

ABSTRACT

Background: L'emicrania ha un alto impatto sanitario, economico e sociale a livello mondiale; rappresenta uno dei disturbi neurologici più prevalenti, così come una tra le maggiori cause di disabilità, classificandosi terza nel 2015 tra le donne e gli uomini sotto i 50 anni.

Il trattamento di prima scelta è quello farmacologico, sia per gestire e interrompere gli attacchi di cefalea, che in termini di terapia preventiva con lo scopo di ridurre la frequenza e la gravità degli episodi. I farmaci si sono dimostrati efficaci ma al contempo presentano importanti costi e numerosi effetti collaterali, perciò non sempre incontrano una buona aderenza al trattamento da parte dei pazienti, i quali decidono di interrompere o non seguire in modo preciso le indicazioni ricevute dal medico. Per questo motivo, negli ultimi decenni si è cercato di trovare delle terapie efficaci alternative ai farmaci, determinando così una crescita d'interesse del mondo scientifico verso l'esercizio, in particolare quello aerobico, come terapia preventiva degli attacchi emicranici.

L'esercizio aerobico sta infatti acquisendo un consenso crescente nella gestione del paziente emicranico. Molti lavori ne hanno evidenziato i benefici dal punto di vista clinico soprattutto in termini di riduzione della frequenza, intensità e durata degli attacchi. Questi miglioramenti clinici hanno presumibilmente alla base dei benefici biologici e psicologici indotti dall'esercizio. Questi effetti sono emersi dalla presente revisione della letteratura.

Obiettivo: Lo scopo della presente revisione è quello di analizzare i trial clinici randomizzati che indagano gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico svolto dalle persone che soffrono di emicrania.

Quest'analisi ha il ruolo di comprendere i substrati biologici e psicologici che sottostanno ai miglioramenti clinici imputabili all'esercizio. Ciò potrebbe rappresentare un importante passo per migliorare ulteriormente la gestione dell'emicrania.

Materiali e metodi: questo studio rappresenta una revisione narrativa. La ricerca è stata condotta sulla banca dati PubMed. Sono stati inclusi trial clinici randomizzati, indipendentemente dall'anno di pubblicazione, riguardanti gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico nelle persone che soffrono di emicrania. Sono stati considerati soggetti di qualsiasi età, affetti da emicrania episodica o cronica, con o senza aura. Sono stati esclusi studi con disegno di studio diverso da RCT, studi con abstract o full text non disponibili, studi in lingua diversa dall'inglese e dall'italiano. Per la valutazione della qualità metodologica degli studi e il rischio di bias è stata utilizzata la Pedro Scale.

Risultati: la ricerca ha prodotto 623 records totali. Tramite un processo di screening sono stati eliminati studi duplicati e studi con titolo e abstract non pertinente alla review question. Degli articoli rimanenti è stato letto il full text. E' stato così possibile individuare 8 studi adeguati ai criteri di inclusione/esclusione previsti.

Conclusioni: questa revisione mette in luce alcuni possibili effetti biologici e psicologici indotti dall'esercizio aerobico. Per quanto riguarda gli outcome biologici, nei gruppi di esercizio si è osservato: aumento della soglia aerobica del lattato, miglioramento del volume di massimo consumo di ossigeno (VO2 max), diminuzione del peso corporeo (BMI) e della percentuale di grasso corporeo, riduzione della concentrazione ematica dell'interleuchina IL-12p70 e del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), mentre non sono emerse

differenze significative tra i livelli di polipeptide attivante la adenilato-ciclastasi (PACAP) e sostanza P (SP).

Per gli outcome psicologici invece sono emersi: riduzione della depressione, dell'ansia, miglioramento della disabilità e della qualità di vita percepita.

E' possibile interpretare questi fattori come ipotesi preliminari; sono necessari ulteriori studi con campioni più ampi per replicare i risultati e poter generalizzare queste conclusioni.

INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	5
1.1	Cefalee e classificazione.....	5
1.2	Emicrania.....	5
1.3	Emicrania senza aura.....	6
1.4	Emicrania con aura.....	6
1.5	Aspetti epidemiologici.....	7
1.6	Fisiopatologia.....	8
1.7	Emicrania e rischio cardiovascolare	10
1.8	Aspetti psicologici e disabilità correlata.....	11
1.9	Esercizio fisico nell'emicrania	12
1.10	Esercizio aerobico.....	13
1.11	Obiettivo dello studio.....	14
2.	MATERIALI E METODI.....	15
2.1	Disegno di studio	15
2.2	Quesito clinico	15
2.3	Tipologia di outcome	15
2.4	Strategia di ricerca	15
2.5	Modello PICO e parole chiave utilizzate	16
2.6	Selezione degli articoli.....	18
2.7	Criteri di eleggibilità.....	18
2.8	Estrazione dei dati.....	19
2.9	Analisi e sintesi dei dati	19
2.10	Valutazione della qualità metodologica e rischio di bias.....	19
3.	RISULTATI.....	20
3.1	Processo di selezione degli articoli.....	20
3.2	Tabella sinottica dei risultati	23
3.3	Analisi dei dati	29
3.4	Valutazione critica degli studi inclusi	33
3.5	Sintesi dei dati	39
4.	DISCUSSIONE.....	42
4.1	Effetti biologici.....	42
4.2	Effetti psicologici.....	44
4.3	Confronto tra esercizio aerobico, altri interventi e approccio farmacologico.....	44
4.4	Confronto tra diverse intensità di esercizio.....	49
4.5	Confronto tra esercizio e inattività	52
4.6	Punti di forza e debolezza della revisione.....	54
5.	CONCLUSIONI	56
	BIBLIOGRAFIA	58

1. INTRODUZIONE

1.1 Cefalee e classificazione

“Cefalea” è un termine generico e comprende qualunque tipo di dolore riferito al capo, ovvero qualsiasi dolore localizzato a partire dalla zona cervicale superiore cranialmente può essere classificato come cefalea.¹

La principale e più importante distinzione di inquadramento, è tra cefalea primaria e secondaria:

- cefalee primarie: sono un gruppo di cefalee, diverse tra loro, accomunate dal fatto che non hanno una causa patologica cerebrale o generale. Dipendono dalla complessa combinazione di fattori genetici o ambientali, non è riscontrabile una singola causa della sintomatologia dolorosa (non è possibile ragionare in termini di dolore derivante da un’alterazione strutturale). Rappresentano il 90% tra tutte le possibili cefalee, quindi la maggior parte.
- cefalee secondarie: sono il restante 10% in cui sono presenti delle cause scatenanti, cerebrali o generali. Un esempio comune di causa extra-cerebrale è il mal di testa da febbre alta, ovvero una cefalea secondaria da causa sistemica. Tra queste sono presenti anche le cefalee da cause gravi potenzialmente fatali.¹

La più recente e completa classificazione delle cefalee è la III edizione dell’*International Headache Society (IHS)* ² sviluppata nel 2018.

In quest’ultima le cefalee primarie si dividono in 4 gruppi:

- emicrania
- cefalea tensiva
- cefalee autonome trigeminali (di cui la più frequente è la cefalea a grappolo)
- altre cefalee primarie (più rare)

La seconda parte della classificazione dell’IHS è dedicata alle cefalee secondarie (gruppi 5-12). Queste non verranno approfondite perchè esulano dagli scopi della tesi, presentano una grande variabilità eziologica. Come specificato prima sono poche percentualmente.

1.2 Emicrania

L’emicrania è un comune disturbo cefalgico primario disabilitante. Molti studi epidemiologici hanno documentato la sua elevata prevalenza e l’impatto socio-economico e personale della malattia. Nel Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010), è stata classificata come la terza malattia più diffusa al mondo. Nel GBD 2015, è stata classificata come terza causa di disabilità a livello mondiale sia negli uomini che nelle donne al di sotto dei 50 anni.³

L'emicrania si classifica in due tipi principali:

- l'emicrania senza aura è una sindrome clinica caratterizzata da cefalea con caratteristiche specifiche e sintomi associati;
- l'emicrania con aura è caratterizzata principalmente dai sintomi neurologici focali transitori che solitamente precedono o talvolta accompagnano la cefalea. Alcuni pazienti sperimentano anche una fase prodromica, che si verifica ore o giorni prima della cefalea, e/o una fase postdromica dopo la risoluzione della cefalea. I sintomi prodromici e postdromici includono iperattività, ipoattività, depressione, desiderio di cibi particolari, ripetuti sbadigli, affaticamento e rigidità e/o dolore del collo.

Per quanto riguarda l'andamento temporale della patologia si definisce:

- emicrania cronica: cefalea che si manifesta per 15 o più giorni/mese per più di tre mesi, che, in almeno 8 giorni/mese, presenta le caratteristiche dell'emicrania.
- emicrania episodica: emicrania con una frequenza degli attacchi minori, con remissione dai sintomi ben distinguibile tra gli attacchi.⁴

1.3 Emicrania senza aura

Disturbo cefalgico ricorrente che si manifesta in attacchi della durata di 4-72 ore. Le caratteristiche tipiche della cefalea sono la localizzazione unilaterale, la qualità pulsante, l'intensità moderata o severa, l'aggravamento in seguito ad attività fisica routinaria e l'associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia.

Per la diagnosi si utilizzano i seguenti criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - localizzazione unilaterale
 - dolore di tipo pulsante
 - dolore con intensità media o forte
 - aggravata da/che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - presenza di nausea e/o vomito
 - presenza di fotofobia e fonofobia
- E. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ²

1.4 Emicrania con aura

Attacchi ricorrenti, della durata di minuti, di sintomi del sistema nervoso centrale unilaterali completamente reversibili di tipo visivo, sensoriale o altri sintomi che di solito si sviluppano gradualmente e sono di solito seguiti da mal di testa e sintomi associati di emicrania.

Per la diagnosi si utilizzano i seguenti criteri diagnostici:

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
- B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:
 - visivi
 - sensitivi
 - parola/linguaggio
 - motori
 - del tronco encefalo
 - retinici
- C. Almeno tre delle sei seguenti caratteristiche:
 - almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti
 - due o più sintomi dell'aura si manifestano in successione
 - ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 - almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 - almeno un sintomo dell'aura è positivo
 - l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
- D. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3.²

E' da sottolineare come molti pazienti che hanno attacchi di emicrania con aura hanno anche attacchi senza aura.²

1.5 Aspetti epidemiologici

Il 15% della popolazione europea soffre di emicrania. L'emicrania ha un picco la prevalenza va dai 22 ai 55 anni ed è considerata uno dei maggiori disturbi neurologici cronici invalidanti. I pazienti con emicrania mostrano una ridotta attività e partecipazione sociale. A seconda del tipo cronico (>15 giorni/mese) o episodico (<15 giorni/mese di emicrania) di emicrania, i costi annuali diretti per paziente possono ammontare fino a 3800 euro e comportano un notevole assenteismo dal posto di lavoro correlato al mal di testa.³

Le persone che soffrono di emicrania cronica hanno un livello di invalidità importante, tant'è vero che l'International Burden of Disease (organizzazione internazionale che indica quali sono le patologie causanti maggiormente disabilità) la colloca a livello mondiale al terzo posto, mentre solo nei paesi occidentali addirittura al primo o secondo posto a seconda del paese considerato.³

1.6 Fisiopatologia

L'emicrania è un disturbo neurovascolare debilitante la cui patogenesi oggi non è ancora completamente chiarita.

Nei soggetti che si presentano con emicrania senza aura esiste una disfunzione geneticamente determinata (probabilmente derivata da un'evoluzione maladattativa di una risposta di protezione fisiologica del SNC) che fa sì che spontaneamente, per stimoli esterni o per qualunque alterazione interna che turbi l'omeostasi dell'organismo, si scateni una catena di eventi che ha il suo punto centrale nel sistema trigemino-vascolare. Si verificano:

- vasodilatazione delle arteriole intracraniche extracerebrali (arterie meninge)
- stravasamento di sostanze algogene al di fuori di tali arteriole (sostanza P, ossido nitrico, CGRP che è una sostanza estremamente studiata e che ha portato all'elaborazione di nuovi farmaci molto efficaci)
- stiramento dei rami trigeminali
- eccitazione chimica delle terminazioni nervose trigeminali da parte di sostanze algogene

Tutto ciò determina una trasmissione dell'impulso doloroso a livello corticale dopo un'importante tappa a livello del tronco encefalico (nucleo della radice discendente del trigemino) e talamico, rendendo cosciente l'esperienza del dolore.

La via nocicettiva trigeminale è una via centrale della fisiopatologia del dolore emicranico. Il tronco encefalico è una sede di elaborazione e modulazione del dolore trigeminale, fondamentale nella fisiopatologia del dolore emicranico ed anche di alcune altre forme di cefalea primaria (es. cefalea a grappolo). Infatti, oltre alle strutture centrali, quali il nucleo della radice discendente del trigemino, talamo e corteccia, a livello del tronco encefalico ci sono strutture che hanno una funzione modulante del dolore (sostanza grigia periacqueduttale, sostanza nigra, nucleo rosso, ipotalamo, locus coeruleus, midollo rostro ventrale, formazione reticolare laterale) che inibiscono il dolore e che sono ipoattive in un attacco di emicrania.

Si tratta, quindi, di una fisiopatologia molto complessa, che vede nel sistema trigemino vascolare il nucleo centrale effettore, in cui si crea lo stimolo doloroso, e a livello più centrale una serie di strutture modulanti il dolore.⁴

Quando si hanno degli attacchi di emicrania ripetuti si crea una situazione paradossale in cui le vie centrali del dolore vengono facilitate invece che inibite: si verifica un processo di sensitizzazione che va dal neurone di 1° ordine (ganglio trigeminale) al neurone di 2° ordine (nucleo della radice discendente del trigemino) e ai neuroni di 3° ordine centrali (a livello talamico). Il corrispondente clinico di tale sensitizzazione dei neuroni di 2° e 3° ordine è l'allodinia, frequente in chi soffre di emicrania. In anamnesi, infatti, i pazienti affetti da

emicrania possono riferire dolore al cuoio capelluto al tatto (trasformazione dello stimolo tattile in stimolo doloroso). Invece, la caratteristica pulsante del dolore, presente in non tutte le persone che soffrono di emicrania, è indicativa di una sensitizzazione del neurone di 1° ordine.¹

Per quanto riguarda la fisiopatologia dell'emicrania con aura, anche in questo caso alla base del dolore vi è un'attivazione del sistema trigemino vascolare.

All'inizio degli anni '80 Olesen ha fatto degli studi con PET e RMN e si è reso conto che nel momento in cui si verificava un'aura visiva emicranica, dal punto di vista metabolico nella corteccia occipitale si creava una zona di ipometabolismo/inattivazione parziale della funzione dei neuroni seguita subito dopo da un ipo-afflusso di sangue, che si espandeva ad aree corticali adiacenti a macchia d'olio. Olesen si ricordava che negli anni '40 il fisiologo portoghese Leao aveva condotto degli esperimenti in vitro su fettine di corteccia cerebrale, in cui aveva dimostrato che per qualsiasi stimolo lesivo alla corteccia si creava un'onda elettrica di ipereccitazione, rapidamente seguita da inattivazione elettrica del neurone con conseguenze metaboliche e circolatorie. Tale fenomeno era stato definito da Leao come "cortical spreading depression". Olesen, poi, ha dedotto che la cortical spreading depression fosse l'equivalente fisiopatologico dell'aura dal punto di vista clinico. Studi successivi hanno dimostrato che chi soffre di aura ha delle fluttuazioni spontanee dell'attività elettrica cerebrale a livello della corteccia occipitale. In caso quest'attività vada al di sotto di una certa soglia, o spontaneamente o in seguito di stimoli esterni, ciò innesca la cortical spreading depression e i sintomi dell'aura.⁴

Pertanto il substrato fisiopatologico dell'aura emicranica è la cortical spreading depression, che è un fenomeno elettrico neuronale che si propaga lungo la corteccia cerebrale a partire solitamente dai lobi occipitali (aura visiva). Se prosegue a livello del lobo parietale e temporale, diventa aura sensitiva e afasica. Questo fenomeno elettrico ha una velocità caratteristica, propagandosi con una velocità di 3-5 mm/min, e ciò corrisponde al fatto che dal punto di vista clinico l'aura non compare tutta e subito ma si evolve nel tempo. Inizialmente si ha un importante incremento del flusso ematico cerebrale di brevissima durata, seguito da una fase più prolungata di ipoperfusione cerebrale che si propaga parallelamente all'onda di depolarizzazione (è un fenomeno secondario).⁴

Ruolo della serotonina

Sebbene l'attivazione dei recettori della serotonina sia di nota importanza nel trattamento acuto dell'emicrania, il suo ruolo nella patogenesi non è chiaro. Alcuni autori hanno suggerito che la serotonina (rilasciata dai nuclei serotoninergici del tronco encefalico) svolge un ruolo patogenetico, forse per la sua azione diretta sulla vascolarizzazione cranica, il suo ruolo nelle vie centrali di controllo del dolore, o per le proiezioni corticali di nuclei serotoninergici del tronco encefalico. Tale ruolo è supportato dal fatto che gli antidepressivi triciclici, che bloccano la ricaptazione della serotonina, sono efficaci agenti profilattici contro l'emicrania. Al contrario, tuttavia, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono poco efficaci nella prevenzione dell'emicrania. Ci sono altre prove che un livello di serotonina basso può provocare un deficit nel sistema inibitorio del dolore discendente della serotonina, facilitando l'attivazione delle vie nocicettive trigemino-vascolari in concomitanza della cortical spreading depression.⁴

Ruolo del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)

Il peptide correlato al gene della calcitonina ha un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'emicrania. Questo è un neuropeptide di 37 aminoacidi che è espresso nei nervi dei gangli trigeminali ed è un potente vasodilatatore cerebrale e dei vasi durali. Sembra mediare la trasmissione del dolore trigemino-vascolare dai vasi intracranici al sistema nervoso centrale, così come la componente vasodilatatoria dell'infiammazione neurogenica. La stimolazione del ganglio trigeminale induce il rilascio di CGRP e l'infusione di CGRP può scatenare un attacco nei pazienti con emicrania. Un altro studio ha messo in luce un aumento dei livelli di CGRP nel sangue venoso della giugulare esterna durante gli attacchi di emicrania, così come si è visto che i livelli elevati di CGRP erano normalizzati nei pazienti con emicrania dopo la somministrazione dell'agonista del recettore della serotonina 1b/1d sumatriptan, suggerendo che i triptani possono agire per controllare almeno in parte l'emicrania bloccando il rilascio di CGRP. Questi e altri dati hanno fatto ipotizzare che il rilascio di CGRP giocasse un importante ruolo modulatore nell'emicrania.⁴

1.7 Emicrania e rischio cardiovascolare

In un recente studio prospettico di coorte su larga scala con più di 20 anni di follow-up, tra cui più di 17000 donne con diagnosi medica di emicrania, è emerso un collegamento coerente tra l'emicrania, eventi e mortalità cardiovascolare.⁵ Recenti studi hanno rivelato associazioni tra emicrania e profili di rischio avversi per patologie vascolari periferiche.⁶ I pazienti affetti da emicrania sono stati associati a disfunzione endoteliale,⁷ compromissione della funzione vascolare cerebrale e periferica, nonché un aumentato rischio di ipercoagulabilità e infiammazione.⁸

Il diametro dei vasi retinici è un valido biomarcatore microvascolare per il rischio cardiovascolare. Diametri arteriolari retinici più stretti, diametri venulari più ampi, rapporto arteriolare-venulare ridotto (AVR) sono stati associati ad un aumento del rischio di ipertensione, ictus e mortalità cardiovascolare.^{9 10}

La comunità di studio del rischio di aterosclerosi (ARIC) suggerisce che i soggetti con emicrania hanno maggior probabilità di presentare una retinopatia che indica un ruolo potenziale per lo sviluppo di disfunzione neurovascolare nella patogenesi del mal di testa. Inoltre, nei pazienti emicranici sono stati osservati minori diametri arteriolari retinici rispetto ai controlli sani. L'attività fisica e lo stato di forma fisica hanno dimostrato di influenzare il diametro dei vasi retinici con AVR che aumenta parallelamente all'attività e forma fisica, questo avviene per dilatazione arteriosa e costrizione venosa. E' noto che elevati livelli di attività fisica e fitness cardiorespiratorio riducono la mortalità in generale e malattia cardiovascolare (CVD) e, di conseguenza, l'esercizio aerobico di intensità moderata è spesso raccomandato nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari.¹¹

1.8 Aspetti psicologici e disabilità correlata

Una percentuale significativa di pazienti emicranici è costretta ad assentarsi dal lavoro a causa degli attacchi con una perdita stimata di circa 250 milioni di giornate lavorative o di scuola in Europa e negli Stati Uniti ogni anno.¹² Questo impatto è valutato utilizzando varie scale, la scala MIDAS, che valuta la perdita di produttività, e la scala HIT-6, che misura la disabilità dovuta all'emicrania. Utilizzando queste scale, uno studio francese ha mostrato che il 22% degli emicranici francesi con un'emicrania attiva, vale a dire con almeno una crisi nell'ultimo trimestre, ha avuto una perdita di produttività tra 11 e 20 giorni per trimestre.¹³

Tale impatto individuale, che si traduce in una perdita di produttività, provoca anche una perdita di qualità della vita, che si spiega certamente durante gli episodi cefalgici, ma anche tra questi ultimi, per la comparsa di comportamenti di evitamento legati all'apprensione per la comparsa di episodi di emicrania, come è stato dimostrato utilizzando scale generiche come la SF 36.¹⁴

Diversi studi di coorte mostrano una significativa associazione tra emicrania e depressione ed emicrania e ansia. Questa associazione è particolarmente forte con i disturbi bipolari (depressioni maggiori con episodi maniacali). Tuttavia, gli emicranici presentano anche un rischio da tre a cinque volte più elevato di soffrire di un disturbo panico rispetto ai non emicranici, due volte più elevato di soffrire di disturbi fobici, cinque volte più elevato di soffrire di ansia generalizzata e tre-quattro volte più elevato di soffrire di un episodio depressivo dimostrato, soprattutto gli emicranici con aura. Rispetto ai non emicranici, gli emicranici

hanno spesso un maggiore livello di tratto di personalità nevrotica e di suscettibilità a una serie di stati emotivi negativi che possono aumentare la loro vulnerabilità alla disregolazione emotiva e ai disturbi psichiatrici. Infine, chi soffre di emicrania ha un rischio due volte maggiore rispetto ai non emicranici di presentare una dipendenza dalla nicotina o un abuso di sostanze illecite. Nell'emicrania cronica con cefalea quotidiana, vi è, il più delle volte, un consumo abusivo di analgesici. Questa sottopopolazione di emicranici è particolarmente esposta ai disturbi ansioso depressivi.¹⁵

Terwindt et al. hanno riportato che l'emicrania porta ad una diminuzione della qualità di vita legata allo stato di salute. Vista l'alta prevalenza della patologia, e che molti pazienti rifiutano la terapia farmacologica preventiva, gli studi che indagano terapie non farmacologiche hanno generato un interesse considerevole. Ciò è dimostrato in letteratura, dove ci sono prove consistenti e linee guida cliniche riconosciute per il trattamento psicologico dell'emicrania, includendo interventi cognitivo-comportamentali, rilassamento e biofeedback.¹⁶

La disabilità correlata all'emicrania aumenta considerevolmente in presenza di sintomi o comorbidità psicopatologiche, specialmente i disturbi d'ansia. Sia durante gli attacchi che nei giorni liberi da cefalea, i pazienti emicranici mostrano una produzione di citochine aberrante, suggerendo come una disregolazione immunitaria possa contribuire nella patogenesi.¹⁷

1.9 Esercizio fisico nell'emicrania

L'esercizio regolare è spesso raccomandato per il trattamento dell'emicrania.

Per esercizio si intende un'attività fisica pianificata, ripetitiva, svolta con lo scopo del miglioramento o mantenimento della condizione fisica. E' noto come l'esercizio possa essere utilizzato per la gestione del dolore cronico; inoltre è stato osservato come quest'ultimo migliori l'autostima che è associata all'alleviarsi dei sintomi dell'emicrania.^{18 19}

Vi sono vari possibili effetti neurofisiologici attraverso i quali l'esercizio può determinare un miglioramento della sintomatologia nei pazienti affetti da emicrania.

Dopo l'esercizio la concentrazione nell'organismo di beta-endorfine aumenta in maniera significativa. La beta-endorfina è un oppioide endogeno prodotto dall'ipofisi e provoca analgesia legandosi ai recettori oppioidi pre e post sinaptici (recettori μ -oppioidi). Nel SNP sembra ridurre la sostanza P diminuendo così la trasmissione delle vie del dolore; mentre nel SNC agisce a livello pre-sinaptico per inibire il rilascio di acido γ -amminobutirrico (GABA); tutto ciò si traduce in un'eccessiva produzione di dopamina associata al piacere.²⁰

1.10 Esercizio aerobico

Tra le più comuni tipologie di esercizio aerobico troviamo l'allenamento continuo o intervallato.

Lo *standard endurance training* o *continuous training* (CT) in cui si svolgono attività continuative che prevedono di mantenere la frequenza cardiaca costante, in genere entro range tra la moderata e la medio-alta intensità, cioè tra circa il 60 e l'80% della frequenza cardiaca massima (FC max), o tra il 50 e il 75% del massimo consumo di ossigeno (VO2 max).

Gli esempi più utilizzati includono la camminata veloce, camminata in salita o su treadmill inclinato, jogging, corsa, pedalata su bici o cyclette ed escursionismo.

High-intensity interval training (HIIT), che consiste in periodi relativamente brevi di esercizio con intenso impegno cardiovascolare alternato a brevi periodi di recupero con esercizi a minor intensità o completo riposo. L'obiettivo dell'HIIT è ottenere un volume di allenamento complessivo elevato con un volume di esercizio totale minore.²¹

Nell'attività aerobica è possibile misurare l'intensità in maniera precisa mediante cardiofrequenzimetro e la frequenza cardiaca, o la percentuale del massimo consumo di ossigeno (% VO2max). Questi parametri, in quanto espressione del carico interno, possono riflettere esattamente l'intensità del lavoro. Per quanto riguarda la frequenza cardiaca, si può fare affidamento sui valori della formula di Cooper (220-età), o delle più complesse e precise formule di Tanaka, o di Londeree.²²

Altrimenti è possibile calcolare la frequenza cardiaca di allenamento mediante la più precisa formula di Karvonen. Una volta stabilita la percentuale allenante della frequenza cardiaca tramite formule più o meno precise, è possibile risalire all'intensità percentuale relativa.

Fatte tali premesse sulle tipologie di esercizio aerobico, quanto sulla possibilità di modularne il carico esterno ed interno, risulta fondamentale comprendere quale sia la posologia con cui prescrivere esercizio ai pazienti con emicrania.

A proposito di questo aspetto, Tarperi et al.²³ hanno evidenziato come la concentrazione sierica del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), che ha un ruolo primario nella patogenesi dell'emicrania, può aumentare significativamente fino ad un 50% dopo un esercizio aerobico di resistenza a media distanza. Tale aumento è globalmente paragonabile a quello tipicamente osservato durante gli attacchi emicranici o di cefalea a grappolo. Nello studio sono state analizzate le concentrazioni di CGRP precedenti e successive ad una mezza maratona di CGRP nel sangue di 48 atleti, di cui 22 con emicrania. I risultati hanno

sottolineato come l'aumento dei livelli di CGRP dipendesse in maniera significativa dall'intensità della corsa. Ciò può far ipotizzare che gli allenamenti ad alta intensità potrebbero essere controproducenti ed essere direttamente correlati ad episodi di emicrania.

Diversi studi hanno indagato i benefici dell'esercizio aerobico nella frequenza, intensità e durata degli attacchi emicranici, così come nello stato di salute del paziente.^{24 25}

Nonostante ciò, non sono disponibili prove scientifiche sufficienti per trarre conclusioni sugli effetti dell'esercizio aerobico nel trattamento dell'emicrania, pertanto sono necessari ulteriori studi a riguardo.

Alcuni autori hanno tuttavia riscontrato che un 22% di soggetti riporta l'esercizio come un trigger per l'emicrania, il che può spiegare perchè alcuni pazienti evitino l'esercizio. Le persone che soffrono di emicrania e altre forme di cefalea sono meno attivi fisicamente rispetto alla popolazione sana.

Ad ogni modo, un programma di esercizio basato sull'utilizzo di cyclette tre volte a settimana si è dimostrato sicuro e utile nel migliorare la capacità fisica senza peggiorare la condizione emicranica dei partecipanti.²⁶

L'esercizio aerobico si è inoltre dimostrato efficace nella regolazione del sonno, nella gestione del peso corporeo, nell'umore e nella funzione cardiovascolare migliorando la qualità di vita della persona ed eventuali comorbidità (obesità, ipertensione, apnea notturna, depressione e ansia). L'efficacia dell'esercizio potrebbe ulteriormente essere spiegata da un punto di vista psicologico e comportamentale; il paziente potrebbe infatti sviluppare una maggior self-efficacy e maggiori aspettative di benessere dall'attività fisica. Pertanto, le persone che aderiscono all'esercizio possono diventare più fiduciose e sicure nel gestire il loro problema di salute.¹⁹

1.11 Obiettivo dello studio

Lo scopo della presente revisione è quello di analizzare i trial clinici randomizzati che indagano gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico svolto dalle persone che soffrono di emicrania.

Dalle recenti evidenze scientifiche sta infatti emergendo l'efficacia dell'esercizio aerobico per il trattamento di questa patologia molto prevalente ed invalidante. Analizzare ed approfondire i substrati biologici e psicologici che vi sottostanno potrebbe risultare un ulteriore importante passo per la migliore comprensione e trattamento dell'emicrania.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno di studio

Lo studio rappresenta una revisione della letteratura di trial clinici randomizzati. La presente revisione è stata condotta utilizzando le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analyses).²⁷

2.2 Quesito clinico

Quali sono gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico nelle persone che soffrono di emicrania?

Per rispondere al quesito clinico in questione sono stati selezionati studi che indagassero gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico in soggetti con emicrania, pubblicati in lingua inglese o italiana, senza restrizioni di anno di pubblicazione.

2.3 Tipologia di outcome

Gli studi dovevano riportare tra i risultati outcome di tipo biologico o psicologico.

Tra i più rilevanti outcome biologici si intendono:

- l'effetto soppressivo di mediatori dell'infiammazione
- l'effetto neurovascolare
- la mediazione di valori ormonali dello stress come il cortisolo
- la variazione dell'indice di massa corporea e composizione corporea
- capacità cardio-respiratoria

Per outcome psicologici si intendono:

- cambiamenti comportamentali
- modifica del locus of control
- miglioramento della self-efficacy
- modifica delle aspettative, dello stato dell'umore
- miglioramento dell'ansia e della catastrofizzazione
- qualità di vita percepita
- disabilità percepita

2.4 Strategia di ricerca

La ricerca è stata effettuata sul database PubMed.

La stringa di ricerca è stata costruita utilizzando appositi entry terms opportunamente combinati con i termini Mesh mediante operatori booleani "OR" e "AND" secondo la logica del PICO (P AND I AND C AND O).

2.5 Modello PICO e parole chiave utilizzate

Le parole chiave con cui costruire la stringa di ricerca sono state identificate tramite il modello PICO: Population (pazienti affetti dalla patologia in esame), Intervention (intervento oggetto dell'indagine), Comparison/Control (intervento di confronto alternativo), Outcome (risultato o esito in esame).

Questo modello risulta il più indicato per le ricerche bibliografiche che intendono indagare un intervento terapeutico.

Facendo riferimento al quesito clinico di tale ricerca, il modello PICO è stato costruito come segue:

- P (Popolazione): soggetti con emicrania
- I (Intervento): esercizio aerobico
- C (Confronto): nessun gruppo di confronto
- O (Outcome): effetti biologici e psicologici

Non abbiamo inserito il gruppo di confronto in quanto non era appropriato nel rispondere al quesito clinico di partenza.

Abbiamo poi individuato opportuni termini per costruire una stringa di ricerca che non tralasciasse nessun possibile risultato di nostro interesse. I vari termini e relativi sinonimi sono riassunti nella tabella sottostante.

Popolazione	migraine migraine disorders (sia termine libero che Mesh) migraines emicrania status migrainosus migraine disorders headache (sia termine libero che Mesh)
Intervento	aerobic exercise aerobic exercises exercise (sia termine libero che Mesh) exercises endurance training (sia termine libero che Mesh)

	training
Confronto	-
Outcome	biological effects psychological effects biological effect psychological effect psychologic effect result effect effects consequence outcome outcomes biologic effect

Le parole chiave sono state quindi combinate con virgolette e operatore “OR” tra loro in ogni campo del PICO come riportato sotto in tabella.

Popolazione	(((((migraine) OR ("migraine disorders")) OR (migraines)) OR (hemicrania)) OR ("status migrainosus")) OR ("migraine disorders"[MeSH Terms]) OR (headache)) OR (headache[MeSH Terms])
Intervento	((((((("aerobic exercise") OR ("aerobic exercises")) OR (exercise)) OR (exercise[MeSH Terms])) OR (exercises))) OR ("endurance training"[MeSH Terms])) OR ("endurance training")) OR (training)
Confronto	-
Outcome	((((((((((("biological effects") OR ("psychological effects")) OR ("biological effect")) OR ("psychological effect")) OR ("psychologic effect")) OR (result)) OR (effect)) OR (effects)) OR (consequence)) OR (outcome)) OR (outcomes)) OR ("biologic effect"))

Gli elementi del PICO sono stati uniti con l'operatore "AND" a formare la seguente stringa di ricerca:

```
(((((((((migraine) OR ("migraine disorders")) OR (migraines)) OR (hemicrania)) OR ("status migrainosus")) OR ("migraine disorders"[MeSH Terms]) OR (headache)) OR (headache[MeSH Terms])) AND (((((((("aerobic exercise") OR ("aerobic exercises")) OR (exercise)) OR (exercise[MeSH Terms])) OR (exercises))) OR ("endurance training"[MeSH Terms]) OR ("endurance training")) OR (training))) AND (((((((((((("biological effects")) OR ("psychological effects")) OR ("biological effect")) OR ("psychological effect")) OR ("psychologic effect")) OR (result)) OR (effect)) OR (effects)) OR (consequence)) OR (outcome)) OR (outcomes) ) OR ("biologic effect"))))
```

Successivamente è stato scelto di specificare la tipologia di studi compresi nei criteri di inclusione, aggiungendo così il campo Methods: trial clinici randomizzati (RCT).

Sono stati selezionati inoltre gli studi in lingua conosciuta dai revisori: italiana ed inglese.

Sono stati quindi inseriti i seguenti filtri:

- Randomized Controlled Trial
- Lingua inglese
- Lingua italiana

La ricerca, al 22/03/2023, ha riportato 623 risultati totali, a cui è seguita la selezione degli articoli descritta di seguito.

2.6 Selezione degli articoli

Tutti i risultati della ricerca sono stati scrutinati applicando i criteri di eleggibilità riportati in seguito. Sono stati esclusi i record chiaramente ineleggibili basandosi sul titolo e l'abstract. Successivamente sono stati reperiti i full text degli studi rimasti per valutare la loro ammissibilità per l'inclusione nello studio.

2.7 Criteri di eleggibilità

Il processo di screening è stato effettuato mediante criteri di eleggibilità di inclusione ed esclusione.

La selezione degli articoli si è basata sui seguenti criteri di inclusione:

- Esclusivamente Trial Clinici Randomizzati (RCT)
- Studi pubblicati in lingua inglese o italiana.
- Studi su soggetti con diagnosi di emicrania secondo i criteri IHS o ICHD-II
- Studi che considerano gli effetti dell'esercizio aerobico

- Studi che considerano effetti biologici e psicologici

Allo stesso modo sono stati identificati i seguenti criteri di esclusione:

- Studi non RCT.
- Popolazione con cefalea non emicranica
- Studi che non indagano l'esercizio con caratteristiche proprie dell'esercizio aerobico
- Studi che non considerano gli effetti biologici e/o psicologici dell'esercizio aerobico
- Articoli senza full text

2.8 Estrazione dei dati

I dati dai singoli studi sono stati estratti dagli autori e inseriti in una tabella contenente i risultati relativi a Tipo di Studio, Disegno, Diagnosi, Campione, Intervento, Outcome e Risultati come previsto dalle linee guida PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement.

2.9 Analisi e sintesi dei dati

Tutti gli outcome di interesse degli studi sono stati inseriti nell'analisi qualitativa. Gli outcome confrontabili tra loro sono stati inseriti nell'analisi quantitativa.

2.10 Valutazione della qualità metodologica e rischio di bias

La valutazione del rischio di bias e qualità metodologica degli studi è stata effettuata mediante lo strumento Pedro Scale ²⁸, che risulta adeguato per gli RCT. La scala è stata tradotta e validata in italiano e si compone di 11 items.

Per ogni item si assegna punteggio negativo (zero) o positivo (uno). I punti degli item vengono conferiti solo quando un criterio risulta chiaramente soddisfatto. Se da una lettura del report dello studio sembra che un criterio non sia soddisfatto, non viene conferito il punto per quel criterio.

La scala è stata utilizzata per ogni articolo che ha superato le fasi dello screening.

3. RISULTATI

In questo capitolo sono riportati e analizzati i risultati ottenuti tramite la ricerca bibliografica eseguita. Gli studi che rispondono in maniera coerente al quesito clinico, superano il processo di screening e rispettano i criteri di eleggibilità, rappresentano il materiale di studio della presente revisione.

Come delineato nel capitolo dei materiali e metodi verrà fornita una valutazione della qualità degli studi tramite la Pedro Scale, una sintesi delle loro caratteristiche e un confronto generale dei dati estratti.

3.1 Processo di selezione degli articoli

La ricerca bibliografica su PubMed ha prodotto 623 records totali.

Il processo di esclusione degli articoli è avvenuto seguendo in modo consecutivo: lettura dei titoli, lettura degli abstract e lettura del full text.

Di tutti i 623 articoli è stato letto il titolo e ne sono stati esclusi 596.

Dei rimanenti 27 articoli è stato letto l'abstract, escludendone 14.

Dei rimanenti 13 articoli, è stato letto il full text, di questi sono stati esclusi 5 articoli;

I rimanenti 8 articoli sono stati usati per la presente revisione.

Gli 8 articoli ritenuti idonei, in seguito a tale processo di screening, sono stati i seguenti:

- 1) Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. (2011) "Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls."
- 2) Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA et al. (2014) "Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study."
- 3) Hanssen H, Minghetti A, Magon S et al. (2018) "Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial."

- 4) Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT et al. (2017) "Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial."
- 5) Eslami R, Parnow A, Pairo Z et al. (2021) "The effects of two different intensities of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trail."
- 6) Matin H, Taghian F, Chitsaz A. (2022) "Artificial intelligence analysis to explore synchronize exercise, cobalamin, and magnesium as new actors to therapeutic of migraine symptoms: a randomized, placebo-controlled trial."
- 7) Rahimi MD, Hassani P, Kheirkhah MT, Fadardi JS. (2023) "Effectiveness of eye movement exercise and diaphragmatic breathing with jogging in reducing migraine symptoms: A preliminary, randomized comparison trial."
- 8) Dittrich SM, Günther V, Franz G (2008) "Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients."

I vari passaggi del processo di selezione sono schematizzati in seguito nella flow chart (figura 1).

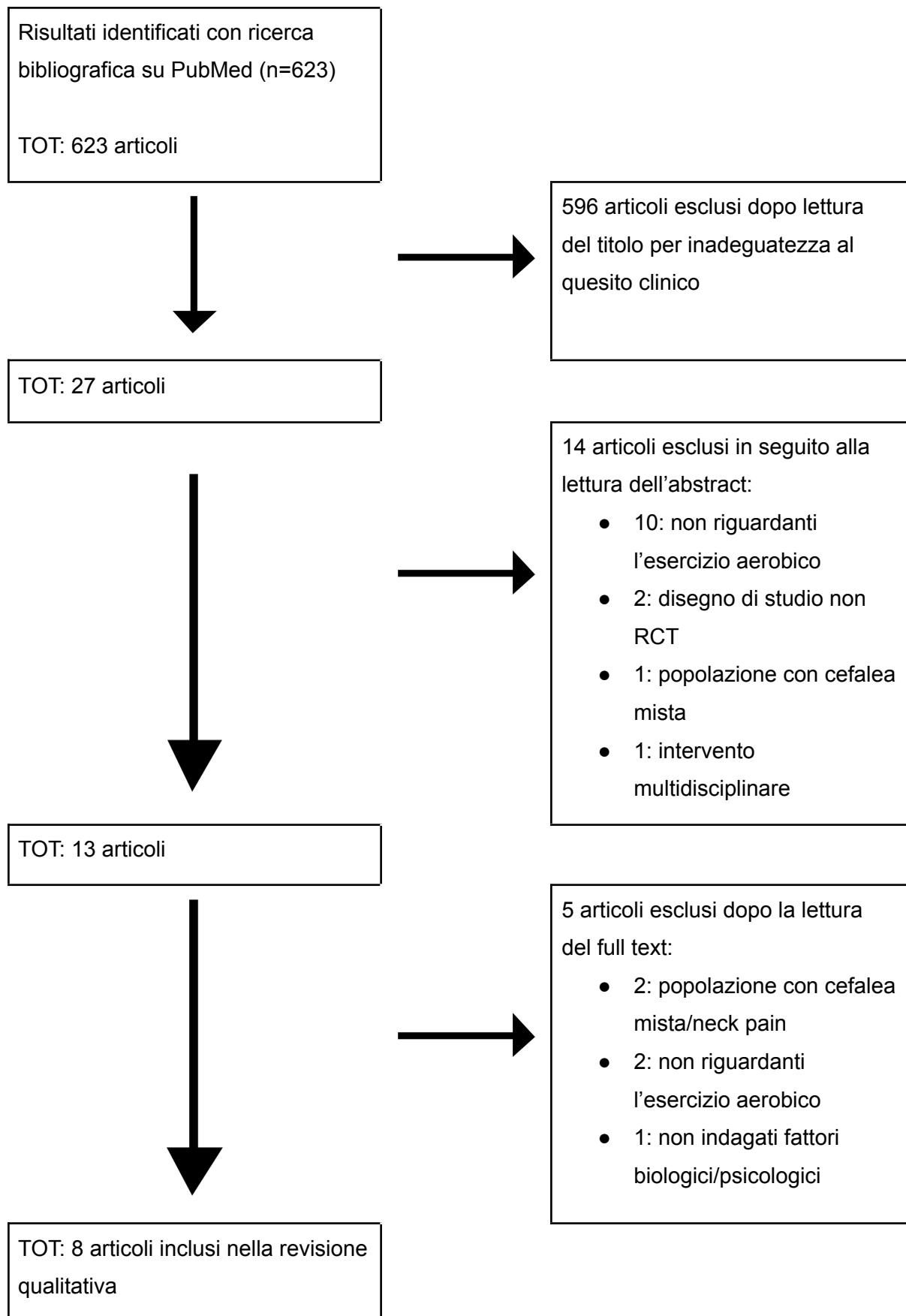


Figura 1: Flow-chart degli articoli selezionati

3.2 Tabella sinottica dei risultati

Nella seguente tabella sono riportati i dati più rilevanti degli 8 articoli selezionati per la revisione: titolo, autore, anno, partecipanti con criteri di inclusione, intervento con relative procedure, outcome analizzati e risultati emersi.

STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
"Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls." Varkey et al. 2011	91 pazienti con diagnosi di emicrania secondo i criteri ICHD-II e: -età tra 18 e 65 anni -con 2-8 attacchi al mese di emicrania con/senza aura -con storia di emicrania da almeno un anno con esordio prima dei 50 anni -che non facessero attività fisica regolare (almeno una volta a settimana) -che non praticassero già pratiche regolari di rilassamento Tra i partecipanti 44 avevano emicrania senza aura, 7 con aura e 40 avevano entrambe le diagnosi, 1 paziente aveva emicrania cronica. I 91 partecipanti sono stati divisi in 3 gruppi di trattamento: ● rilassamento (n=30) età 41.5 ± 11.4 genere (%) f:m: 93:7 anni dall'esordio: 22.2 ± 11.8 frequenza (giorni/mese): 7.6 ± 3.8 drop-out: 4 ● esercizio (n=30) età 47.0 ± 10.8 genere (%) f:m: 83:17 anni dall'esordio: 28.8 ± 11.0 frequenza (giorni/mese): 7.0 ± 3.8 drop-out: 5	Rilassamento (n=30): una seduta a settimana con il fisioterapista con programma di rilassamento descritto da Larsson and Andrasik basato su comuni tecniche di rilassamento, la respirazione e tecniche di gestione dello stress e include una serie di 6 esercizi progressivi di rilassamento. Tra le sessioni i pazienti svolgevano a casa quotidianamente gli esercizi appresi con l'ausilio di un CD. Esercizio (n=30): con la supervisione del fisioterapista 3 volte a settimana per 40 minuti svolgevano attività di cyclette indoor. La seduta prevedeva: 15 minuti di riscaldamento (RPE 11-13), 20 minuti di lavoro più intenso (RPE 14-16) e 5 minuti finali di defaticamento (RPE 11-13). Se assenti, potevano svolgere a casa o in palestra un qualsiasi allenamento aerobico continuo, mantenendo gli stessi parametri di tempo e intensità. Topimarato: il neurologo prescriveva topimarato iniziando con una dose minima e aumentandola di 25 mg/giorno ogni settimana fino a raggiungere la massima dose tollerata con un massimo di 200 mg/giorno. I pazienti dovevano assumere per almeno 2 mesi la terapia e poi svolgere almeno una visita di controllo.	Primary Outcome: -Frequenza degli attacchi emicranici -Intensità media degli attacchi (VAS) -Uso di farmaci analgesici Valutati con diario delle cefalee Secondary Outcome: -Qualità di vita: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) -VO2max e FC tramite Astrand 's submaximal bicycle test Gli outcome sono stati valutati al basale e alla fine delle 12 settimane, con follow up a 3 e 6 mesi dalla fine del trattamento.	Nei parametri valutati all'ultimo mese di trattamento si ha una riduzione significativa della frequenza degli attacchi rispetto alla baseline in tutti e 3 i gruppi di trattamento (p<0.05) senza differenze significative tra i gruppi (p>0.05). La riduzione dell'intensità del dolore è stata maggiore a 3 mesi nel gruppo farmacologico (p<0.05). Nel gruppo di esercizio è migliorato il VO2max (p=0.008). Non sono emerse altre differenze nelle altre misure di outcome tra i gruppi nei vari momenti di valutazione. Nel gruppo farmacologico si sono osservati eventi avversi minori in 8 partecipanti (33%), mentre non ci sono stati eventi avversi negli altri gruppi.

	● topimarato (n=31) età 44.4 ± 9.2 genere (%) f:m: 94:6 anni dall'esordio: 25.1 ± 11.4 frequenza (giorni/mese): 7.5 ± 3.9 drop-out: 10			
"Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study" Santos-Santiago et al. 2014	60 pazienti con diagnosi di emicrania cronica secondo i criteri IHS e che non praticavano esercizi da almeno 3 mesi sono stati divisi in: ● Gruppo Amitriptilina (n=30) -Età: 35±8 -Genere (%) f:m: 88:12 -Esordio dell'emicrania (anni): 17±10 -Drop out: 4 (x non uso corretto del farmaco o effetti avversi come sonnolenza). ● Gruppo Amitriptilina + esercizio aerobico (n=30) -Età: 31±9 -Genere (%) f:m: 79:21 -Esordio dell'emicrania (anni): 13±11 -Drop out: 6 (x non aderenza al trattamento)	Nella valutazione neurologica, i pazienti con uso eccessivo di farmaci sono stati istruiti a eseguire un washout di tutti i farmaci analgesici e una terapia abortiva con naprossene sodico 550 mg massimo due volte a settimana. L'amitriptilina veniva assunta da entrambi i gruppi (25mg/die). Il gruppo amitriptilina + esercizi ha svolto un programma di camminata veloce di 40 min all'aperto 3v/sett. per 12 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto istruzioni scritte e hanno svolto una sessione di formazione con un fisioterapista.	-Frequenza cefalea (g/mese) -Intensità Valutati con diario delle cefalee -Uso di farmaci analgesici -Indice di massa corporea - Beck Depression Inventory -Beck Anxiety Inventory Gli outcome sono stati valutati al basale e alla fine del 3° mese.	Nei parametri valutati è stata osservata tra i due gruppi una differenza significativa nella diminuzione della frequenza della cefalea (p=0,001), della durata degli attacchi di cefalea (p=0,001) dell'intensità moderata (p=0,048), dell'indice di massa corporea (p=0,006), del Beck Depression Inventory (p=0,001) e del punteggio Beck Anxiety Inventory (p=0,001). Tale diminuzione è risultata significativamente maggiore nel gruppo che ha svolto il trattamento con amitriptilina ed esercizio aerobico.
"Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial" Belitardo-Oliveira et al. 2017	20 donne di età tra 20-50 anni con diagnosi di emicrania secondo i criteri IHS. I pz non hanno mai assunto farmaci per la profilassi della cefalea ed erano fisicamente inattivi (<1v/sett. negli ultimi 12 mesi). I pz sono stati divisi in: ● Gruppo allenamento (n=10)	-Gruppo allenamento (n=10): 30 min di camminata su tapis roulant (+5min di riscaldamento e di defaticamento) eseguiti 3 v/sett. eseguite ad un'intensità corrispondente alla soglia ventilatoria. L'intervento è durato 12 settimane. -Gruppo inattivo (n=10)	Primary Outcome: -Frequenza Secondary Outcome: -Concentrazioni plasmatiche di citochine(TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, e IL-12p70) -General Anxiety Disorders scale (GAD-7)	Nel gruppo inattivo non si è riscontrato alcun cambiamento nel numero di giorni di emicrania (p = 0,8); mentre nel gruppo di allenamento si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa nella frequenza della cefalea (-3,8; p = 0,001).

	-Età: 34.1 -Anni con MH: 16.6 -Frequenza (g/mese): 8.5 -GAD-7 score: 7.8 Gruppo inattivo (n=10) -Età: 33.3 -Anni con MH: 16.4 -Frequenza (g/mese): 7.6		Entrambi gli outcome sono stati valutati al basale ed entro una settimana dal post intervento di 12 settimane.	Anche per la concentrazione di IL-12p70 è diminuita significativamente nel gruppo di allenamento (-1.6 [-3.5 to 0.2]; p = 0.036;) mentre nessuna differenza nel gruppo inattivo (-0.4 [-1.0 to 0.2]; p = 0.18) I punteggi GAD-7 si sono ridotti in maniera significativa nel gruppo che ha svolto esercizi (-3,4; p=0,034), non nel gruppo inattivo (-2,4; p=0,3).
“Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial” Hanssen et al. 2018	Sono stati selezionati 45 pazienti con diagnosi di emicrania episodica senza aura in accordo con i criteri IHS. I partecipanti sono stati assegnati a tre gruppi da 15 partecipanti ciascuno: - Gruppo di allenamento ad intervalli ad alta intensità (HIT). -gender (m/f)= 3/10 -età 36.2 -MIDAS score: 21.4 -Drop out: 2 - Gruppo di allenamento aerobico continuo moderato (MCT) -gender (m/f)= 2/9 -età 37.0 -MIDAS score 24.0 -Drop out: 4 - Gruppo di controllo (CON) -gender (m/f)= 2/10 -età 37.3 -MIDAS score 16.3 -Drop out: 3	Gruppo HIT e MCT hanno svolto un programma di corsa su tapis roulant con riscaldamento di 400 m, due esercizi di corsa a skip, parte centrale dell'allenamento, seguita da defaticamento per 400 m ed esercizi di stretching. -Gruppo MCT ha eseguito il programma con FC del 70% della FC max per 45 min. -Gruppo HIT ha eseguito il programma di 45 min a sessione: di cui 4 minuti al 90-95% della FCmax, seguito da periodo di recupero attivo di 3 min al 70% della FC max. In entrambi i gruppi in totale sono state effettuate 24 sessioni di allenamento in un periodo di 12 settimane.	Primary Outcome: -Frequenza emicrania (diario delle cefalee che è stato compilato dalle 4 settimane prima dell'intervento e durante quest'ultimo). Secondary outcome: -Analisi statica dei vasi retinici (analizzatore dei vasi retinici SVA-T) -Massima prova da sforzo condotta su un tapis roulant per determinare soglia anaerobica individuale del lattato (attraverso prelievi di sangue capillare prima del test, nelle pause tra ogni passaggio e una finale), FC max e il VO2 max.	Non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi per la frequenza dell'emicrania (P=0.12), tuttavia si è verificata una riduzione più pronunciata nel gruppo HIT. Il rapporto tra diametro arteriolare-venulare (AVR) ha mostrato un incremento maggiore a favore del gruppo HIT rispetto al gruppo MCT (P=0.07). Nell'analisi di interferenza basata sulla magnitudo, il gruppo HIT era vantaggioso per il 99% per il miglioramento della soglia del lattato rispetto al gruppo MCT, mentre MCT vs CON rappresentava il 78% di effetti benefici. I valori di VO2 max hanno rivelato probabili effetti benefici a favore di HIT rispetto a CON (91%) e MCT (78%).
“The effects of two different intensities	45 pazienti donne con emicrania che non	In tutti i gruppi di trattamento o controllo le pazienti hanno	Primary Outcome: -Frequenza degli	Riduzione di frequenza e durata nei gruppi di

of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trail.” Eslami et al. 2021	avessero svolto attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi sono stati assegnate a 3 gruppi: • allenamento ad alta intensità intervallato (HIGH T) (n=15) Drop-out: 2 età: 25.16±6.08 VAS: 5.79±1.58 frequenza degli attacchi (gg/mese): 8.08±2.99 • allenamento aerobico a moderata intensità (MOD T) (n=15) Drop-out: 4 età: 38.41±6.20 VAS: 7.38±1.06 frequenza degli attacchi (gg/mese): 7.54±3.11 • gruppo di controllo a cui è stato richiesto di mantenere il proprio abituale stato di attività fisica (CON) e gli sono state fornite raccomandazioni generali sull'attività fisica (n=15) Drop-out: 3 età: 32.44±5.74 VAS: 5.75±2.14 frequenza degli attacchi (gg/mese): 8.66±3.00	seguito una terapia farmacologica prescritta dal neurologo alla valutazione iniziale. Le pazienti nei gruppi di esercizio svolgevano un programma di 8 settimane con 3 allenamenti/sett. con durata 30-60 minuti a sessione includendo riscaldamento (10 min), parte centrale (dipendente dalla settimana del programma) e defaticamento (10 min). Il programma diventava di settimana in settimana più pesante. HIGH T: le pazienti eseguivano il lavoro aerobico con intensità 15–17 sulla scala di Borg, 65–95% FC Max, equivalente al 55–90% VO2max) MCT: le pazienti eseguivano il lavoro aerobico con intensità 13–15 sulla scala di Borg, 60–80% FC Max, equivalente al 45–70% VO2max)	attacchi emicranici -Intensità media degli attacchi (VAS) -Durata degli attacchi Valutati con diario delle cefalee -BMI -Composizione corporea (massa grassa, massa magra..) -VO2 max -livelli plasmatici di PACAP (Adenylate-cyclase activating polypeptide) e sostanza P (SP)	esercizio aerobico con maggior effetto nel gruppo MOD T rispetto all'HIGH T. Riduzione dell'intensità nei gruppi di esercizio aerobico senza differenze tra HIGH e MOD. Si riscontra una diminuzione significativa del peso corporeo solo in chi aveva svolto l'esercizio aerobico MOD, mentre sia chi aveva svolto MOD che HIGH presentava una riduzione della percentuale di grasso corporeo. La VO2 max era aumentata nei gruppi di esercizio rispetto ai controlli ma senza differenze significative tra HIGH e MOD. Non sono emerse differenze statisticamente significative in nessun gruppo di trattamento e controllo per i valori di PACAP e SP.
“Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients.” Dittrich et al. 2008	30 pazienti donne con emicrania con/senza aura secondo i criteri ICHD-I. • Gruppo di esercizio: -età: 33.7 ± 12.5; • Gruppo di controllo: -età: 32.1 ± 12.1; No differenze tra i due gruppi per fattori trigger	Entrambi i gruppi hanno ricevuto cure mediche standard. Esercizio aerobico (n=15): per 6 settimane con frequenza 2 v/sett. allenamento di 60 min: -primi 45 min con musica: 5 min riscaldamento, 15-25 min di esercizi aerobici e di coordinazione, 10-20 min di esercizi di forza e 5 min di stretching -ultimi 15 minuti di	Questionari psicologici che misurano: -le dimensioni affettive e sensazioni relative al dolore (Schmerzempfindungs-Skala - SES) -la percezione del corpo (Fragebogen zum Körperbild - FKB-20) -depressione (Beck-Depressions-I	Riduzione dell'intensità dell'emicrania (VAS) nel gruppo di esercizio. Tendenza alla riduzione della depressione (BDI) nel gruppo di esercizio lievemente sotto il livello di significatività (p=0,061) Non differenze tra gli altri parametri psicologici tra gruppo e

	per gli attacchi emicranici.	rilassamento muscolare progressivo Gruppo di controllo (n=15): le pazienti del gruppo venivano esclusivamente informate dei potenziali effetti dell'attività fisica.	nventar - BDI) -qualità di vita (Profil der Lebensqualita't chronisch Kranker - PLC). -Frequenza degli attacchi emicranici -Intensità media degli attacchi (VAS) -Durata degli attacchi Valutati con diario delle cefalee	controllo.
"Effectiveness of eye movement exercise and diaphragmatic breathing with jogging in reducing migraine symptoms: A preliminary, randomized comparison trial." Rahimi et al. 2023	63 pazienti con emicrania con/senza aura secondo i criteri ICHD-III con età tra i 18 e i 50 anni, con storia di emicrania da almeno un anno e tra 1 e 14 attacchi/mese. I partecipanti non potevano assumere terapie farmacologiche profilattiche per i 3 mesi precedenti all'inizio dello studio. Potevano assumere farmaci solo per crisi intollerabili. I partecipanti sono stati randomizzati in 3 gruppi: • esercizi oculomotori + jogging -età: 31.15 ± 6.40 -anni dall'esordio: 5.00 ± 3.06 -con aura: 8 -senza aura: 12 • respirazione diaframmatica + jogging -età: 31.61 ± 4.87 -anni dall'esordio: 4.39 ± 2.63 -con aura: 3 -senza aura: 15 • terapia abituale (controlli) -età: 30.73 ± 5.88 -anni dall'esordio: 4.93 ± 3.36	Entrambi i gruppi di intervento svolgevano attività di jogging quotidiana per un percorso di 3.2 km e circa 25 minuti, con una ritmo respiratorio da seguire con due inspirazioni nasali, una pausa e due espirazioni orali. Esercizi oculomotori + jogging (n=22): 5 minuti di esercizi oculomotori 2 v/gg al mattino 30 min prima di colazione e la sera 30 min prima di andare a letto. Gli esercizi, svolti in posizione seduta, consistevano al mattino in movimenti oculari di inseguimento del proprio indice che si muoveva sia orizzontalmente che verticalmente rispettivamente 30 volte, alla sera il bersaglio dell'indice rimaneva fermo e si muoveva il capo sia orizzontalmente che verticalmente, mantenendo lo sguardo sulla punta dell'indice. Respirazione diaframmatica + jogging (n=19): 3 volte al giorno (ore 7, 14, 21 circa) per 5 min a sessione i pazienti effettuavano, in posizione seduta con il tronco eretto, una respirazione diaframmatica. Prima inspiravano dal naso profondamente, poi facevano un'apnea teleinspiratoria, a cui seguiva una lunga	Primary outcome: -Frequenza degli attacchi emicranici -Intensità media degli attacchi (VAS) -Durata degli attacchi Secondary outcome raccolti mediante questionari: -ciclo mestruale -utilizzo di analgesici -quantità e qualità del sonno -idratazione -intolleranza agli sforzi fisici Valutati alla baseline, a fine trattamento (12 settimane) e a 12 mesi.	Si osserva una diminuzione significativa della frequenza ($p= 0.0001$), durata ($p = 0.003$), and intensità ($p = 0.007$) degli attacchi emicranici nei gruppi di intervento al post-trattamento e al follow-up. In entrambi i gruppi di intervento (es. oculomotori + jogging e respirazione diaframmatica + jogging) è diminuito il numero di attacchi legati al ciclo mestruale; i due interventi hanno inoltre diminuito significativamente l'utilizzo di analgesici, il sonno è stato riportato più ristoratore e di migliore qualità, inoltre è migliorata l'idratazione dei partecipanti.

	-con aura: 6 -senza aura: 9	espirazione dalla bocca. Ai pazienti era chiesto di concentrarsi sul respiro. Terapia abituale (n=22): i partecipanti venivano sottoposti alla terapia farmacologica profilattica standard prescritta dal medico		
“Artificial intelligence analysis to explore synchronize exercise, cobalamin, and magnesium as new actors to therapeutic of migraine symptoms: a randomized, placebo-controlled trial.” Matin et al. 2022	60 donne con diagnosi di emicrania secondo i criteri ICHD-II, con almeno 2 episodi emicranici o emicrania cronica, di età tra 20 e 50 anni, che non svolgessero attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi e non avessero utilizzato integratori alimentari negli ultimi 3 mesi. I partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi, ciascuno da 15 pazienti: • HIIT -età: 40±6.66 -età di insorgenza emicrania: 27.38±8.38 • integrazione di vitamina B12 e magnesio (Mg) -età: 40±11.61 -età di insorgenza emicrania: 23.71±5.74 • HIIT + vit. B12-Mg -età: 37.22±10.18 -età di insorgenza emicrania: 20.44±4.13 • gruppo di controllo (terapia medica abituale): -età: 40±6.66 -età di insorgenza emicrania: 23.71±5.65	HIIT: programma di 8 settimana con 3 v/sett. sotto la supervisione di un fisiologo dell'esercizio. L'allenamento era composto 10 min di riscaldamento, parte principale dell'allenamento, 10 min di defaticamento. Il programma aumentava gradualmente ogni settimana in termini di intensità partendo dal 60% del Vo2max arrivando all'ottava sett. al 80% del Vo2max, così come la durata della parte centrale dell'allenamento partendo da 10 min della prima sett. fino a 40 min dell'ottava, anche l'intensità percepita partiva da RPE 11 fino ad arrivare a RPE 18 all'ultima sett. Integrazione di vitamina B12 e Mg: 1 mg di cobalamina (vitamina B12) e 250 mg di ossido di magnesio venivano assunti regolarmente una volta al giorno per 8 settimane. HIIT + vit. B12-Mg: i partecipanti svolgevano l'allenamento HIIT + l'integrazione sopracitati Controllo: terapia medica standard	-Punteggio per la disabilità legata all'emicrania (MIDAS) -Intensità del dolore negli attacchi (VAS) -Frequenza degli attacchi -Durata degli attacchi Valutati con diario delle cefalee -Livello di CGRP sierico Valutati alla baseline e post-intervento	Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg si è riscontrata una diminuzione significativa di intensità, frequenza e durata degli attacchi rispetto agli altri gruppi. La concentrazione di CGRP si è ridotta in maniera statisticamente significativa nel gruppo HIIT rispetto al gruppo Vit.B12-Mg. Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg, si è riscontrato inoltre: - una diminuzione degli episodi di dolore severo - un miglioramento della qualità di vita - diminuzione della disabilità (MIDAS) nel post-intervento rispetto alla baseline

3.3 Analisi dei dati

In letteratura sono stati individuati 8 studi con disegno di studio RCT che indagassero gli effetti biologici e/o psicologici dell'esercizio aerobico in persone con emicrania.

Di seguito verranno analizzati individualmente.

Varkey et al. hanno diviso in 3 gruppi di trattamento con 30 pazienti ciascuno, somministrando rispettivamente, per 12 settimane, pratiche di rilassamento, esercizio aerobico (cyclette indoor per 40 minuti 3 volte a settimana) e trattamento farmacologico con topimarato.

Nei parametri valutati all'ultimo mese di trattamento si è osservata una riduzione significativa della frequenza degli attacchi rispetto alla baseline in tutti e 3 i gruppi di trattamento ($p < 0.05$) senza differenze significative tra i gruppi ($p > 0.05$).

Negli outcome che riflettono gli effetti psicologici, come la qualità di vita indagata con il Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL), non appaiono differenze significative in nessuna valutazione rispetto alla baseline.

Per gli outcome biologici possiamo riscontrare come nel gruppo di esercizio è migliorato il $VO_2\max$ ($p = 0.008$) rispetto agli altri due gruppi.

Un aspetto da sottolineare è come solo nel gruppo farmacologico si sono osservati in 8 pazienti (33%) effetti avversi minori, mentre negli altri gruppi non si sono osservati effetti avversi.

Santos-Santiago et al. hanno diviso in due gruppi di trattamento: trattamento farmacologico con amitriptilina nel primo e amitriptilina con esercizio aerobico (camminata veloce per 40 minuti 3 volte a settimana). Entrambi i gruppi erano composti da 30 pazienti.

Nei parametri valutati è stata osservata nei due gruppi una diminuzione di molteplici outcome. Tale diminuzione è risultata significativamente maggiore nel gruppo che ha svolto il trattamento con amitriptilina ed esercizio aerobico.

Differenze significative tra i gruppi sono state osservate: nella frequenza della cefalea ($p = 0,001$), nella durata degli attacchi di cefalea ($p = 0,001$) nell'intensità moderata ($p = 0,048$).

Per gli effetti biologici è stata riscontrata una differenza dell'indice di massa corporea ($p = 0,006$), difatti il gruppo con trattamento farmacologico vi è stato un aumento del peso corporeo (da 24 ± 2.66 a 25 ± 2.92) mentre coloro che svolgevano anche l'esercizio hanno perso peso (BMI da 24 ± 2.57 a 23 ± 2.64).

Dal punto di vista psicologico differenze significative sono emerse nell'umore e nell'ansia: Beck Depression Inventory ($p = 0,001$) e Beck Anxiety Inventory ($p = 0,001$).

Belitardo-Oliveira et al. hanno diviso 20 donne con emicrania in un gruppo di esercizio aerobico (n=10, camminata in soglia aerobica ricercata con test di sforzo cardiopolmonare su tapis roulant per 40 minuti 3 volte a settimana per 12 settimane) ed un gruppo inattivo (n=10).

Nel gruppo inattivo non si è riscontrato alcun cambiamento nel numero di giorni di emicrania ($p = 0,8$); mentre nel gruppo di allenamento si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa nella frequenza della cefalea ($-3,8$ giorni/mese; $p = 0,001$).

Per gli outcome biologici, la concentrazione di IL-12p70 è diminuita significativamente nel gruppo di allenamento (-1.6 [-3.5 to 0.2]; $p=0.036$;) mentre nessuna differenza nel gruppo inattivo (-0.4 [-1.0 to 0.2]; $p = 0.18$)

L'ansia è stata indagata con il questionario GAD-7. I punteggi si sono ridotti in maniera significativa nel gruppo che ha svolto esercizi ($-3,4$; $p=0,034$), non nel gruppo inattivo ($-2,4$; $p=0,3$).

Hanssen et al. hanno diviso 45 pazienti con emicrania episodica senza aura in 3 gruppi di intervento da 15 persone ciascuno: gruppo HIT di corsa a intensità intervallate (95% FC max per 4 minuti e 70% FC max per 3 minuti, per un totale di 45 min), gruppo MCT (70% FC max per 45 minuti) e gruppo di controllo.

Il risultato biologico più suggestivo di questo studio è rappresentato dalla tendenza alla modifica del rapporto diametro arteriolare-venulare (AVR) dei vasi retinici che ha mostrato un incremento maggiore a favore del gruppo HIT ($+0,43$) rispetto al gruppo MCT ($+0,31$) e dei controlli (senza variazioni). Il gruppo HIT versus CON ha avuto al 96% un effetto benefico, mentre MCT vs CON ha ottenuto il 63% di possibili benefici ai pazienti. HIT è stato al 67% più efficace dell'MCT.

Nell'analisi di interferenza basata sulla magnitudo, il gruppo HIT era vantaggioso per il 99% per il miglioramento della soglia del lattato rispetto al gruppo MCT, mentre nel confronto tra MCT vs CON vi era il 78% di effetti benefici. I valori di VO2 max hanno rivelato probabili effetti benefici a favore di HIT rispetto a CON (91%) e MCT (78%).

Eslami et al. hanno formato 3 gruppi da 15 pazienti donne con emicrania che non avessero svolto attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi.

In tutti i gruppi di trattamento o controllo le pazienti hanno seguito una terapia farmacologica prescritta dal neurologo alla valutazione iniziale.

Le pazienti nei gruppi di esercizio svolgevano un programma di 8 settimane con 3 allenamenti/sett. con durata 30-60 minuti a sessione includendo riscaldamento (10 min), parte centrale (dipendente dalla settimana del programma) e defaticamento (10 min). Il programma diventava di settimana in settimana più pesante in termini di intensità e volume.

Nel gruppo alta intensità (HIGH T) le pazienti eseguivano il lavoro aerobico con intensità 15–17 sulla scala di Borg, 65–95% FC Max, equivalente al 55–90% VO₂max, mentre in quello a intensità moderata (MOD T) 13–15 sulla scala di Borg, 60–80% FC Max, equivalente al 45–70% VO₂max.

Nello studio hanno osservato una riduzione di frequenza e durata nei gruppi di esercizio aerobico con maggior effetto nel gruppo MOD T rispetto all'HIGH T.

Riduzione dell'intensità nei gruppi di esercizio aerobico senza differenze tra HIGH e MOD.

Dal punto di vista biologico si riscontra una diminuzione significativa del peso corporeo solo in chi aveva svolto l'esercizio aerobico MOD, mentre sia chi aveva svolto MOD che HIGH presentava una riduzione della percentuale di grasso corporeo. La VO₂ max era aumentata nei gruppi di esercizio rispetto ai controlli ma senza differenze significative tra HIGH e MOD.

Non sono emerse differenze statisticamente significative in nessun gruppo di trattamento e controllo per i valori di PACAP e SP.

Dittrich et al. hanno diviso 30 donne con emicrania con o senza aura in gruppo di esercizio aerobico e controlli. Entrambi i gruppi hanno ricevuto cure mediche standard.

L'esercizio aerobico è stato svolto per 6 settimane con frequenza 2 v/sett. con allenamenti di 60 min di cui i primi 45 min con musica: 5 min riscaldamento, 15-25 min di esercizi aerobici e di coordinazione, 10-20 min di esercizi di forza e 5 min di stretching, infine gli ultimi 15 minuti di rilassamento muscolare progressivo. Nel gruppo di controllo le pazienti del gruppo venivano esclusivamente informate dei potenziali effetti dell'attività fisica.

Nel gruppo di esercizio è stata osservata una riduzione significativa dell'intensità del dolore.

Per gli outcome psicologici non ci sono state differenze per quanto riguarda le dimensioni affettive e sensazioni relative al dolore (Schmerzempfindungs-Skala - SES) e per la percezione del corpo (Fragebogen zum Körperbild - FKB-20), mentre vi è stata una tendenza alla riduzione della depressione (da 5.5±4.3 a 4.5±4.6 BDI) nel gruppo di esercizio lievemente sotto il livello di significatività ($p=0,061$).

Rahimi et al. hanno coinvolto 63 persone con emicrania con o senza aura e le hanno divise in 3 gruppi: nei primi due gruppi pazienti svolgevano jogging quotidiano per 3 km circa con un ritmo respiratorio da seguire con due inspirazioni nasali, una pausa e due espirazioni orali. Il primo gruppo da 22 partecipanti svolgeva in più esercizi oculomotori per 5 minuti 2 v/gg: al mattino 30 min prima di colazione e la sera 30 min prima di andare a letto. Gli esercizi, svolti in posizione seduta, al mattino consistevano in movimenti oculari di inseguimento del proprio indice che si muoveva sia orizzontalmente che verticalmente rispettivamente 30 volte, mentre alla sera il bersaglio dell'indice rimaneva fermo e

muovevano il capo sia orizzontalmente che verticalmente, mantenendo lo sguardo sulla punta dell'indice.

Il secondo gruppo di 19 pazienti svolgeva una respirazione diaframmatica 3 volte al giorno (ore 7, 14, 21 circa) per 5 min a sessione, in posizione seduta con il tronco eretto. Prima inspiravano dal naso profondamente, poi facevano un'apnea teleinspiratoria, a cui seguiva una lunga espirazione dalla bocca. Ai pazienti era chiesto di concentrarsi sul respiro. Il terzo gruppo di 22 persone seguiva la terapia abituale che consisteva nella terapia farmacologica profilattica standard prescritta dal medico.

Hanno osservato una diminuzione significativa della frequenza ($p = 0.0001$), durata ($p = 0.003$), and intensità ($p = 0.007$) degli attacchi emicranici nei gruppi di intervento al post-trattamento e al follow-up.

In entrambi i gruppi di intervento (es. oculomotori + jogging e respirazione diaframmatica + jogging) è diminuito il numero di attacchi legati al ciclo mestruale; i due interventi hanno inoltre diminuito significativamente l'utilizzo di analgesici, il sonno è stato riportato più ristoratore e di migliore qualità, inoltre è migliorata l'idratazione dei partecipanti.

Matin et al. hanno reclutato 60 donne con diagnosi di emicrania, con almeno 2 episodi emicranici o emicrania cronica, di età tra 20 e 50 anni, che non svolgessero attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi e non avessero utilizzato integratori alimentari negli ultimi 3 mesi. I partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi, ciascuno da 15 pazienti: il primo gruppo seguiva un programma HIIT di 8 settimane 3 v/sett. sotto la supervisione di un fisiologo dell'esercizio. L'allenamento era composto 10 min di riscaldamento, la parte principale dell'allenamento e 10 min di defaticamento. La parte centrale dell'allenamento aumentava gradualmente ogni settimana in termini di intensità partendo dal 60% del Vo_{2max} e RPE 11 arrivando all'ottava sett. al 80% del Vo_{2max} e RPE 18, così come la durata partendo da 10 min della prima sett. fino a 40 min dell'ottava.

Il secondo gruppo seguiva un'integrazione di vitamina B12 e Mg: 1 mg di cobalamina (vitamina B12) e 250 mg di ossido di magnesio venivano assunti regolarmente una volta al giorno per 8 settimane. Il terzo gruppo univa i due interventi precedenti (HIIT + vit. B12-Mg) svolgendo l'allenamento HIIT + l'integrazione sopracitati. Il quarto gruppo di controllo seguiva la terapia medica standard.

Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg si è riscontrata una diminuzione significativa di intensità, frequenza e durata degli attacchi rispetto agli altri gruppi.

In termini di outcome biologici è da sottolineare la riduzione statisticamente significativa nella concentrazione di CGRP nel gruppo HIIT rispetto al gruppo Vit.B12-Mg.

Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg, si è riscontrato inoltre una diminuzione degli episodi di dolore severo, un miglioramento della qualità di vita, diminuzione della disabilità (MIDAS), nel post-intervento rispetto alla baseline.

3.4 Valutazione critica degli studi inclusi

In questo studio, per la valutazione metodologica degli RCTs inclusi, è stata utilizzata la scala PEDro della medesima organizzazione. La scala PEDro è stata rilasciata per l'ultima volta nel 1999 e tradotta in lingua italiana nel 2014.

Lo strumento si basa su undici item:

- nove (dall'item numero 2 al numero 9) si riferiscono alla validità interna dello studio;
- due item (i numeri 10 e 11) dovrebbero fornire informazioni statistiche sufficienti da rendere i risultati dello studio interpretabili;
- un item aggiuntivo (1), che non viene considerato per il calcolo del punteggio totale, si riferisce alla validità esterna, cioè alla generalizzazione o trasferimento dei risultati dello studio stesso alla popolazione generale.

Nella seguente tabella sono riportati titolo e autore dello studio, punteggio ottenuto dalla somministrazione della Pedro Scale, gli undici criteri della scala e la valutazione positiva o negativa di ognuno di questi.

Titolo - autore	Punteggio scala PEDro	Criteri PEDro	Valutazione item
"Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls." Varkey et al. 2011	7/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L'assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	sì sì sì sì no no sì

		8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento" 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no sì sì sì
"Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study" Santos-Santiago et al. 2014	4/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L'assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento" 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì sì no sì no no no sì sì
"Exercise- Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to	5/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi	sì sì

Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial” Belitardo-Oliveira et al. 2017		3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no sì no no no sì sì sì
“Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial” Hanssen et al. 2018	6/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano	sì sì sì sì no no sì no no

		stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì sì
“The effects of two different intensities of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trail.” Eslami et al. 2021	5/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì sì no sì no no no sì no sì sì
“Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients.” Dittrich et al. 2008	4/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	sì sì no no

		5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no no no sì no sì sì
“Effectiveness of eye movement exercise and diaphragmatic breathing with jogging in reducing migraine symptoms: A preliminary, randomized comparison trial.” Rahimi et al. 2023	9/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	sì sì sì sì sì sì no sì sì

		11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì
“Artificial intelligence analysis to explore synchronize exercise, cobalamin, and magnesium as new actors to therapeutic of migraine symptoms: a randomized, placebo-controlled trial.” Matin et al. 2022	6/10	1) I criteri di elegibilità sono stati specificati 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi 3) L’assegnazione dei soggetti era nascosta 4) I gruppi erano simili all’inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici 5) Tutti i soggetti erano “ciechi” rispetto al trattamento 6) Tutti i terapisti erano “ciechi” rispetto al tipo di trattamento somministrato 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per “intenzione al trattamento” 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì sì no sì no no sì sì no sì sì

Dopo aver riportato per esteso il processo di attribuzione dei punteggi, segue tabella riassuntiva con autore, anno dello studio e punteggio assegnato. Gli studi sono ordinati in ordine decrescente di punteggio ottenuto.

Autore dello studio - anno	Punteggio Pedro Scale
Rahimi et al. 2023	9/10
Varkey et al. 2011	7/10
Hanssen et al. 2018	6/10

Matin et al. 2022	6/10
Belitardo-Oliveira et al. 2017	5/10
Eslami et al. 2021	5/10
Santos-Santiago et al. 2014	4/10
Dittrich et al. 2008	4/10

3.5 Sintesi dei dati

Gli 8 trial clinici randomizzati analizzati hanno evidenziato come l'esercizio aerobico possa dare benefici importanti su frequenza, intensità e durata degli attacchi emicranici. Per quanto riguarda gli scopi dello studio riguardo agli effetti biologici e psicologici, questi sono riassunti nella tabella sottostante.

Outcome biologico	Studio	Intervento	Misura d'effetto	P-value
VO2max	Varkey et al.	Cyclette indoor 40' per 3 volte/sett.	Differenze dalla baseline: Esercizio: +3.9±0.9 Rilassamento: +1.1±1.0 Topimariato: -0.4±1.0	p=0.008
BMI	Santos-Santiago et al.	Amitriptilina + camminata veloce per 40' per 3 volte/sett.	Esercizio: da 24±2.57 a 23±2.64 Controllo: da 24±2.66 a 25±2.92	p=0.006
Concentrazione ematica di IL-12p70	Belitardo-Oliveira et al.	Camminata su tapis roulant per 40' per 3 volte/sett.	Esercizio: -1.6 [-3.5 to 0.2] Controllo: -0.4 [-1.0 to 0.2]	p=0.036 p=0.18
Rapporto del diametro arteriolare-venulare retinico (AVR)	Hanssen et al.	HIT corsa 45' MCT corsa 45'	HIT: SMD = +0,43 MCT: SMD = +0,31 Controlli: non variazioni Probabilità di beneficio: HIT vs CON 96%, MCT vs CON 63%, HIT vs MCT 67%	p=0.07

Soglia del lattato	Hanssen et al.	HIT corsa 45' MCT corsa 45'	Probabilità di beneficio: HIT vs CON 99% MCT vs CON 78%	-
VO2 max	Hanssen et al.	HIT corsa 45' MCT corsa 45'	Probabilità di beneficio: HIT vs CON 91% MCT vs CON 78%	-
BMI	Eslami et al.	Training aerobico ad alta intensità vs moderata intensità	MOD: da 26.93±5.65 a 26.01±5.14	p<0.001
Percentuale di grasso corporeo	Eslami et al.	Training aerobico ad alta intensità vs moderata intensità	MOD: da 29.87±10.19 a 26.60±8.27 HIGH: da 21.60±6.57 a 20.85±5.95	p<0.01 p<0.05
PACAP e SP	Eslami et al.	Training aerobico ad alta intensità vs moderata intensità	Non differenze significative nel tempo nè nei controlli che nei gruppi di trattamento	-
Concentrazione ematica CGRP	Matin et al.	HIIT, HIIT+vit.B12/Mg, vit.B12/Mg	Diminuite significativamente e diversamente tra loro HIIT+vit.B12/Mg > HIIT > Vit. B12/Mg	-
Qualità del sonno	Rahimi et al.	Jogging+esercizi oculari, jogging+respirazion e diaframmatica	Miglioramento significativo nei gruppi di esercizio rispetto ai controlli	p<0.05

Outcome psicologico	Studio	Intervento	Misura d'effetto	P-value
Qualità di vita Migraine-Specific Quality of Life	Varkey et al.	Cyclette indoor 40' per 3 volte/sett.	Non differenze tra i gruppi di trattamento	-

Questionnaire (MSQoL)							
Umore: Beck Depression Inventory	Santos-Santiago et al.	Amitriptilina + camminata veloce per 40' per 3 volte/sett.	Esercizio: da 10±6.70 a 6±5.69 Controllo: da 14±11.45 a 10±11.20				p=0,001
Ansia: Beck Anxiety Inventory	Santos-Santiago et al.	Amitriptilina + camminata veloce per 40' per 3 volte/sett.	Esercizio: da 15±8.91 a 8±7.17 Controllo: da 16±15.85 a 10±12.10				p=0,001
Ansia: GAD-7	Belitardo-Oliveira et al.	Camminata su tapis roulant per 40' per 3 volte/sett.	Esercizio: -3,4 Controllo: -2,4				p=0.034 p=0.3
Depressione: BDI	Dittrich et al.	Es. aerobico di gruppo	Esercizio: da 5.5±4.3 a 4.5±4.6				p=0,061
Disabilità (MIDAS)	Matin et al.	HIIT, HIIT+vit.B12/Mg, vit.B12/Mg - Pre: - Post:	Controlli	Vit - Mg	HIIT	HIIT+Vit-Mg	p=0.67
			47.53 ± 2.39	45.8 ± 5.3	44.9 ± 3.3	49.23 ± 6.3	
			42.3 ± 3.39	36.2 ± 1.49	30.53 ± 2.39	23.5 ± 3.39	p=0.05

4. DISCUSSIONE

L'emicrania ha un alto impatto sanitario, economico e sociale a livello mondiale; rappresenta uno dei disturbi neurologici più prevalenti, così come una tra le maggiori cause di disabilità.

Il trattamento di prima scelta, di competenza neurologica, è quello farmacologico, sia in acuto durante gli attacchi di cefalea, che come profilassi a lungo termine per ridurre la frequenza degli episodi. I farmaci utilizzati sono vari ed hanno un'azione che interviene all'interno della cascata dei processi fisiopatologici. Questo approccio dimostra una discreta efficacia ma presenta diversi effetti collaterali e non sempre incontra una buona aderenza al trattamento da parte dei pazienti, che decidono di interrompere o non seguire in modo preciso le indicazioni ricevute. Altresì in alcuni casi si verifica un utilizzo esagerato dei medicinali, che può portare ad un peggioramento e all'insorgenza di una cefalea da abuso di farmaci.² In ragione di ciò, negli ultimi decenni si è cercato di trovare delle terapie non farmacologiche efficaci da affiancare o in sostituzione ai farmaci. In questo scenario è nata e cresciuta l'attenzione del mondo scientifico verso l'esercizio, in particolare quello aerobico, come terapia preventiva nell'emicrania.

Nella letteratura degli ultimi decenni, l'esercizio aerobico sta infatti man mano acquisendo un consenso crescente nella gestione del paziente emicranico. Molti lavori ne hanno sottolineato i benefici dal punto di vista clinico soprattutto nella riduzione della frequenza, intensità e durata degli attacchi. Questi miglioramenti clinici hanno presumibilmente come substrato degli effetti biologici e psicologici, che sono emersi dalla presente revisione della letteratura.

Di seguito questi verranno discussi separatamente nei sottocapitoli dedicati.

4.1 Effetti biologici

Da sette studi compresi nella revisione sono emersi numerosi effetti biologici in relazione alla somministrazione di esercizio aerobico. Tra questi ne troviamo alcuni meno specifici per la fisiopatologia emicranica ma correlati allo stato di salute più generale. Nei gruppi di esercizio è stato osservato un aumento della soglia del lattato, miglioramento del volume di massimo consumo di ossigeno (VO₂ max), diminuzione del peso corporeo (BMI) e della percentuale di grasso corporeo. Se questi primi quattro outcome possono sembrare prevedibili e poco legati alla patologia, occorre ricordare come spesso chi soffre di emicrania riduce l'attività fisica e quindi la sua capacità aerobica rispetto ai controlli sani. Inoltre Hagen et al.²⁹, in un ampio studio cross-sectional, hanno delineato come ci sia un rapporto di proporzionalità inversa tra picco massimo di ossigeno e cefalea. Allo stesso modo è stato osservato come l'obesità sia un fattore di rischio per la cronicizzazione dell'emicrania^{30 31}, così come anche alcune classi

di farmaci utilizzati nel trattamento, ad esempio gli antidepressivi, possono portare ad un aumento ponderale.³²

Un altro risultato da rimarcare è il miglioramento della qualità del sonno percepita, in quanto i pazienti emicranici, rispetto ai sani, hanno mostrato una peggiore qualità del sonno e come questa sia legata ad un aumentata frequenza degli attacchi e cronicizzazione dell'emicrania.³³

Gli ultimi outcome biologici analizzati sono invece quelli più specifici e coinvolti direttamente nei processi fisiopatologici tipici della patologia. Gli studi presi in esame hanno evidenziato come l'esercizio aerobico porti a riduzione della concentrazione ematica di IL-12p70 e CGRP, mentre non sono emerse differenze significative tra i livelli di PACAP e SP nè nei gruppi di esercizio che di controllo.

Per quanto riguarda l'interleuchina IL-12p70, si tratta di una citochina coinvolta nella regolazione della risposta neuroendocrina. Oliveira et al. hanno osservato i pazienti con emicrania e livelli di ansia elevati, tra cui hanno riscontrato, comparando i valori con persone senza cefalea, una distorsione del rapporto tra IL-12p70 e IL-10 (un'altra importante interleuchina), in cui vi è stato un aumento della prima a sfavore della seconda.¹⁸

Il CGRP è acronimo dall'inglese Calcitonin Gene Related Peptide, ovvero il peptide correlato al gene della calcitonina. E' un potente peptide vasodilatatore e può intervenire nella trasmissione del dolore, interessando il sistema nervoso periferico e centrale. Il CGRP gioca un ruolo essenziale nelle fasi iniziali della cascata fisiopatologica dell'emicrania. I trattamenti che interferiscono con la sua azione nel sistema trigeminale periferico sono efficaci, infatti bloccare la sensibilizzazione del nervo trigemino attenuando l'attività del CGRP può essere sufficiente ad interrompere un attacco emicranico.³⁴

Il polipeptide attivante la adenilato-ciclastasi (PACAP) è un peptide vasodilatatore multifunzionale che è stato recentemente dimostrato svolgere un ruolo importante nella patogenesi dell'emicrania, come il CGRP. Tuka et al.³⁵ hanno fornito prove di una chiara associazione tra le fasi di emicrania e alterazioni plasmatiche del PACAP, i livelli plasmatici di PACAP sono aumentati durante gli attacchi di emicrania rispetto ai livelli interictali, mentre i livelli interictali di PACAP sono inferiori rispetto a soggetti sani. Inoltre, un'iniezione periferica di PACAP in pazienti emicranici, induce una cefalea simile all'emicrania, mentre l'iniezione in soggetti sani ha portato ad un iniziale mal di testa.³⁶ Pertanto, il PACAP sembra avere la capacità di indurre emicrania ritardata, in modo analogo al CGRP.

La sostanza P (SP) è un neuropeptide appartenente alla famiglia delle tachinine; è presente nel sistema nervoso centrale, dove agisce da neurotrasmettitore e nel tratto gastrointestinale dove agisce da ormone locale. È implicata nella modulazione del dolore e nel vomito.

La SP è un potente vasodilatatore e provoca marcata ipotensione in molte specie animali e negli esseri umani. La vasodilatazione appare essere conseguenza di un effetto inibitorio diretto sulla muscolatura liscia della parete delle arteriole.

Durante l'attivazione del trigemino-sistema neurovascolare, SP induce vasodilatazione e stravasamento di proteine plasmatiche nella dura madre cerebrale.³⁷ Nello scenario clinico l'immunoreattività salivare SP è risultata elevata durante attacchi di emicrania spontanea senza aura rispetto ai soggetti di controllo.³⁸

Inoltre, nei pazienti con emicrania cronica, nella saliva e nel plasma i livelli di SP erano superiori a quelli in soggetti sani, associati all'intensità del dolore.³⁹

4.2 Effetti psicologici

Cinque articoli esaminati hanno portato alla luce la misura in cui l'esercizio porti con sé degli outcome psicologici. Nei gruppi di intervento di questi studi è emersa una riduzione della depressione, dell'ansia, un miglioramento della disabilità, mentre sono state riscontrate differenze nella qualità di vita percepita ma non sono risultate statisticamente significative comparando esercizio e assunzione di topimaratolo.

I disturbi d'ansia e dell'umore hanno dimostrato essere le comorbidità psicopatologiche più rilevanti associate all'emicrania, che ne influenzano la prevalenza, la prognosi, il trattamento e gli esiti clinici.⁴⁰ Secondo alcuni studi, i disturbi dell'umore e dell'ansia sono da due a dieci volte più frequenti negli emicranici rispetto alla popolazione generale.⁴¹ Inoltre, essi sono correlati, sia in ambito clinico⁴² che nella popolazione generale⁴³, ad una qualità di vita più scadente⁴⁴ e a un aumento del rischio di suicidio.⁴⁵ Oltre a ciò, le comorbidità psicopatologiche sono fattori di rischio per la progressione dall'emicrania episodica a quella cronica.⁴⁶

L'emicrania rimane la seconda causa di disabilità a livello globale dopo il low back pain considerando entrambi i generi e tutte le età, ma raggiunge il primo posto nelle giovani donne nel GBD2019 come nel GBD2016.⁴⁷ L'emicrania è infatti la causa principale di DALY, ovvero disability-adjusted life year, espressa come il numero di anni persi a causa della malattia, per disabilità nelle giovani donne.⁴⁸

4.3 Confronto tra esercizio aerobico, altri interventi e approccio farmacologico

La terapia farmacologica per il trattamento dell'emicrania si è sviluppata ed evoluta costantemente, raggiungendo buoni valori di efficacia. Tuttavia questo approccio porta con

sé costi elevati e frequenti effetti collaterali, per cui i pazienti tendono a ritardare o rinunciare a quanto prescritto dal medico.

Numerosi studi presi in esame non tralasciano l'aspetto farmacologico ma lo integrano nel gruppo di controllo, oppure sia nel gruppo di trattamento che di controllo, in modo da valutare la differenza tra i due approcci o l'eventuale valore aggiunto che può dare l'esercizio aerobico. Di seguito verranno discussi gli studi in cui è stato analizzato questo confronto.

Lo studio di Rahimi et al., con la più alta qualità metodologica, analizza due gruppi che hanno svolto jogging quotidiano per circa 3 km ed in aggiunta esercizi oculomotori 2 volte al giorno oppure respirazione diaframmatica controllata 3 volte al giorno, confrontati al gruppo di controllo con terapia farmacologica standard prescritta dal medico. Nei due gruppi di esercizio, vi è stato un miglioramento dei parametri di frequenza, intensità e durata degli attacchi, è diminuito il numero di attacchi legati al ciclo mestruale; i due interventi hanno inoltre diminuito significativamente l'utilizzo di analgesici, il sonno è stato riportato più ristoratore e di migliore qualità, inoltre è migliorata l'idratazione.

In questo studio di alta qualità metodologica gli autori hanno aggiunto ad un esercizio aerobico quotidiano a bassa intensità, altri tipi di esercizi non aerobici ma con un razionale preciso.

Gli esercizi oculomotori attivano complesse reti corticali e subcorticali diffuse e interconnesse. Ogni rete gioca un ruolo eccitatorio o inibitorio nell'elaborazione del dolore. Pertanto, eseguire esercizi oculomotori regolarmente stimola e potenzia tutte le parti del cervello che sono importanti nell'esperienza del dolore. Il potenziale di trasduzione corneo-retinale indotto dagli esercizi oculari è un segnale bioelettrico, che è prodotto da due modi di polarità durante il movimento dell'occhio: un'estremità caricata positivamente (cornea) e un'estremità caricata negativamente (retina).⁴⁹

L'esercizio oculomotorio coniugato (cioè da destra a sinistra o dall'alto verso il basso e viceversa) produce cariche elettriche sequenziali negative o positive sulla retina.⁵⁰ Ciò dovrebbe potenziare la plasticità sinaptica e facilitare il meccanismo di mielinizzazione tramite la regolazione della trasmissione del segnale (neuromodulazione di canali ionici e neurotrasmettitori), sincronizzando le oscillazioni di potenziale (frequenza, ampiezza o fase) e promuovere la riorganizzazione corticale con il miglioramento dei tempi di trasduzione all'interno delle reti corticale-corticale o corticale-sottocorticale (miglioramento della memoria, accuratezza visuospatiale, processo decisionale o commutazione di compiti).^{51 52 53 54}

L'altro gruppo di trattamento svolgeva, in aggiunta al jogging, la respirazione diaframmatica. La corsa può aumentare lo stress indotto dall'esercizio nel cervello di chi soffre di emicrania; tuttavia, la respirazione diaframmatica aiuta a promuovere il controllo della risposta allo stimolo stressogeno costituito dall'esercizio ed aumenta la prontezza corticale prima di fare

jogging.^{55 56} La respirazione diaframmatica può migliorare la funzione cerebrale tramite i seguenti meccanismi: chimico, che comporta la regolazione di biomolecole quali adenosina, melatonina, orexina, o CGRP; meccanico, che comprende l'abbassamento della frequenza, con un aumento dell'ampiezza e intensità della respirazione a livello corticale; di controllo corticale-subcorticale, che è legato alla condivisione dei centri di respirazione con le reti correlate al mal di testa, come i centri del tronco cerebrale e midollari.^{57 58 59 60}

Gli esercizi oculari più jogging e la respirazione diaframmatica più jogging possono indurre fosforilazione mitocondriale ossidativa, trasduzione elettrica, ionica e omeostasi molecolare che possono spiegare gli outcome primari e secondari del presente studio.

I limiti di questo studio sono il campione esclusivamente femminile, l'eterogeneità della terapia farmacologica prescritta ed assunta dai partecipanti nel gruppo di controllo, mentre il numero ridotto dei partecipanti ha impedito di fornire una conclusione generalizzabile.

Il trial di Varkey et al. è il secondo per qualità metodologica secondo l'analisi con la scala di Pedro. Nello studio hanno diviso 3 gruppi di trattamento, somministrando rispettivamente, per 12 settimane, pratiche di rilassamento, esercizio aerobico (cyclette indoor per 40 minuti 3 volte a settimana) e trattamento farmacologico con topimarato, un farmaco di prima scelta per la profilassi sia per efficacia che per tollerabilità.

Nei parametri valutati all'ultimo mese di trattamento si è osservata una riduzione significativa della frequenza degli attacchi rispetto alla baseline in tutti e 3 i gruppi di trattamento ($p < 0.05$) senza differenze significative tra i gruppi ($p > 0.05$).

Negli outcome che riflettono gli effetti psicologici, come la qualità di vita indagata con il Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL), non appaiono differenze significative in nessuna valutazione rispetto alla baseline.

Per gli outcome biologici possiamo riscontrare come nel gruppo di esercizio è migliorato il VO2max ($p = 0.008$) rispetto agli altri due gruppi.

Un aspetto da sottolineare è come solo nel gruppo farmacologico si sono osservati in 8 pazienti (33%) effetti avversi minori, mentre negli altri gruppi non si sono osservati effetti avversi.

Da questi risultati si deduce come con un lavoro aerobico su cyclette con 15 minuti di riscaldamento (RPE 11-13), 20 minuti di lavoro più intenso (RPE 14-16) e 5 minuti finali di defaticamento (RPE 11-13), svolto 3 volte a settimana ha avuto risultati simili alle pratiche di rilassamento e al trattamento farmacologico. Gli effetti del trattamento sono stati leggermente minori del previsto e gli effetti nel gruppo farmacologico sono stati minori rispetto ad altri studi con il topimarato. Vi sono possibili spiegazioni di ciò: rispetto agli studi di prevenzione dell'emicrania, i partecipanti dello studio di Varkey presentavano un'età leggermente più avanzata e avevano una storia di malattia più lunga.^{61 62}

Inoltre, non sono stati esclusi i partecipanti che avevano emicrania grave e quelli che avevano fallito adeguati periodi di trattamento maggiori di 3 mesi con agenti profilattici per la patologia; in altri studi questi sono utilizzati come criteri di esclusione.^{61 63} A causa di questi fattori, i pazienti potrebbero essere stati refrattari al trattamento in misura maggiore, influenzando negativamente i risultati.

Un ulteriore motivo per l'inferiorità degli effetti osservati rispetto ad altri studi può essere l'utilizzo dell'*intention to treat* (ITT) più generoso. Il *per-protocol population* (PP) è quindi più adatto da utilizzare in un confronto degli effetti del trattamento con gli studi in cui sia l'unico analizzato e riportato.

L'ITT dovrebbe essere considerato come una strategia per progettare e interpretare un RCT. Utilizzando un'analisi ITT, i ricercatori mirano a valutare l'effetto medio dell'assegnazione di un farmaco a un gruppo di pazienti. Lo scopo principale dell'analisi ITT è quello di mantenere l'effetto della randomizzazione, cioè la comparabilità dei pazienti nei bracci di trattamento alla baseline per fattori prognostici noti e sconosciuti, e di evitare errori di selezione derivanti dall'allocazione del trattamento. Per raggiungere questo obiettivo, i partecipanti che violano il protocollo (ad esempio, la non conformità allo studio di farmaci) o lasciano lo studio in anticipo, sono considerati appartenenti al braccio di trattamento a cui erano originariamente randomizzati. L'analisi ITT ha anche una serie di vantaggi pratici. Esso riflette la pratica clinica quotidiana dove le deviazioni dei piani terapeutici si verificano frequentemente, preserva il bilanciamento dei fattori di rischio tra i gruppi alla baseline e mantiene invariata la potenza statistica dello studio perché nessun paziente è escluso dall'analisi. Infatti, l'analisi PP non considera i pazienti che violano il protocollo, compresi quelli che hanno cambiato gruppo di trattamento durante lo studio, non hanno aderito al trattamento assegnato o non si sono sottoposti a valutazioni programmate nel tempo, e per questi motivi cattura la reale esposizione al trattamento/placebo. Il problema principale è che nella sottopopolazione PP non possiamo essere sicuri di conservare i vantaggi della randomizzazione. Utilizzando l'analisi PP, i ricercatori sono in grado di indagare l'effetto dell'aver effettivamente ricevuto le strategie di trattamento assegnate per tutto il periodo di follow-up, come specificato nel protocollo dello studio. Pertanto, la sottopopolazione PP è costituita da un sottogruppo di pazienti della popolazione ITT che hanno completato lo studio senza deviazioni significative dai requisiti del protocollo.⁶⁴

Tra i limiti dello studio troviamo la decisione di non includere i pazienti che svolgono esercizio regolarmente, dal momento che individui che non sono abituati a fare esercizio non necessariamente rappresentano una tipica popolazione emicranica,⁶⁵ anche se è stato osservato come gli emicranici in generale svolgono meno esercizio al crescere della gravità della malattia.⁶⁶

Tra i punti di forza invece si può sottolineare il rispetto delle linee guida per i trial clinici randomizzati, la presenza di un neurologo con grande esperienza nella diagnosi di emicrania, la scelta di due trattamenti dalla comprovata efficacia come il rilassamento e il topimarato.

I risultati sono di grande valore, in quanto opzioni non farmacologiche per il trattamento dell'emicrania sono spesso ricercate dai pazienti. Da una prospettiva più ampia basata sulla salute, dovrebbe essere sottolineato che i pazienti con emicrania sono meno attivi fisicamente rispetto alla popolazione generale ⁶⁶, e che l'esercizio ha effetti positivi in termini generali di benessere e prevenzione delle malattie. ⁶⁷

In conclusione, l'esercizio è risultato ugualmente efficace a metodi ben documentati di rilassamento e l'assunzione di topimarato per quanto riguarda la riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania. Questo approccio non farmacologico può quindi essere un'opzione per il trattamento profilattico in pazienti che non beneficiano o non vogliono assumere quotidianamente le medicine.

Matin et al. presentano uno studio con qualità metodologica sufficiente, in cui hanno reclutato 60 donne con diagnosi di emicrania, con almeno 2 episodi emicranici o emicrania cronica, di età tra 20 e 50 anni, che non svolgessero attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi e non avessero utilizzato integratori alimentari negli ultimi 3 mesi.

I partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi, ciascuno da 15 pazienti: il primo gruppo seguiva un programma HIIT di 8 settimane 3 v/sett. sotto la supervisione di un fisiologo dell'esercizio.

Il secondo gruppo seguiva un'integrazione di vitamina B12 e Mg: 1 mg di cobalamina (vitamina B12) e 250 mg di ossido di magnesio venivano assunti regolarmente una volta al giorno per 8 settimane. Il terzo gruppo univa i due interventi precedenti (HIIT + vit. B12-Mg) svolgendo l'allenamento HIIT + l'integrazione sopracitati. Il quarto gruppo di controllo seguiva la terapia medica standard.

Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg si è riscontrata una diminuzione significativa di intensità, frequenza e durata degli attacchi rispetto agli altri gruppi.

In termini di outcome biologici è da sottolineare la riduzione statisticamente significativa nella concentrazione di CGRP nel gruppo HIIT rispetto al gruppo Vit.B12-Mg.

Nel gruppo HIIT+vit.B12-Mg, si è riscontrato inoltre una diminuzione degli episodi di dolore severo, un miglioramento della qualità di vita, diminuzione della disabilità (MIDAS), nel post-intervento rispetto alla baseline.

Sulla base dei risultati di questo studio, IL-6 e CGRP potrebbero essere elementi driver cardine in condizioni di infiammazione neurogenica. In accordo di ciò, Kenneth W. Johnson

et al. hanno osservato che livelli di espressione di diverse citochine significanti come IL-6, IL-1B e TNF sono alterati nei pazienti con emicrania.⁶⁸

Oltre alla terapia basata su antagonisti dei recettori CGRP per il trattamento dell'emicrania, sono stati esaminati la vitamina B12 e il magnesio come sostanze con ruolo terapeutico preventivo. È interessante notare come il metodo di modellazione farmacologica abbia rivelato che la vitamina B12 è simile alla struttura della molecola dei farmaci approvati per l'azione mirata sul CGRP e IL-6, pertanto questa piccola molecola potrebbe, in maniera analoga, legarsi ai fattori di neuroinfiammazione e sopprimere la loro funzione.

Studi precedenti hanno riportato come gli ioni di magnesio potrebbero svolgere un ruolo cruciale nello scaturire attacchi di emicrania⁶⁹, così come valori di Mg ridotti rispetto al normale sono stati osservati in più del 50% dei pazienti con emicrania. La concentrazione di magnesio influenza la stabilizzazione della membrana cellulare, vasospasmo, fattori di aggregazione piastrinica, secrezione e rilascio di ossidi nitrici, fattori pro-infiammatori, e funzionalità dei neurotrasmettitori.⁷⁰

Il presente studio presenta delle limitazioni quali l'inclusione di partecipanti esclusivamente di sesso femminile e l'esecuzione di una singola proposta di esercizio, in termini di intensità durata e ripetizioni. Inoltre, è stato valutato un unico tipo e dosaggio di integrazione, pertanto ulteriori studi sono utili per indagare queste variabili.

4.4 Confronto tra diverse intensità di esercizio

Alcuni studi hanno come obiettivo quello di comprendere se ad una diversa intensità di esercizio corrispondano outcome significativamente diversi.

In particolare si vede come, in uno studio di sufficiente qualità metodologica (Pedro Scale 6/10), Hanssen et al. abbiano diviso 45 pazienti con emicrania episodica senza aura in 3 gruppi di intervento da 15 persone ciascuno: gruppo HIT di corsa a intensità intervallate (95% FC max per 4 minuti e 70% FC max per 3 minuti, per un totale di 45 min), gruppo MCT (70% FC max per 45 minuti) e gruppo di controllo.

Il risultato biologico più suggestivo di questo studio è rappresentato dalla tendenza alla modifica del rapporto diametro arteriolare-venulare (AVR) dei vasi retinici che ha mostrato un incremento maggiore a favore del gruppo HIT (+0,43) rispetto al gruppo MCT (+0,31) e dei controlli (senza variazioni). Il gruppo HIT versus CON ha avuto al 96% un effetto benefico, mentre MCT vs CON ha ottenuto il 63% di possibili benefici ai pazienti. HIT è stato al 67% più efficace dell'MCT.

Nell'analisi di interferenza basata sulla magnitudo, il gruppo HIT era vantaggioso per il 99% per il miglioramento della soglia del lattato rispetto al gruppo MCT, mentre nel confronto tra MCT vs CON vi era il 78% di effetti benefici. I valori di VO2 max hanno rivelato probabili effetti benefici a favore di HIT rispetto a CON (91%) e MCT (78%).

E' importante riportare come in nessun partecipante dei gruppi di esercizio si sono verificati effetti collaterali, e come al crescere dell'intensità dell'esercizio aerobico si è osservato un decremento della frequenza degli attacchi, così come dei parametri di rischio cardiovascolare cerebrale, rappresentati dai rapporti tra i diametri arteriosi e venosi dei vasi retinici. E' suggestivo altresì notare come nel gruppo HIT l'aumento dell'AVR sia risultato in maggior ragione dall'aumento del diametro arteriolare retinico, mentre nel gruppo MCT da una diminuzione del diametro venulare.

In conclusione i risultati suggeriscono come l'esercizio risulti un'efficace strategia da attuare per ridurre il dolore legato all'emicrania e il rischio cardiovascolare.

I limiti dello studio sono la ridotta numerosità campionaria, che può non aver fatto raggiungere la significatività statistica osservando il mero valore del p-value, per questo gli autori non hanno considerato unicamente quel valore ma hanno utilizzato strumenti statistici più appropriati come l'analisi della magnitudo. Ad ogni modo vi sono punti di forza nello studio, quali l'aggiustamento delle analisi statistiche per le differenze alla baseline di età e misure di outcome.

Con una qualità metodologica leggermente inferiore (Pedro scale 5/10), Eslami et al. hanno formato 3 gruppi da 15 pazienti donne con emicrania che non avessero svolto attività fisica regolare negli ultimi 6 mesi.

In tutti i gruppi di trattamento o controllo le pazienti hanno seguito una terapia farmacologica prescritta dal neurologo alla valutazione iniziale.

Le pazienti nei gruppi di esercizio svolgevano un programma di 8 settimane con 3 allenamenti/sett. con durata 30-60 minuti a sessione includendo riscaldamento (10 min), parte centrale (dipendente dalla settimana del programma) e defaticamento (10 min). Il programma diventava di settimana in settimana più pesante in termini di intensità e volume.

Nel gruppo alta intensità (HIGH T) le pazienti eseguivano il lavoro aerobico con intensità 15–17 sulla scala di Borg, 65–95% FC Max, equivalente al 55–90% VO₂max, mentre in quello a intensità moderata (MOD T) 13–15 sulla scala di Borg, 60–80% FC Max, equivalente al 45–70% VO₂max.

Nello studio hanno osservato una riduzione di frequenza e durata nei gruppi di esercizio aerobico con maggior effetto nel gruppo MOD T rispetto all'HIGH T, riduzione dell'intensità nei gruppi di esercizio aerobico senza differenze tra HIGH e MOD.

Dal punto di vista biologico si riscontra una diminuzione significativa del peso corporeo solo in chi aveva svolto l'esercizio aerobico MOD, mentre sia chi aveva svolto MOD che HIGH presentava una riduzione della percentuale di grasso corporeo. La VO₂ max era aumentata nei gruppi di esercizio rispetto ai controlli ma senza differenze significative tra HIGH e MOD.

Non sono emerse differenze statisticamente significative in nessun gruppo di trattamento e controllo per i valori di PACAP e SP.

Altri studi precedenti hanno indagato quale fosse l'intensità e la posologia dell'esercizio più utili per i pazienti con emicrania. Alcuni studi ^{71 72} non sono riusciti a far emergere l'efficacia dell'esercizio ed analizzandoli si possono trovare alcune caratteristiche comuni importanti. In questi ultimi hanno usato un programma di allenamento con due sessioni a settimana che, secondo i principi di allenamento, non può indurre completamente i benefici dell'esercizio. O ancora, 12 settimane di esercizio aerobico in bicicletta per 3 giorni a settimana con 20 min per sessione non hanno mostrato alcun effetto significativo sulla frequenza della cefalea ^{.73}. In questo studio il tempo di esercizio per sessione è stato molto breve (20 min) e può essere insufficiente per indurre gli effetti desiderati. Pertanto, secondo i protocolli utilizzati in studi precedenti, sembra che una bassa frequenza di allenamento a settimana (≤ 2 v/sett), la breve durata della singola sessione (≤ 20 min), un periodo di allenamento breve (≤ 6 settimane), o un basso volume totale di lavoro per settimana (frequenza x tempo delle sessioni) sono probabili ragioni per la non efficacia di questi programmi. Tuttavia, nello studio di Eslami et al., hanno utilizzato l'allenamento aerobico tre volte a settimana per 8 settimane con 30-40 min per sessione in modo che fosse sufficiente ad indurre miglioramento fisiologico e funzionale nel paziente con emicrania.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'intensità di allenamento aerobico probabilmente non è il fattore principale nel beneficio indotto dall'esercizio. Questo è il motivo per cui sia la moderata che l'alta intensità sono stati in grado di migliorare i parametri del dolore emicranico, con una leggera superiorità, sebbene non significativa, dell'esercizio ad intensità moderata. Pertanto, secondo i risultati di questo studio, sembra che i principali fattori per il successo dei programmi aerobici per migliorare gli indici del dolore dell'emicrania siano la frequenza ed il volume settimanale. In altre parole, l'allenamento aerobico per almeno 3 giorni alla settimana, sia a livello moderato che ad alta intensità, può essere utile per migliorare gli indicatori del dolore dell'emicrania (intensità, durata e frequenza di attacchi di cefalea).

In sintesi, il presente studio ha dimostrato che l'allenamento aerobico sia ad intensità moderata che alta è in grado di ridurre intensità, durata e frequenza degli attacchi nelle pazienti emicraniche. Il ruolo che PACAP e SP giocano all'interno dei benefici indotti dall'allenamento aerobico sugli attacchi emicranici rimane poco chiaro, questi possono essere attribuiti a vari meccanismi che richiedono tuttavia ulteriori studi. Inoltre, i risultati hanno indicato che l'intensità dell'esercizio aerobico non è l'unico fattore principale nella modificazione del dolore ma che il volume di esercizio gioca il ruolo principale, e che entrambi i protocolli di esercizio potrebbero essere utili, in aggiunta ai farmaci, per monitorare il mal di testa nelle donne con emicrania.

I limiti dello studio sono il campione esclusivamente femminile, l'assenza di assegnazione dei soggetti nascosta nei 3 gruppi.

4.5 Confronto tra esercizio e inattività

In un solo studio analizzato, citato di seguito, si è paragonato l'esercizio aerobico all'inattività, in pazienti donne che non avevano mai assunto terapia farmacologica profilattica e che non avessero eseguito esercizio regolarmente negli ultimi 12 mesi.

Questo è lo studio di Belitardo-Oliveira et al., con qualità metodologica scarsa (Pedro Scale 5/10), in cui hanno diviso 20 donne con emicrania in un gruppo di esercizio aerobico (n=10, camminata svolta in soglia aerobica su tapis roulant per 40 minuti 3 volte a settimana per 12 settimane) ed un gruppo inattivo (n=10).

Nel gruppo inattivo non si è riscontrato alcun cambiamento nel numero di giorni di emicrania ($p = 0,8$); mentre nel gruppo di allenamento si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa nella frequenza della cefalea ($-3,8$ giorni/mese; $p = 0,001$).

Per gli outcome biologici, la concentrazione di IL-12p70 è diminuita significativamente nel gruppo di allenamento (-1.6 [-3.5 to 0.2]; $p=0.036$;) mentre nessuna differenza nel gruppo inattivo (-0.4 [-1.0 to 0.2]; $p = 0.18$)

L'ansia è stata indagata con il questionario GAD-7. I punteggi si sono ridotti in maniera significativa nel gruppo che ha svolto esercizi ($-3,4$; $p=0,034$), non nel gruppo inattivo ($-2,4$; $p=0,3$).

Gli autori, corroborando altri studi ^{74 75 76}, hanno riscontrato che l'esercizio aerobico di intensità moderata ha promosso un effetto preventivo sugli attacchi di emicrania, riducendo anche i sintomi di ansia. Questi risultati per i pazienti senza nessun altro trattamento preventivo in corso sono particolarmente rilevanti, considerando che vi è una mancanza di farmaci profilattici specifici per l'emicrania e diversi effetti collaterali dall'attuale farmacoterapia utilizzata (ad esempio, antidepressivi, anticonvulsivanti...). ⁷⁷

Inoltre, cronologicamente per la prima volta, è stata riportata una riduzione del livello plasmatico di IL-12p70 nei pazienti con emicrania in seguito ad esercizio aerobico, e come questo sia correlato altresì con outcome psicologici.

Vi sono numerosi limiti all'interno dello studio: una piccola coorte femminile, l'esecuzione esclusivamente di analisi per protocollo, la mancanza di gruppi paralleli di controllo per la malattia e l'intervento, cioè la comprensione anche di donne sane negli interventi. Questi punti deboli possono sottodimensionare la generalizzazione dei risultati in questo studio. Ad ogni modo, anche se i t-test hanno mostrato una dimensione di effetto medio-grande nei risultati, questi sono scarsamente controllati per gli errori di tipo 1 relativi alle misure ripetute e alla potenza statistica. Questo studio non comprendeva analisi di follow-up, quindi non possiamo stimare l'efficacia a lungo termine sulla prevenzione dell'emicrania. Inoltre, anche

se gli autori hanno cercato di rendere ciechi il maggior numero possibile di valutatori, uno dei ricercatori responsabili della supervisione della formazione e delle valutazioni psicometriche non era cieco rispetto all'assegnazione dei gruppi tra i partecipanti.

Questo studio ha anche punti di forza, come la diagnosi di emicrania eseguita da un neurologo, il design randomizzato, e l'esercizio prescritto sulla base di parametri cardio-polmonari.

Un ulteriore studio che, al contrario, comprende la terapia farmacologica standard sia nel gruppo di esercizio che nei controlli, con bassa qualità metodologica, è quello di Dittrich et al. in cui hanno diviso 30 donne con emicrania con o senza aura in gruppo di esercizio aerobico e controlli. Lo studio è quello meno recente tra quelli analizzati (2008).

L'esercizio aerobico è stato svolto per 6 settimane con frequenza 2 v/sett. con allenamenti di 60 min di cui i primi 45 min con musica: 5 min riscaldamento, 15-25 min di esercizi aerobici e di coordinazione, 10-20 min di esercizi di forza e 5 min di stretching, infine gli ultimi 15 minuti di rilassamento muscolare progressivo. Nel gruppo di controllo le pazienti del gruppo venivano esclusivamente informate dei potenziali effetti dell'attività fisica.

Nel gruppo di esercizio è stata osservata una riduzione significativa dell'intensità del dolore. Per gli outcome psicologici non ci sono state differenze per quanto riguarda le dimensioni affettive e sensazioni relative al dolore (Schmerzempfindungs-Skala - SES) e per la percezione del corpo (Fragebogen zum Körperbild - FKB-20), mentre vi è stata una tendenza alla riduzione della depressione (da 5.5 ± 4.3 a 4.5 ± 4.6 BDI) nel gruppo di esercizio lievemente sotto il livello di significatività ($p=0,061$).

Un programma di esercizi aerobici combinato con il rilassamento ha portato ad una riduzione dell'intensità del dolore da emicrania.

Anche se c'è stato un miglioramento nei sintomi depressivi all'interno del gruppo di intervento, non sono stati osservati cambiamenti significativi nelle variabili psicologiche tra il gruppo di esercizio aerobico e il gruppo di controllo. Tuttavia, sono necessari studi con campioni di dimensioni maggiori per chiarire le potenziali influenze sul benessere psicologico. Il programma di esercizio è stato molto ben accettato dalle partecipanti di questo studio e ciò potrebbe aiutare ad avviare ulteriori trial in questo senso.

Le limitazioni dello studio comprendono la piccola dimensione del campione di 15 pazienti per gruppo che riduce la generalizzabilità dei risultati e a causa del programma combinato di rilassamento ed esercizio non è chiaro se uno o entrambi di questi elementi potrebbero essere stati responsabili degli effetti. Inoltre, i gruppi mostrano diverse frequenze degli attacchi emicranici alla baseline.

Come lo studio precedente, anche il seguente presenta la minor qualità metodologica tra quelli compresi nella presente revisione, Santos-Santiago et al. hanno diviso un campione di pazienti emicranici in due gruppi di trattamento: trattamento farmacologico con amitriptilina nel primo e amitriptilina con esercizio aerobico (camminata veloce per 40 minuti 3 volte a settimana). Entrambi i gruppi erano composti da 30 pazienti.

Nei parametri valutati è stata osservata nei due gruppi una diminuzione di molteplici outcome. Tale diminuzione è risultata significativamente maggiore nel gruppo che ha svolto il trattamento con amitriptilina ed esercizio aerobico.

Differenze significative tra i gruppi sono state osservate: nella frequenza della cefalea ($p=0,001$), nella durata degli attacchi di cefalea ($p=0,001$) nell'intensità moderata ($p=0,048$).

Per gli effetti biologici è stata riscontrata una differenza dell'indice di massa corporea ($p=0,006$), difatti il gruppo con trattamento farmacologico vi è stato un aumento del peso corporeo (da 24 ± 2.66 a 25 ± 2.92) mentre coloro che svolgevano anche l'esercizio hanno perso peso (BMI da 24 ± 2.57 a 23 ± 2.64).

Dal punto di vista psicologico differenze significative sono emerse nell'umore e nell'ansia: Beck Depression Inventory ($p=0,001$) e Beck Anxiety Inventory ($p=0,001$).

Molti pazienti con emicrania cronica riferiscono che l'esercizio aggrava le loro cefalee.⁷⁸ Tuttavia, in questo studio non è stato osservato un peggioramento in questa categoria di pazienti.

L'obesità è un fattore di rischio di emicrania.⁷⁹ Nonostante l'aumento di peso, nel gruppo che assumeva esclusivamente amitriptilina si è osservata una ridotta frequenza di attacchi di cefalea. La combinazione di amitriptilina con l'esercizio aerobico invece non ha provocato alcun aumento del BMI, quindi, oltre a provocare una maggiore efficacia nella prevenzione degli attacchi, l'esercizio può anche prevenire l'effetto collaterale di aumento ponderale associato all'uso di amitriptilina.

Questo studio ha avuto alcune limitazioni come il piccolo campione di pazienti valutati, l'esercizio aerobico è stato eseguito da pazienti senza supervisione. Tuttavia altri studi con esercizi eseguiti in autonomia hanno portato a risultati simili.^{80 81 82}

4.6 Punti di forza e debolezza della revisione

Un punto di forza della presente revisione è rappresentato dal rigore metodologico; questo obiettivo è stato perseguito seguendo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analyses).

Un altro punto di forza riguarda l'analisi di un ampio numero di studi grazie ad una strategia di ricerca molto sensibile, scelta mirata a non tralasciare nessun risultato rilevante.

D'altro canto questa revisione della letteratura non è esente da alcuni limiti.

La selezione degli articoli, l'analisi e l'interpretazione dei risultati sono state eseguite da un unico revisore.

Riguardo agli articoli presi in esame, vi sono alcuni punti deboli comuni a tutti o alla maggior parte degli studi. Molti includono un campione di partecipanti esclusivamente femminile che, sebbene sia di gran lunga il sesso più colpito dall'emicrania, non è propriamente rappresentativo della popolazione colpita. Alla stessa maniera, numerosi studi utilizzavano come criterio di esclusione la pratica regolare di esercizio fisico, distorcendo la popolazione emicranica che presenta anche persone attive dal punto di vista dell'esercizio. Tutti gli studi presentano una numerosità dei partecipanti non così elevata da poter generalizzare i risultati.

Vista la specificità del quesito, sono stati inclusi studi con caratteristiche eterogenee per tipo e posologia di esercizio aerobico, ma soprattutto con outcome vari, che solo in pochi casi si sono ripetuti tra gli studi analizzati.

5. CONCLUSIONI

Questa revisione mette in luce gli effetti biologici e psicologici dell'esercizio aerobico nei pazienti con emicrania. Questi effetti potrebbero essere infatti ragione del miglioramento clinico osservato in numerosi studi condotti negli ultimi decenni.

Per quanto riguarda gli outcome biologici, nei gruppi di esercizio si è osservato: aumento della soglia del lattato, miglioramento del volume di massimo consumo di ossigeno (VO₂ max), diminuzione del peso corporeo (BMI) e della percentuale di grasso corporeo, riduzione della concentrazione ematica dell'interleuchina IL-12p70 e del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), mentre non sono emerse differenze significative tra i livelli di polipeptide attivante la adenilato-ciclastasi (PACAP) e sostanza P (SP).

Per gli outcome psicologici invece sono emersi: riduzione della depressione, dell'ansia e miglioramento della disabilità, mentre sono state riscontrate differenze nella qualità di vita percepita ma non sono risultate statisticamente significative comparando esercizio e assunzione di topimarato, risultando quindi simili all'approccio farmacologico.

In aggiunta all'esercizio aerobico, sono emersi spunti interessanti per ulteriori interventi non farmacologici che sembrano promettenti se sommati all'allenamento e svolti quotidianamente: lo svolgimento di esercizi oculomotori, la respirazione diaframmatica controllata e ripetuta, l'assunzione di integratori di vitamina B12 e magnesio.

L'esercizio si è dimostrato avere effetti in alcuni casi sovrapponibili, in altri addirittura superiori all'assunzione dei farmaci normalmente prescritti per la profilassi dell'emicrania. Sicuramente anche per i pazienti con profilassi farmacologica già in corso, includere l'attività aerobica rappresenta un'ottima scelta. L'allenamento aerobico non ha mostrato effetti collaterali a differenza delle medicine.

Si è potuto altresì ipotizzare quali siano i principali parametri da rispettare nella scelta posologica: sembra importante controllare frequenza, volume settimanale e durata minima del programma nel tempo. Una proposta potrebbe essere di mantenere frequenza ≥ 3 volte a settimana, con sessioni ≥ 30 -40 minuti e durata ≥ 8 settimane. La scelta tra moderata o alta intensità non sembra determinare una differenza sostanziale negli effetti; in alcuni casi è risultata leggermente superiore l'alta intensità, anche se questa potrebbe incontrare meno la compliance della maggior parte dei pazienti, dal momento che richiede un impegno notevole per raggiungere i valori desiderati in termini di parametri cardio-polmonari (FC e VO₂) e di sforzo percepito (RPE ≥ 15).

Allo stato attuale, occorre fare le dovute attenzioni nella generalizzazione di questi risultati, in quanto tutte queste conclusioni derivano da trial con bassa numerosità campionaria e molti con bassa qualità metodologica, inoltre non è ancora presente la replicabilità di tali risultati in più studi. Ad ogni modo, è possibile interpretare e considerare questi outcome come ipotesi preliminari, nonché interessanti spunti da indagare con ulteriori studi su campioni più ampi per confermare queste ipotesi.

In questo senso sarà utile considerare campioni più rappresentativi della popolazione colpita coinvolgendo pazienti anche di sesso maschile, così come anche persone che già prima del trial svolgevano esercizio aerobico. Con queste accortezze e mantenendo un alto livello metodologico degli studi, la futura ricerca potrà confermare o confutare le ipotesi emerse in questa revisione della letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Franz J Wippold II, Mark A Whealy, Robert G Kaniecki. Evaluation of headache in adults - Up To Date
2. Classificazione Internazionale delle Cefalee Headache - Classification Committee of the International Headache Society (IHS) -The International Classification of Headache Disorders - 3rd edition. Edizione italiana a cura di Vincenzo Guidetti e Lidia Savi
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
4. F Michael Cutrer. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults - Up To Date
5. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *Bmj*. 2016;353:i2610.
6. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146-64.
7. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(2):92-103.
8. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a636.
9. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension*. 2006;47(2):189-94.
10. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1984-92.
11. Hanssen H, Minghetti A, Magon S, Rossmeissl A, Rasenack M, Papadopoulou A, Klenk C, Faude O, Zahner L, Sprenger T, Donath L. Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Mar;28(3):1103-1112. doi: 10.1111/sms.13023. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29161767.

12. Steiner TJ. Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. *J Headache Pain* 2005;6:373-7.
13. Donnet A, Emery C, Aly S, Allaf B, Cayre F, Mahieu N, Gourmelen J, Levy P, Fagnani F. Migraine burden and costs in France: a nationwide claims database analysis of triptan users. *J Med Econ.* 2019 Jul;22(7):616-624. doi: 10.1080/13696998.2019.1590841. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30836035.
14. Rosignoli, C., Ornello, R., Onofri, A., Caponnetto, V., Grazzi, L., Raggi, A., Leonardi, M., & Sacco, S. (2022). Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01471-3>
15. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache.* 2000 Nov-Dec;40(10):818-23. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00148.x. PMID: 11135026.
16. D. Valade, Emericrania, *EMC - Neurologia*, Volume 16, Issue 1, 2016, Pages 1-12, ISSN 1634-7072, [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(15\)76142-8](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(15)76142-8).
17. Dittrich SM, Günther V, Franz G, Burtscher M, Holzner B, Kopp M. Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. *Clin J Sport Med.* 2008 Jul;18(4):363-5. doi:10.1097/JSM.0b013e31817efac9. PMID: 18614890.
18. Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT, Mello MT, Vaisberg M, Peres MFP. Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial. *Neuroimmunomodulation.* 2017;24(6):293-299. doi: 10.1159/000487141. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597198.
19. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes. *Headache.* 2016 Feb;56(2):357-69. doi: 10.1111/head.12738. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26643584; PMCID: PMC4813301.
20. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML et al. (2007) Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 32:1384–1390
21. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, Yamamoto K. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Oct;28(10):1327-30. doi: 10.1097/00005768-199610000-00018. PMID: 8897392.
22. Antonio Paoli, Marco Neri. *Principi di metodologia del fitness*. Erika, 2010. p. 247-249.

23. Tarperi C, Sanchis-Gomar F, Montagnana M, Danese E, Salvagno GL, Gelati et al. Effects of endurance exercise on serum concentration of calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential link between exercise intensity and headache. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Sep 25;58(10):1707-1712.
24. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y. PMID: 30203180; PMCID: PMC6134860.,
25. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M, Suárez-Pastor P, Cuenca-Martínez F. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. *J Pain*. 2021 Dec 18:S1526-5900(21)00385-0. doi: 10.1016/j.jpain.2021.12.003. Epub ahead of print. PMID: 34929374.
26. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011 Oct;31(14):1428-38. doi: 10.1177/0333102411419681. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21890526; PMCID: PMC3236524.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
28. <https://pedro.org.au/italian/resources/pedro-scale/>
29. Hagen K, Wisløff U, Ellingsen Ø, Stovner LJ, Linde M. Headache and peak oxygen uptake: The HUNT3 study. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):437-44. doi: 10.1177/0333102415597528. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26207022.
30. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):455-64. doi: 10.1038/nrneurol.2016.93. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27389092.
31. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007;68(21):1851-61. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000262045.11646.b1>
32. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1259-72. doi: 10.4088/JCP.09r05346blu. PMID: 21062615.
33. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, Hubalek IA, Marchenko Y, Overeem LH, Piroso S, Tkachev A, Martelletti P, Sacco S; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep

- disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020 Oct 27;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5. PMID: 33109076; PMCID: PMC7590682.
34. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019 May;59(5):659-681. doi: 10.1111/head.13529. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30982963; PMCID: PMC6593989.
 35. Tuka B, Helyes Z, Markovics A, Bagoly T, Szolcsányi J, Szabó N, Tóth E, Kincses ZT, Vécsei L, Tajti J. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia*. 2013 Oct;33(13):1085-95. doi: 10.1177/0333102413483931. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23598374.
 36. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 2009 Jan;132(Pt 1):16-25. doi: 10.1093/brain/awn307. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19052139.
 37. Lee WS, Moskowitz MA. Conformationally restricted sumatriptan analogues, CP-122,288 and CP-122,638 exhibit enhanced potency against neurogenic inflammation in dura mater. *Brain Res*. 1993 Oct 29;626(1-2):303-5. doi: 10.1016/0006-8993(93)90591-a. PMID: 8281439.
 38. Nicolodi M, Del Bianco E. Sensory neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide) and vasoactive intestinal polypeptide in human saliva: their pattern in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1990 Feb;10(1):39-50. doi: 10.1046/j.1468-2982.1990.1001039.x. PMID: 1690601.
 39. Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*. 2011 Mar;17(2):187-93. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01717.x. PMID: 20659258.
 40. Louter MA, Pijpers JA, Wardenaar KJ, van Zwet EW, van Hemert AM, Zitman FG et al (2015) Symptom dimensions of affective disorders in migraine patients. *J Psychosom Res* 79(5):458–63
 41. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. (2016) Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 87:741–749
 42. Mercante JP, Peres MF, Guendler V et al (2005) Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr* 63(2A):217–20
 43. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A et al (2006) Migraine with and without aura: Association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 26:1–6
 44. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF (2000) Migraine, quality of life, and depression: A population-based case-control study. *Neurology* 55:629–635

45. Breslau N, Davis GC, Andreski P (1991) Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 37:11–23
46. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN et al (2013) Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 260(8):1960–9
47. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z (2018) Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 19:17]
48. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887.
49. Shepard, N. T., Schubert, M. C., & Eggers, S. D. (2020). Eye movement recording and ocular motility testing. In *Balance function assessment and management* (pp. 189). Plural Publishing.
50. Klein, C., & Ettinger, U. (2019). *Eye movement research: An introduction to its scientific foundations and applications*. Springer Nature.
51. Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68(3), 327–340.
52. Liu, J., Zhao, L., Lei, F., Zhang, Y., Yuan, K., Gong, Q., Liang, F., & Tian, J. (2015). Disrupted resting-state functional connectivity and its changing trend in migraine sufferers. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1892–1907.
53. Perrin, P., Schneider, D., Deviterne, D., Perrot, C., & Constantinescu, L.(1998). Training improves the adaptation to changing visual conditions in maintaining human posture control in a test of sinusoidal oscillation of the support. *Neuroscience Letters*, 245(3), 155–158.
54. Slagter, H. A., Vissers, M. E., Talsma, L. J., & Ridderinkhof, K. R. (2017). Cognitive enhancement: It's about time. *Cognitive Neuroscience*, 8(2), 119–120.
55. Martarelli, D., Cocchioni, M., Scuri, S., & Pompei, P. (2011). Diaphragmatic breathing reduces exercise-induced oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 932430.
56. Park, H.-D., Barnoud, C., Trang, H., Kannape, O. A., Schaller K., & Blanke O. (2020). Breathing is coupled with voluntary action and the cortical readiness potential. *Nature Communications*, 11(1), 1–8.
57. Peña, L. O., Martínez, M. S., & Carmona, A. F. (2020). Spontaneous breathing pattern. In *Ventilatory support and oxygen therapy in elder, palliative and End-of-Life care patients*(pp. 3–13). Springer.

58. Reiter, R. J., Tan, D. X., & Maldonado, M. D. (2005). Melatonin as an antioxidant: Physiology versus pharmacology. *Journal of Pineal Research*, 39(2), 215–216.
59. Sclocco, R., Garcia, R. G., Kettner, N. W., Isenburg, K., Fisher, H. P., Hubbard, C. S., Ay, I., Polimeni, J. R., Goldstein, J., Makris, N., Toschi, N., Barbieri, R., & Napadow, V. (2019). The influence of respiration on brainstem and cardiovagal response to auricular vagus nerve stimulation: A multimodal ultrahigh-field (7T) fMRI study. *Brain Stimulation*, 12(4), 911–921.
60. Vila-Pueyo, M., Hoffmann, J., Romero-Reyes, M., & Akerman, S. (2018). Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache. *Cephalalgia*, 39(13), 1635–1660. <https://doi.org/10.1177/0333102418784698>
61. Streng A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, Hammes M, Wagenpfeil S, et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46(10): 1492–1502
62. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 310–316
63. Cady RK, Mathew N, Diener HC, Hu P, Haas M and Novak GP. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache* 2009; 49(2): 216–226.
64. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Jul;25(7):513-517. doi: 10.1111/nep.13709. Epub 2020 Mar 15. PMID: 32147926.
65. Busch V and Gaul C. Exercise in migraine therapy is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache* 2008; 48(6): 890–899.
66. Varkey E, Hagen K, Zwart JA and Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia* 2008; 28(12): 1292–1297
67. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116(9): 1081–1093
68. Johnson KW, Bolay H (2006) Neurogenic inflammatory mechanisms: Lippincott. Williams & Wilkins, PA, USA
69. Welch K, Ramadan NM (1995) Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 134(1–2):9–14

70. Mauskop A, Altura BM (1998) Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 5(1):24–27
71. Lockett D, Campbell J (1992) The effects of aerobic exercise on migraine. *Headache* 32(1):50–54
72. Grimm L, Douglas D, Hanson P (1981) Aerobic training in the prophylaxis of migraine. *Med Sci Sports Exer* 15
73. Norlander E, Cider A, Carlsson J, Linde M (2007) Improvement of exercise capacity in patients with migraine—methodological considerations. *Cephalalgia* 27:575–579
74. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Lüthje S, Sye W, Niederberger U, et al: Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med* 2011;32:455–460.
75. Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber W, Graf M, Keller A, et al: Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs ? *J Headache Pain* 2014;15:1–10.
76. Woldeamanuel Y, Cowan R: The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol* 2016;263: 669–676.
77. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E: Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337–1345.
78. Varkey E, Sider A, Carlsson J, Linde M. A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine.
79. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007;68(21):1851-61. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000262045.11646.b1>
80. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia*. 2003;23(10):972-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00624.x>
81. Donna-Marie C, Lockett MA, Campbell JF. The effects of aerobic exercise on migraine. *Headache*. 1992;32(1):50-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3201050.x>
82. Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy: is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache*. 2008;48(6):890-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01045.x>