

ASPETTI TERAPEUTICI DELL'EMICRANIA MESTRUALE

R.E. Nappi, S. Detaddei, G. Sances, B. Brundu, A. Sommacal,
N. Ghiotto, C. Farina, F. Polatti

Numerosi studi hanno documentato l'esistenza di un forte legame tra la storia naturale dell'emicrania e gli eventi riproduttivi femminili. Prima della pubertà non esistono differenze tra i due sessi per quanto riguarda la frequenza dell'emicrania, mentre dall'adolescenza in poi essa risulta prevalente nelle donne (18%) rispetto agli uomini (6%). Il dimorfismo sessuale di tale disturbo è sicuramente da attribuire al complesso ruolo degli ormoni femminili, in particolare degli estrogeni, nell'ambito dei meccanismi che scatenano gli attacchi di emicrania. La vita riproduttiva femminile è scandita da una serie di eventi ormonali, tra cui il menarca, la gravidanza e la menopausa, in grado di influenzare la frequenza e l'intensità dell'emicrania. A questi, si devono aggiungere le eventuali manipolazioni farmacologiche di tipo ormonale, quali la contraccezione, gli induttori dell'ovulazione, le terapie ovariostatiche, nella vita fertile e la terapia sostitutiva nella postmenopausa.

Il ciclo mestruale è l'espressione di una sequenza di eventi fisiologici, che coinvolgono il complesso ipotalamo-ipofisario, in grado di influenzare l'attività di tutti i principali neurotrasmettitori e neuromodulatori, tra cui

in particolare il sistema oppioidergico e serotonergico. Le fluttuazioni degli steroidi gonadici modulano, pertanto, la soglia dolorosa durante il ciclo mestruale, attraverso modificazioni dell'eccitabilità neuronale, della reattività vascolare cerebrale e delle funzioni neuroendocrine.

L'emicrania mestruale risulta spesso fortemente invalidante e resistente alle terapie di profilassi e sintomatiche, oltre che correlata, nella maggior parte dei casi, ad un complesso di sintomi che fanno parte della cosiddetta sindrome premestruale (mastodinia, ritenzione idrica, depressione, irritabilità, etc.).

Un corretto approccio terapeutico all'emicrania mestruale, sia utilizzando trattamenti a scopo preventivo che farmaci di estinzione delle crisi dolorose, prevede il riconoscimento, attraverso la compilazione accurata di carte diario da parte della paziente, della eventuale periodicità mestruale.

EMICRANIA MESTRUALE

Secondo l'IHS (*International Headache Society*), l'emicrania mestruale consiste in un attacco di emicrania senz'aura che si verifica quasi esclusivamente in

un particolare momento del ciclo mestruale; in base a tale definizione, almeno il 90% degli attacchi si dovrebbe presentare nel periodo compreso tra i 2 giorni precedenti la mestruazione e l'ultimo giorno della stessa.

Il significato del termine di emicrania mestruale è però assai controverso in letteratura, e i problemi nosografici relativi a questo aspetto sono stati elegantemente discussi in una recente rivisitazione da parte della MacGregor. L'Autrice ha suggerito di riservare la definizione di emicrania mestruale a quelle forme di emicrania i cui attacchi si manifestano esclusivamente nel periodo compreso tra i giorni -2 e +2 del ciclo; questo periodo è infatti caratterizzato da una riduzione dei livelli di estrogeni, come segnalato da Somerville molti anni fa. L'assenza di criteri nosografici universalmente adottati spiega le notevoli discrepanze nel tasso di prevalenza della emicrania mestruale, che varia dal 4 al 73% della popolazione. D'altra parte, i rapporti tra il ciclo ovarico e l'emicrania non si limitano ai flussi mestruali; i meccanismi che sottendono agli attacchi verosimilmente variano in relazione alla complessità del controllo neuroendocrino della funzione riproduttiva. Inoltre, la presenza di disordini mestruali, quali ad esempio il disturbo dell'umore della fase tardo-luteale e la dismenorrea, può complicare ulteriormente il quadro clinico. In effetti, il fatto che sia necessario un periodo di esposizione di vari giorni ad elevati livelli di estrogeni perché la caduta del livello di questi ormoni precipiti l'attacco emicranico spiega in modo soddisfacente l'emicrania mestruale "vera"; ciò non giustifica, tuttavia, il fenomeno per cui le donne sono vulnerabili allo sviluppo dell'emicrania durante l'intero ciclo

mestruale, e cioè sia in fase premenstruale che postmenstruale ed ovulatoria (cosiddetta emicrania "correlata alle mestruazioni").

Nell'ambito della valutazione di quale possa essere la prevalenza dell'emicrania mestruale, è necessario tenere conto delle possibili sorgenti di variabilità, che comprendono i diversi momenti di insorgenza degli attacchi, le caratteristiche degli stessi, con particolare attenzione alle diverse forme di cefalea ed alle possibilità di errori derivati dall'autovalutazione, oltre che alla ritmicità del ciclo mestruale. Inoltre, se consideriamo che i soggetti emicranici sono caratterizzati da una suscettibilità geneticamente determinata a sviluppare crisi dolorose, verosimilmente legata ad una scarsa capacità adattativa ai fattori scatenanti possiamo ipotizzare che le fluttuazioni dei livelli degli steroidi gonadici siano in grado di modulare la soglia di insorgenza dell'emicrania in risposta a stimoli percepiti come stressanti. In letteratura è disponibile un'ampia serie di acquisizioni sul ruolo che le fluttuazioni degli steroidi gonadici svolgono nella modulazione dei sistemi coinvolti nel fenomeno della predominanza dell'emicrania nel sesso femminile; questi dati possono essere riassunti come segue.

Sistema oppioide: somministrato per via sistemica, il naloxone, un'antagonista del recettore μ , induce il massimo incremento dei livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH) nella fase luteale, mentre il minimo della risposta si osserva nella fase follicolare precoce. Il fenomeno è legato al fatto che, oltre ad essere coinvolto nell'analgesia e nei disordini affettivi e comportamentali associati ad un'alterata risposta adattativa agli stimoli interni ed ester-

ni, il tono oppioide a livello ipotalamico controlla la secrezione di gonadotropine; a sua volta, esso è influenzato dagli steroidi gonadici, soprattutto estrogeni, nel corso del ciclo mestruale.

Pazienti con emicrania perimestruale mostrano un deficit del rilascio di LH indotto dal naloxone nell'immediata prossimità dell'attacco, analogamente a quanto si osserva in pazienti affette da sindrome premenstruale, ma non cefalalgiche.

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA): l'influenza del sistema riproduttivo sulla risposta di stress consente all'organismo femminile un più efficace adattamento in situazioni di emergenza. L'attività dell'asse HPA varia infatti nel corso del ciclo ovarico, e gli estrogeni modificano la responsività dell'asse agli stimoli stressanti. In pazienti con emicrania mestruale, la risposta del cortisolo ad alte dosi di naloxone è ridotta nella fase luteale, mentre è normale durante quella follicolare. D'altra parte, donne con sindrome premenstruale mostrano un'esagerata risposta del cortisolo plasmatico alla somministrazione in bolo di corticotropin-releasing hormone (CRH) rispetto ai soggetti asintomatici di controllo; il fenomeno sembra essere indipendente dalla comorbidità con emicrania mestruale.

Sistema adrenergico: sono numerose le evidenze sperimentali che dimostrano che il tono basale dell'attività simpatica e la sensibilità recettoriale adrenergica sono influenzati dalla ciclicità mestruale. In pazienti con emicrania mestruale è stata descritta l'esistenza di eccessive fluttuazioni dei livelli plasmatici di dopamina- β -idrossilasi, con bassi livelli nel periodo tardo-luteale. Come già ricordato, le pazienti con emicrania me-

struale sono caratterizzate da una transitoria, periodica caduta dell'attività degli oppioidi endogeni. Il fatto che l'effetto inibitorio centrale del sistema oppioide sia prevenuto da agenti bloccanti dei recettori α_2 -adrenergici suggerisce l'esistenza di una possibile interazione tra oppioidi e catecolamine negli effetti neuroendocrini del naloxone. In donne con emicrania mestruale, la clonidina è in grado di stimolare il rilascio di β -endorfine (β -EP) e growth hormone (GH) durante la fase follicolare, e di attenuare i livelli plasmatici di MHPG e noradrenalina (NA). La clonidina riduce le concentrazioni di MHPG e NA anche nella fase luteale, ma in questo caso non si osserva l'incremento di β -EP e GH; il fenomeno suggerisce che il periodo premenstruale è caratterizzato da una ridotta sensibilità dei recettori α_2 -adrenergici postsinaptici. A favore di una deficitaria interazione fra steroidi gonadici e catecolamine gioca anche l'evidenza che donne normali e pazienti con emicrania non perimestruale mostrano in fase luteale un marcato incremento dei livelli piastrinici di NA, che non si riscontra nelle pazienti con emicrania premenstruale; queste ultime, inoltre, sono caratterizzate da una riduzione dei livelli piastrinici di adrenalina (A) nella fase luteale.

Sistema serotoninergico: la funzione piastrinica e l'attività della serotonina (5-HT) sono state ampiamente indagate nelle pazienti emicraniche. Nelle donne normali i livelli piastrinici di 5-HT non variano nel corso del ciclo mestruale, ma mostrano un incremento al momento del flusso. Per contro, nelle donne con emicrania premenstruale le concentrazioni intraplastriniche di 5-HT aumentano significativamente nelle fasi premenstruale e mestruale del ci-

clo ovarico. Inoltre, nelle donne con emicrania mestruale i valori medi di 5-HT nelle piastrine si riducono marcatamente durante l'attacco doloroso. Serotonina e monoamino-ossidasi B (MAO-B) sembrano essere caratterizzate da una compartimentalizzazione sia nei neuroni che nelle piastrine, e numerosi studi suggeriscono che l'attività MAO-B nelle piastrine rappresenti un buon marker dell'attività serotoninergica centrale. Inoltre, il milieu ormonale potrebbe giocare un ruolo nella regolazione non genomica dell'attività MAO-B. Recenti osservazioni suggeriscono che le pazienti con emicrania mestruale sono caratterizzate da un'ipersensibilità dei sistemi serotoninergici all'azione modulatoria degli ormoni, in considerazione del fatto che in queste pazienti l'attività MAO-B aumenta nella fase luteale in maniera più marcata che nelle donne asintomatiche di controllo.

Prostaglandine: i livelli di prostaglandine (PG) a livello dell'endometrio aumentano del triplo passando dalla fase follicolare a quella luteale, e in fase mestruale si assiste ad un ulteriore incremento, che svolge un ruolo stimolatorio sulla contrattilità uterina. Le concentrazioni delle PG nell'endometrio appaiono essere aumentate in donne sia con dismenorrea che con emicrania mestruale, e i livelli plasmatici di alcune PG variano a seconda della fase del ciclo e durante l'attacco emicranico. Inoltre, le PG sono coinvolte nella modulazione dei sistemi NA-ergici di controllo del dolore e nel rilascio di 5-HT da parte delle piastrine e dei neuroni serotoninergici in risposta all'ischemia a livello cerebrale, fenomeno che è sotto il controllo degli estrogeni e che probabilmente contribuisce alla patogenesi della emicrania mestruale. Oltre alle

alterazioni del metabolismo delle PG e della 5-HT che si osservano nella fase luteale nelle pazienti con emicrania mestruale, altri aspetti della funzione piastrinica possono essere presi in considerazione nella patogenesi: ad esempio, modificazioni dell'aggregabilità piastrinica sono state descritte nella emicrania mestruale, soprattutto nella fase luteale.

Prolattina: i farmaci antagonisti dopaminergici inducono un'aumento del rilascio di prolattina nel corso della fase luteale in tutte le donne, e nel corso dell'intero ciclo mestruale nelle donne con emicrania mestruale; tuttavia, i livelli plasmatici basali di prolattina restano nel range di normalità durante tutto il ciclo mestruale nelle pazienti con emicrania mestruale. Inoltre, l'infusione di thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimola il rilascio di prolattina in queste pazienti, ma non durante un attacco emicranico; per spiegare questo fenomeno è stata ipotizzata l'occorrenza di un'ipersensibilità dopaminergica associata ad una ridotta attività serotoninergica.

Melatonina: l'escrezione urinaria di melatonina durante la notte è ridotta nelle pazienti emicraniche in tutte le fasi del ciclo mestruale, e il normale incremento presente nella fase luteale è meno evidente. Il significato di queste discrete alterazioni non è chiaro, ma è stato proposto che il deficit di melatonina sia da mettere in relazione alla funzione nocicettiva, e più precisamente al controllo delle fluttuazioni circadiane della soglia dolorifica.

Nitrossido: il riconoscimento del ruolo chiave del nitrossido (NO) nel dolore emicranico e l'osservazione che esiste un incremento estrogeno-mediato dell'attività e/o dell'espressione della NO-sintetasi (NOS) endoteliale hanno

aperto un nuovo campo di ricerca nella patogenesi della emicrania mestruale. A questo proposito, è stato recentemente dimostrato che in donne con emicrania mestruale è presente un'eccessiva attività della via metabolica L-arginina-NO a livello piastrinico durante la fase luteale.

PRINCIPI DI TERAPIA

Il trattamento dell'emicrania mestruale è basato sull'uso di farmaci sintomatici in fase acuta e di profilassi a breve termine, temporizzata sulla fase perimestruale, e continua, se sono presenti altri attacchi durante il mese.

Terapia sintomatica

La terapia sintomatica si avvale degli stessi principi e delle stesse linee guida utilizzati negli attacchi di emicrania senz'aura non correlati alle mestruazioni: analgesici, quali gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli ergot derivati e i triptani e farmaci specifici per i sintomi, per esempio la nausea e il vomito (Tab. 1). L'emicrania mestruale è spesso carat-

terizzata da una minor responsività agli analgesici e da una maggior probabilità di ricaduta, dal momento che gli attacchi possono durare più a lungo. Non esiste un farmaco di prima scelta: è importante provare diversi tipi di trattamento, in modo tale da individuare quello più efficace nel caso specifico.

L'inibizione della produzione delle prostaglandine, che aumenta nelle pazienti con emicrania mestruale, può fornire la spiegazione dell'efficacia e dell'utilità dei FANS, che risultano particolarmente indicati nel caso di donne con dismenorrea.

La ergotamina e la diidroergotamina, agiscono sia sui recettori serotoninergici che sui recettori dopaminergici, con azione piuttosto aspecifica e rischio di diversi effetti collaterali, oltre che di tossicità.

Il sumatriptan, agonista selettivo dei recettori 5-HT 1D/1B, ha dimostrato una notevole rapidità d'azione ed una maggiore sicurezza cardiovascolare rispetto ai derivati ergotaminici nei diversi studi condotti. Solbach ha analizzato 1104 pazienti che hanno partecipato ad uno studio doppio-cieco, placebo-controllato, tra cui ha individuato retrospettivamente 157 donne trattate

Tab. 1 - **Terapia sintomatica dell'emicrania mestruale.**

Analgesici (FANS e altri)	Naprossene sodico, Ibuprofene, ASA, Indometacina, Diclofenac, Paracetamolo
Ergot derivati	Ergotamina, Diidroergotamina
Agonisti selettivi dei recettori della 5-HT	Sumatriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan
Antiemetici	Metoclopramide, Domperidone
Combinazioni	Lisina acetilsalicilato+metoclopramide Indometacina+caffeina+proclorperazina

per un attacco di emicrania mestruale (insorgenza nel periodo compreso tra il giorno precedente ed i primi 4 giorni di flusso mestruale). L'80% di tali donne trattate con sumatriptan (6 mg s.c.) ha avuto un miglioramento della sintomatologia (riduzione del dolore da severo o moderato a lieve o assente) nell'arco di 1 ora, rispetto al solo 19% delle donne trattate con placebo ($p < 0.001$). Le percentuali di risposta per il dolore ed i sintomi associati erano simili e persino migliori negli attacchi mestruali se comparati con quelli non legati alle mestruazioni (70% di sollievo dal dolore ad 1 ora nelle donne trattate con sumatriptan, rispetto al 20% di quelle trattate con placebo). Facchinetti et al., invece, hanno condotto uno studio prospettico multicentrico, in cui 179 pazienti sono state trattate con sumatriptan (6 mg s.c.) per almeno un attacco di emicrania mestruale (insorgenza nel periodo compreso tra i 3 giorni precedenti ed i 5 giorni successivi all'inizio del flusso mestruale). Il 71% di tali donne ha riportato dopo 1 ora un miglioramento del dolore, rispetto al 22% di quelle trattate con placebo ($p < 0.001$). Una percentuale ampia di pazienti, comunque, ha avuto una ricaduta, che si è dimostrata ugualmente responsiva al sumatriptan. In un altro studio, la diagnosi di emicrania mestruale (definita in base ad una storia di più dell'80% di attacchi di emicrania tra i 3 giorni precedenti ed i primi 5 giorni di flusso mestruale) è stata confermata in maniera prospettica solo nell'11% delle 93 pazienti analizzate, mentre il 52% aveva un'emicrania correlata alle mestruazioni. In tale sottogruppo di pazienti il sumatriptan (100 mg per os) si è rivelato meno efficace nel caso di attacchi nell'ambito del periodo mestruale (miglioramento del

dolore da moderato/severo a lieve/assente dopo 4 ore nel 56% degli attacchi) rispetto a quelli che insorgono al di fuori di tale periodo (miglioramento da moderato/severo a lieve/assente dopo 4 ore nell'81% degli attacchi), sebbene in entrambi i casi fosse di beneficio significativamente maggiore del placebo. Tale studio risulta particolarmente interessante perché suggerisce innanzitutto che la diagnosi di emicrania mestruale può essere fatta solo in maniera prospettica e, secondariamente, che gli attacchi mestruali sono meno responsivi al trattamento.

Allo stesso modo, diversi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia degli altri triptani: zolmitriptan, rizatriptan ed eletriptan (non ancora in commercio). Essi sono risultati efficaci sia nel caso di emicrania mestruale, sia nel caso di emicrania non correlata alle mestruazioni, anche nel controllo dei sintomi neurovegetativi associati (nausea e vomito).

Terapia di profilassi a breve termine

Il trattamento di profilassi emicranica è indicato quando gli attacchi sono particolarmente intensi, invalidanti, di lunga durata e scarsamente responsivi agli analgesici. Nel caso specifico dell'emicrania mestruale è possibile stabilire una profilassi a breve termine, indicata allorché il ciclo mestruale è regolare e gli attacchi emicranici sono pertanto prevedibili. La terapia di profilassi continua non ha ragion d'essere nei casi di emicrania mestruale "vera" e viene proposta soltanto quando le pazienti soffrono di altri attacchi nel corso del ciclo mestruale, non chiaramente correlabili alle mestruazioni.

Per poter stabilire il momento esatto in cui iniziare la terapia è indispensabile la compilazione da parte della paziente di una carta diario, che permetta di comprendere in quale momento insorgono gli attacchi di emicrania, in rapporto al ciclo mestruale. La mini-profilassi comprende diversi farmaci: FANS, ergot-derivati, triptani, estrogeni ed altre terapie ormonali.

L'inibizione delle prostaglandine da parte dei FANS risulta particolarmente utile nel trattamento della dismenorrea, oltre che del dolore emicranico. Sances e collaboratori hanno condotto uno studio doppio-cieco in cui è stato somministrato a 40 donne naprossene sodico (550 mg per 2 volte al dì) a partire dal 7° giorno precedente fino al 6° giorno successivo all'inizio della mestruazione, con una scomparsa dell'emicrania nel 33% delle donne trattate con il farmaco attivo. Secondo l'esperienza di Boyle, la profilassi con naprossene sodico risulta efficace anche se iniziata subito prima dell'attacco emicranico atteso (2 cp da 275 mg, seguite da 1 cp ogni 6-8 ore per 3-5 giorni). Se il trattamento risulta efficace, la posologia può essere corretta per individuare la dose minore, ma comunque in grado di controllare l'insorgenza degli attacchi.

In alternativa, può essere condotta una mini-profilassi con ergotamina, ergonovina maleato o diidroergotamina (DHE) a lento rilascio. L'ergotamina non sembrerebbe indurre rischio di dipendenza se usata limitatamente al periodo mestruale e ad un dosaggio massimo totale di 10 mg in 7 giorni, ma gli studi condotti per valutare la sua reale efficacia sono purtroppo limitati, non controllati e di piccole dimensioni.

Un approccio alternativo al trattamen-

to profilattico dell'emicrania consiste nella somministrazione di magnesio, basata sulla dimostrazione che i livelli intracellulari di tale elemento risultano inferiori nelle donne emicraniche rispetto ai controlli. Facchinetti e collaboratori in uno studio controllato verso placebo hanno somministrato pidolato di magnesio (120 mg 3 volte al dì) a donne affette da sindrome pre-mestruale a partire dal 15° giorno del ciclo mestruale fino al primo giorno della successiva mestruazione. I risultati dello studio hanno dimostrato un notevole miglioramento dei sintomi dolorosi premenstruali nei soggetti trattati rispetto al placebo e una correlazione negativa tra i livelli di magnesio nei polimorfonucleati ed il dolore emicranico. L'efficacia del magnesio è stata, inoltre, confermata in donne con emicrania mestruale.

Newman et al. hanno condotto uno studio pilota non controllato con sumatriptan orale come profilassi intermittente dell'emicrania correlata alle mestruazioni in 20 pazienti sensibili a sumatriptan (25 mg x 3/die a partire dai 2-3 giorni precedenti la mestruazione per 5 giorni), trattando complessivamente 126 cicli mestruali. L'emicrania era assente nel 52.4% e ridotta d'intensità del 50% o più nel 42% delle donne. Anche il naratriptan, non in commercio in Italia, è stato utilizzato nella terapia profilattica dell'emicrania in uno studio doppio-cieco parallelo alla dose di 1 o 2.5 mg, 2 volte al dì da -2 a +3, controllato verso placebo. Il naratriptan 1 mg x 2/die si è dimostrato più efficace del placebo e del dosaggio di 2.5 mg x 2/die (quest'ultimo superiore a placebo, ma non significativamente).

Un ultimo tipo di approccio consiste nella supplementazione ormonale a base di estrogeni nei giorni precedenti

la mestruazione, per prevenire la fisiologica diminuzione degli stessi in tale fase del ciclo. Diversi studi sono stati condotti mediante la somministrazione di estradiolo per via transdermica (cerotti o gel), alcuni dei quali hanno dimostrato una reale efficacia nella prevenzione degli attacchi mestruali, soprattutto alla dose di 100 mcg (fino al 50% di crisi emicraniche in meno).

Alcuni accorgimenti pratici sono stati proposti nel tentativo di migliorare l'andamento dell'emicrania mestruale, quali ad esempio proseguire una terapia contraccettiva per tre cicli consecutivi in modo da avere meno cicli mestruali; alterare il rapporto tra estrogeni e progestinici; interrompere il ciclo mestruale agendo a livello ipotalamo-ipofisario con analoghi del GnRH associati alla cosiddetta "add-back therapy"; interferire con il ciclo utilizzando un derivato androgenico come il danazolo, o un antiestrogeno come il

tamoxifene, o un agonista dopaminergico come la bromocriptina (che blocca il rilascio di prolattina).

CONCLUSIONI

Sulla base di queste brevi considerazioni, emerge chiaramente la complessità della gestione della paziente con emicrania mestruale che richiede un approccio multispecialistico. Il ginecologo può, infatti, contribuire a chiarire i determinanti ormonali del disturbo, oltre che proporre terapie endocrine alternative all'uso di analgesici.

In generale è comunque corretto seguire le regole proposte dalle linee guida, personalizzando la terapia nel momento in cui l'attacco risulta prevedibile e tenendo presente che nello stesso soggetto gli attacchi possono essere sensibili in modo variabile ai diversi farmaci.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BOYLE C.A.J.: *Management of menstrual migraine*. Neurology 1999; 53: S14-S18, 1999.
- 2) DENNERSTEIN L., MORSE C., BURROWAS G. et al.: *Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol*. Gynecol. Endocrinol. 1988; 2: 113-120.
- 3) FACCHINETTI F., BORELLA P., SANCES G. et al.: *Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes*. Obstet. Gynecol. 1991; 78: 177-181.
- 4) FACCHINETTI F., SANCES G., BORELLA P. et al.: *Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects of intracellular magnesium*. Headache 1991; 5: 298-301.
- 5) FACCHINETTI F., BONELLIE G., KANGASNIEMI P. et al.: *The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine*. Obstet. Gynecol. 1995; 86: 911-916.
- 6) FIORONI L., MARTIGNONI E., FACCHINETTI F.: *Changes of neuroendocrine axes in patients with menstrual migraine*. Cephalalgia 1995; 15: 297-300.
- 7) GRANELLA F., SANCES G., ZANFERRARI C. et al.: *Migraine without aura and reproductive like events: a clinical epidemiological study in 1300 women*.

- Headache 1993; 33: 385-389.
- 8) LEWIS Jr J.M., FROHMAN E.M.: *Diagnosis and management of headache*. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2001; 28: 205-224.
 - 9) MacGREGOR E.A.: *Menstruation, sex hormones, and migraine*. Neurol. Clin. 1997; 15: 125-141.
 - 10) MacGREGOR A.: *Migraine associated with menstruation*. Funct. Neurol. 2000; 15: 143-153.
 - 11) NAPPI G., FACCHINETTI F., ROSSI F.: *Headache and menstrually related disorders: in search of a consensus*. Cephalalgia 1997; 17, Suppl 20.
 - 12) NAPPI R.E., VENERONI F., CHIAPPARINI I. et al.: *Gonadal hormones and migraine: a tight bondage within the female brain*. Sem. Headache Management 1999; 4: 11-15.
 - 13) NERI I., GRANELLA F., NAPPI R.E. et al.: *Characteristics of headache at menopause: a clinicoepidemiological study*. Maturitas 1993; 17: 31-37.
 - 14) NEWMAN L.C., LIPTON R.B., LAY C.L. et al.: *A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine*. Neurology 1998; 51: 307-309.
 - 15) RAPOPORT A.M., RAMADAN N.M., ADELMAN J.U. et al.: *Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig) for the acute treatment of migraine: a multicentre, double-blind, placebo controlled, dose range-finding study*. Neurology 1997; 49: 1210-1218.
 - 16) SALONEN R., SAIERS J.: *Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses*. Cephalalgia 1999; 19: 16-19.
 - 17) SANCES G., MARTIGNONI E., FIORONI L. et al.: *Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study*. Headache 1990; 11: 705-709.
 - 18) SCHARFF L., MARCUS D.A., TURK D.C.: *Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study*. Headache 1997; 37: 203-210.
 - 19) SILBERSTEIN S.D.: *Sex hormones and headache*. Rev. Neurol. 2000; 156: 30-41.
 - 20) SILBERSTEIN S.D., MERRIAM G.R.: *Physiology of the menstrual cycle*. Cephalalgia 2000; 20: 148-154.
 - 21) SILBERSTEIN S.D., MASSIOU H., LE JEUNNE C. et al.: *Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine*. Obstet. Gynecol. 2000; 96, 2: 237-242.
 - 22) SOLBACH W., WAYMER R.S.: *Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan*. Obstet. Gynecol. 1993; 82: 769-772.
 - 23) SOMMERVILLE B.W.: *Estrogen-withdrawal migraine*. Neurology 1975; 25: 239-244.
 - 24) TASSORELLI C., SANDRINI G., PROIETTI CECCHINI A. et al.: *Changes in the nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women*. J. Psychosom. Med., in press.