente: non si è notata un'alterata funzionalità tra l'amigdala, l'insula e la corteccia somatosensoriale secondaria. Si parla, comunque, di ipotesi, essendo lo studio preso in esame di bassa unità campionaria.

In un altro articolo [14] nel quale, invece, si prendeva in considerazione l'attivazione cerebrale in seguito all'esposizione a stimoli emozionali, si può notare come i pazienti emicranici rispetto al gruppo dei sani abbiano un'alterazione funzionale di gran parte delle strutture limbiche: giro frontale superiore e medio, corteccia fronto-mediale, lobo frontale, giro del cingolo posteriore, corteccia cuneale e precuneo, nucleo caudato, talamo, ippocampo di destra. In particolare, l'amigdala e la corteccia cingolata posteriore risultano essere le aree maggiormente coinvolte. Questo, però, è vero soltanto se l'esposizione è a stimoli negativi, in quanto non ci sono differenze statisticamente significative di alterata funzionalità cerebrale tra i due gruppi se l'esposizione è a stimoli emozionali neutri o positivi.

Nell'articolo di Zhiye Chen et Al. [15], nonostante il volume amigdaloideo non risulti un fattore caratterizzante l'insorgenza di emicrania, la sua alterata funzionalità rimane comunque un marker di questo disturbo. Gli autori fanno notare che il differente ruolo che vi è tra l'amigdala di sinistra,

che provoca per lo più emozioni sgradevoli, e quella di destra, più coinvolta in stati d'animo come la paura e la tristezza [21], si rispecchia nel fatto che ci sono delle differenze tra i pazienti con emicrania episodica e quelli con un disturbo cronico: per esempio l'aumento di attività cerebrale dell'amigdala di sinistra e la contemporanea diminuzione dell'amigdala controlaterale può essere un segno della cronicizzazione dell'emicrania [15].

L'articolo della revisione più recente [18] a differenza degli altri studi, sottopone i pazienti emicranici a screening durante un evento ictale (quindi provocando l'attacco emicranico) e in più non si sofferma sulle alterazioni cerebrali, ma sulla neurotrasmissione dei μ -oppioidi endogeni all'interno del sistema limbico.

Nonostante in letteratura fossero presenti degli studi che attestassero variazioni di volume del grigio periacqueduttale [22,23] nei pazienti emicranici, nello studio preso in esame in questa revisione [16] non è stata riscontrata questa variazione. D'altro canto, sono state rilevate molteplici variazioni nell'attività cerebrale tra i soggetti emicranici e il gruppo di controllo. L'alterata funzionalità tra l'amigdala di sinistra e l'omolaterale giro occipitale mediale si correla alla durata della patologia [16]. Quindi questa alterazione che vi è tra sistema limbico e corteccia visiva può spiegare il perché alcuni pazienti riferiscono intolleranza agli stimoli luminosi durante gli attacchi cefalgici.

Ruolo del fisioterapista

Un altro obiettivo di questa revisione era capire che ruolo il fisioterapista specializzato in disturbi muscolo-scheletrici potesse avere nella gestione di questo aspetto emozionale.

Come già detto, la letteratura che individua l'emicrania come una disfunzione a livello del sistema limbico è in continuo aumento: si è passati ad una visione di insieme, come già da tanti anni ipotizzato da Raffaelli et AL. nel 1975 [24]. La conseguenza neurofisiologica di questo disturbo è sicuramente un aumento dell'eccitabilità neuronale e di una aumentata sensibilizzazione centrale [13,14,15,16,17]. Jo Nijs et AL. (2019) [25] include l'emicrania tra le patologie in cui il fenomeno di sensibilizzazione centrale è spesso presente, verificandosi non solo nell'emicrania cronica (cioè con più di 15 eventi al mese da almeno 3 mesi) [5], ma anche nei soggetti affetti da episodi meno frequenti.

Uno dei limiti di questa revisione è stato quello di non aver trovato, tramite la stringa di ricerca utilizzata, studi che analizzassero l'implicazione clinica di questo circuito emozionale all'interno dell'attacco emicranico. Possiamo, però, per quanto detto precedentemente, assimilare l'emicrania ad un disturbo di dolore cronico con associato fenomeno di sensibilizzazione centrale, come può

essere il chronic low back pain [26]. La gestione ottimale di questo disturbo prevede una gestione multidimensionale [27], nella quale il fisioterapista dopo un'attenta valutazione, seguendo i principi del modello bio-psico-sociale, può anche indirizzare il paziente verso altre figure professionali. La gestione prevede la modifica dello stile di vita, partendo da interventi rivolti a proporre un regime alimentare migliore, un incremento dell'attività fisica tramite esercizi aerobici, graded activity o graded exposure, una diminuzione dello stress fino alla gestione dei disturbi del sonno [27,28]. Infatti, nei pazienti emicranici sono spesso presenti dei disturbi della qualità del sonno [29]. Dato che l'amigdala svolge un ruolo fondamentale nella modulazione del sonno durante la fase REM [30], l'aumentata attività cerebrale del corpo amigdaloideo di sinistra potrebbe portare alla genesi dell'emicrania cronica, partendo da quella episodica: esso, infatti, sembra non svolgere un ruolo determinante negli attacchi emicranici singoli [15].

CONCLUSIONI

Gli obiettivi di questa revisione erano principalmente due: indagare la relazione tra emicrania e sistema limbico e capire se il fisioterapista potesse avere un ruolo nell'aspetto "emozionale" del disturbo.

Abbiamo visto come il sistema limbico sia l'elemento centrale della fisiopatologia dell'emicrania e di come l'amigdala rappresenti il nucleo che gioca più degli altri un ruolo determinante. A nostro parere, sarebbe interessante capire se il volume o l'alterata attività cerebrale dell'amigdala possano rappresentare dei fattori predittivi per la prognosi del disturbo, avendo così anche più un risvolto clinico. Inoltre, future ricerche potrebbero concentrarsi sull'indagare se questo rapporto con il sistema limbico sia proprio dell'emicrania o se, invece, ci siano delle somiglianze con altri tipi di cefalea.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo della revisione, non abbiamo trovato studi che possano indirizzare il clinico verso una determinata scelta terapeutica. Quello che possiamo dedurre è che essendo un disturbo che ha delle peculiarità simili a quello che avviene nel chronic low back pain (risposta maladattiva a degli stressor), la gestione del paziente emicranico deve tener presente della multidimensionalità e della complessità del sintomo dolore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Raja, Srinivasa N et al. "The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises." *Pain* vol. 161,9 (2020): 1976-1982.
- 2) Lantéri-Minet, Michel, et al. "Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management." *Pain* 118.3 (2005): 319-326.
- 3) Akerman, Simon, Marcela Romero-Reyes, and Philip R. Holland. "Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics." *Pharmacology & therapeutics* 172 (2017): 151-170.
- 4) Levin, Morris. "The international classification of headache disorders, (ICHD III)—changes and challenges." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 53.8 (2013): 1383-1395.
- 5) Levy, Dan, Andrew M. Strassman, and Rami Burstein. "A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 49.6 (2009): 953-957.
- 6) Goadsby, Peter J. "Pathophysiology of migraine." *Annals of Indian Academy of Neurology* 15.Suppl 1 (2012): S15.
- 7) Nosedá, Rodrigo, and Rami Burstein. "Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain." *PAIN*® 154 (2013): S44-S53.
- 8) Maizels, Morris, Sheena Aurora, and Mary Heinricher. "Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 52.10 (2012): 1553-1565.
- 9) Price, Joseph L., and Wayne C. Drevets. "Neurocircuitry of mood disorders." *Neuropsychopharmacology* 35.1 (2010): 192-216.
- 10) Peyron, Roland, Bernard Laurent, and Luis Garcia-Larrea. "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 30.5 (2000): 263-288.
- 11) Phan, K. Luan, et al. "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." *Neuroimage* 16.2 (2002): 331-348.
- 12) Duerden, Emma G., and Marie-Claire Albanese. "Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data." *Human brain mapping* 34.1 (2013): 109-149.

- 13) Hadjikhani, Nouchine, et al. "The missing link: enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine." *Cephalalgia* 33.15 (2013): 1264-1268.
- 14) Wilcox, Sophie L., et al. "Increased functional activation of limbic brain regions during negative emotional processing in migraine." *Frontiers in human neuroscience* 10 (2016): 366.
- 15) Chen, Zhiye, et al. "Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis." *The journal of headache and pain* 18.1 (2017): 1-8.
- 16) Wei, Heng-Le, et al. "Impaired functional connectivity of limbic system in migraine without aura." *Brain imaging and behavior* (2019): 1-10.
- 17) Jassar, Hassan, et al. "Impact of chronic migraine attacks and their severity on the endogenous μ -opioid neurotransmission in the limbic system." *NeuroImage: Clinical* 23 (2019): 101905.
- 18) Olesen, Jes, and T. J. Steiner. "The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II)." (2004): 808-811.
- 19) Sanderson, Simon, Iain D. Tatt, and Julian Higgins. "Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography." *International journal of epidemiology* 36.3 (2007): 666-676.
- 20) Carrasquillo, Yarimar, and Robert W. Gereau. "Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception." *Journal of Neuroscience* 27.7 (2007): 1543-1551.
- 21) Lanteaume, Laura, et al. "Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala." *Cerebral cortex* 17.6 (2007): 1307-1313.
- 22) Rocca, Maria A., et al. "Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study." *Stroke* 37.7 (2006): 1765-1770.
- 23) Maleki, Nasim, et al. "Common hippocampal structural and functional changes in migraine." *Brain Structure and Function* 218.4 (2013): 903-912.
- 24) Raffaelli Jr, Edgard, and Antonio Douglas Menon. "Migraine and the limbic system." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 15.1 (1975): 69-78.
- 25) Nijs, Jo, et al. "Central sensitisation: another label or useful diagnosis?." *Drug and therapeutics bulletin* 57.4 (2019): 60-63.
- 26) Hashmi, Javeria A., et al. "Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits." *Brain* 136.9 (2013): 2751-2768.
- 27) Qaseem, Amir, et al. "Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians." *Annals of internal medicine* 166.7 (2017): 514-530.

- 28) Berry, Robyn, et al. "A brief cognitive–behavioral intervention for sleep in individuals with chronic noncancer pain: A randomized controlled trial." *Rehabilitation psychology* 60.2 (2015): 193.
- 29) Ødegård, Siv Steinsmo, et al. "Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study." *The journal of headache and pain* 11.3 (2010): 197-206.
- 30) Siegel, Jerome M. "The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep." *Nature neuroscience* 9.6 (2006): 721-722.