

CICLO RIPRODUTTIVO, CONTRACCETTIVI ORMONALI ED EMICRANIA

Fabio Facchinetti, Valentina Vaccaro

Dipartimento Materno-Infantile, U.O. Ginecologia ed Ostetrici,
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il sistema endocrino è un sistema di comunicazione complesso che, integrandosi con il sistema nervoso, controlla per via umorale numerose funzioni essenziali alla sopravvivenza dell'individuo, alla sua crescita e al mantenimento della specie. Nonostante le numerose diversità esistenti tra sistema endocrino e sistema nervoso, essi presentano un notevole grado di integrazione morfofunzionale: il sistema neuroendocrino. La struttura chiave a livello della quale la maggior parte di queste funzioni si esplica, è l'ipotalamo. A questo livello, infatti, le funzioni vegetative, emozionali e temporali indispensabili per il nostro essere ed il nostro esistere, nello spazio e nel tempo, sono integrate e tradotte in segnali ordinati che il sistema endocrino pone in essere.

In riferimento alle cefalee primarie, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sembra costituire la struttura più importante nell'ambito dei vari sistemi endocrini. Una spiegazione può essere ricercata nel fatto che il sistema riproduttivo condiziona in maniera significativa la vita umana, dal momento che la sua integrità è assolutamente necessaria per la conservazione delle specie. La vita della donna è segnata da numerose importanti tappe ormonali: il menarca, la gravidanza, la contraccezione, la menopausa e la terapia ormonale sostitutiva. Il normale ciclo mestruale induce cambiamenti non solo a livel-

lo del tratto genito-urinario ma anche in altri distretti corporei, come risultato di complesse variazioni ormonali. Quindi, esiste una duplice relazione tra gli ormoni sessuali dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed i neurotrasmettitori centrali ritenuti coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania.

Sotto il controllo della noradrenalina, della serotonina, degli oppioidi e di altri neurotrasmettitori, l'ipotalamo secreta un ormone rilasciante le gonadotropine (l'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante, LHRH) in maniera pulsatile; quest'ultimo, a sua volta, stimola il rilascio degli ormoni ipofisari luteinizzante (LH) e follicolostimolante (FSH) nel torrente ematico regolando in tal modo il ciclo ovarico. Alcuni neurotrasmettitori, come le catecolamine, l'acetilcolina ed il peptide intestinale vasoattivo, stimolano la sintesi di LHRH. Invece, i peptidi oppioidi, il fattore rilasciante la corticotropina, la melatonina e l'acido γ -amminobutirrico, svolgono un'azione inibente il rilascio di LHRH. La dopamina e la serotonina (5-HT) esercitano sia effetti stimolatori che inibitori, a seconda della circostanza¹.

Il progesterone e l'estradiolo secreti dall'ovaio esercitano un feedback sia sull'ipofisi al fine di regolare le concentrazioni di LH ed FSH sia sull'ipotalamo per regolare la secrezione di LHRH stesso. Estradiolo e progesterone esercitano effetti diretti sul SNC legandosi a recet-

tori del sistema oppioide o di altri sistemi neuronali responsabili del comportamento riproduttivo e del rilascio di gonadotropine². In particolare, il ruolo dei peptidi oppioidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è stato ormai più volte affermato nella specie umana così come la modulazione degli ormoni ovarici sull'attività analgesica oppioido-correlata³.

L'estradiolo inoltre aumenta il numero dei recettori progestinici e muscarinici e modula i recettori serotoninergici e β -adrenergici. Al contrario, il progesterone modula gli effetti estrogenici sul recettore per la serotonina⁴. Inoltre, sia l'estradiolo che il progesterone influenzano il metabolismo indolico attraverso il loro effetto sugli enzimi metabolizzanti. I suddetti cambiamenti giustificano le importanti modificazioni dell'attività della serotonina che si verificano durante il ciclo mestruale, sia nelle pazienti asintomatiche che in quelle con emicrania⁵.

La secrezione di LH stimolata dagli estrogeni può anche essere mediata dalle prostaglandine. Al contrario, la prostaglandina E2 α inibisce la produzione di progesterone stimolata dalle gonadotropine per mezzo delle cellule luteiniche. Le prostaglandine, chiamate E2, fungono da neurotrasmettitori. Alcune scoperte indicano che il rilascio di LHRH può essere regolato direttamente dalla produzione interneurale di E2 che media anche gli effetti delle catecolamine sull'attività dell'LHRH. Il ruolo dei prostanoïdi e dei leucotrieni nella patogenesi dell'emicrania è ben noto. Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di prostaglandina E1 negli esseri umani può produrre

una cefalea emicranio-simile in pazienti non emicranici⁶. A basse concentrazioni, lo stesso composto è un potente vasocostrittore, mentre ad alte concentrazioni è un vasodilatatore. Inoltre, farmaci che inibiscono la sintesi di prostaglandine avevano mostrato qualche efficacia nel prevenire l'emicrania mestruale⁷. Nel complesso, le prostaglandine inibiscono la trasmissione adrenergica, sintetizzano nocicettori e promuovono lo sviluppo di flogosi neurogena attraverso il rilascio di sostanza P, vasodilatazione, stravasamento di proteine plasmatiche e risposta infiammatoria. L'infiammazione neurogena è responsabile della maggior parte della sensazione di dolore della cefalea⁸.

Evidenze cliniche

Numerose evidenze cliniche dimostrano l'esistenza di una modulazione, svolta dagli ormoni sessuali, sugli attacchi emicranici nelle donne. Le considerazioni di base prendono spunto da dati epidemiologici che permettono di affermare che l'emicrania è una patologia prettamente femminile. In realtà, studi longitudinali e prospettici realizzati in Finlandia dimostrano che, durante l'adolescenza, i.e. nella vita prepuberale, maschi e femmine presentano tassi simili di prevalenza⁹.

Con il passar del tempo, durante il periodo riproduttivo, gli attacchi di emicrania mostrano uno schema cronologico sincrono rispetto al ciclo mestruale: le donne hanno da due a cinque attacchi al mese, quasi costantemente come un'emicrania associata al ciclo mestruale; in alcune donne gli attacchi emicranici si verificano esclusivamente nel periodo preme-

struale, portando ad una diagnosi di emicrania mestruale, una forma di emicrania senz'aura¹⁰. La fisiologica assenza di ciclo mestruale associata alla gravidanza, è seguita da una totale mancanza di emicrania che scompare completamente dal terzo mese, ricomparendo quasi certamente nel periodo postpartum¹¹. Né l'emicrania con aura né la cefalea tension-type mostrano una modulazione ormonale simile a quella dell'emicrania senz'aura. In realtà, l'emicrania con aura non si modifica in gravidanza infatti le pazienti non riferiscono un cambiamento nel numero e nel tipo di attacchi¹². Queste forme di cefalea primaria differiscono, nella loro evoluzione, anche alla fine della vita riproduttiva sebbene esista qualche contraddizione circa l'effetto della menopausa sulla cefalea: per alcuni autori c'è una regressione, per altri un peggioramento¹³⁻¹⁴.

Con il sopraggiungere della menopausa ci si aspetterebbe un peggioramento o persino la comparsa ex novo dell'emicrania, associandosi questa ad una drastica riduzione dei livelli estrogenici. Tuttavia, ciò non sembra verificarsi poiché la distribuzione delle varietà di cefalea durante la menopausa è simile a quella esistente nel periodo fertile¹⁵. Pertanto possiamo concludere che gli estrogeni non sono i mediatori diretti tra eventi riproduttivi ed evoluzione clinica della cefalea e che altri fattori di origine neurale possono essere coinvolti.

Comunque, secondo studi controllati, l'emicrania senza aura va in contro ad un miglioramento nella maggior parte dei casi, mentre la cefalea tension-type mostra una tenden-

za al peggioramento dal momento che in alcuni casi viene riferito il passaggio da una emicrania ad una cefalea tension-type. Gli autori concordano nel ritenere che l'asportazione chirurgica delle ovaie con l'improvvisa riduzione della secrezione ormonale è associata ad un peggioramento dell'emicrania: la menopausa chirurgica rappresenta pertanto una causa della natura cronica dell'emicrania¹².

Più incerti sono i dati sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva sull'andamento clinico dell'emicrania perché non esistono studi controllati in letteratura. Basandosi su esperienze cliniche, fu consigliato l'uso di estrogeni naturali piuttosto che sintetici, così come la somministrazione della più bassa dose di ormoni¹⁶. Uno studio prospettico, randomizzato, ha dimostrato che la via di somministrazione transdermica dell'estradiolo è da preferire a quella orale: usando la somministrazione orale si osserva un incremento sia della frequenza degli attacchi sia dell'uso di analgesici. È interessante notare che solo le pazienti emicraniche erano sensibili alla terapia ormonale sostitutiva, mentre quelle affette da cefalea tension-type non mostravano nessun cambiamento nel corso della cefalea.

L'uso di contraccettivi ormonali era classicamente associato alla sospensione del trattamento poco prima dell'insorgenza della cefalea¹⁷. Riducendo le dosi estrogeniche e cambiando il tipo di preparato progestinico, la prevalenza di emicrania improvvisamente si riduceva a meno dell'8% tra le donne che assumevano contraccettivi. Andrebbe sottolineato che l'insorgenza dell'emicrania in relazione

all'uso della pillola contraccettiva è più frequente in quelle donne che hanno una storia familiare positiva per emicrania, supportando così l'idea che gli ormoni di per sé non inducono emicrania ma colpiscono soprattutto le donne che presentano fattori predisponenti¹⁸.

Disturbi legati al Ciclo Mestruale

Sintomi fisici e psicologici così come disturbi del comportamento, sono stati messi in relazione al ciclo mestruale sin dai tempi più remoti. Ippocrate, per esempio, notava che "il tremore, la spossatezza e la pesantezza del capo denotano l'insorgenza della mestruazione". È ben noto che due terzi delle donne emicraniche considerano il ciclo mestruale come un fattore condizionante i loro attacchi di emicrania¹⁹. Secondo vari studi, il 14-32% degli attacchi sono esclusivamente perimestruali (e possono far parte della Sindrome Premestruale nonché, adesso, del Disturbo Disforico Premestruale i cui criteri sono contenuti nella quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, [DSM-IV]), mentre soltanto il 15% non riferisce l'esistenza di una correlazione tra cefalea e ciclo mestruale²⁰⁻²².

In uno studio italiano è stato scoperto che il 92% di queste donne soffriva di sindrome premenstruale²⁰; 32 donne avevano esclusivamente emicrania mestruale descrivendo il periodo premenstruale come totalmente disabilitante. Al contrario, nel gruppo delle donne con emicrania non associata al ciclo mestruale, la sindrome premenstruale si presentava principalmente con dolore lombare, ritenzione idrica e mastodinia, ma non veniva mai riferita come

disabilitante. In termini di intensità, un terzo della popolazione presentava gli attacchi emicranici più intensi solo nel periodo premenstruale: in una buona percentuale di casi, le donne riferivano che gli analgesici risolvevano completamente gli attacchi solo nel periodo intermenstruale, mentre l'uso di farmaci era meno efficace nel periodo premenstruale. In uno studio di Metcalf et al²¹, osservando ogni giorno sette sintomi psicologici e cinque sintomi fisici durante il corso di 133 cicli mestruali in 44 donne affette da Sindrome Premestruale, si giungeva alla conclusione che l'emicrania era un fenomeno mestruale piuttosto che premenstruale. Quindi, l'emicrania poteva temporaneamente essere distinta dagli altri sintomi che componevano la Sindrome Premestruale, sebbene esista una forte co-morbidità tra le due condizioni²².

Per quel che riguarda la fisiopatologia dell'emicrania mestruale, Lundberg²³ riportava che queste donne non soffrivano di importanti anomalie endocrine o di ridotta fertilità. D'altra parte, questi riportò due studi danesi in cui il 67% di 50 donne con sindrome dell'ovaio policistico erano emicraniche, mentre la frequenza nella popolazione generale della stessa città era del 16.3%. Analogamente, uno studio di Couch et al²⁴ riportava che l'incidenza dell'emicrania negli stati ovulatori patologici, inclusa la Sindrome dell'ovaio policistico e l'amenorrea-galattorrea, era più alta (50%) che nelle donne normalmente mestruate. Gli autori suggerivano che questi dati potevano essere spiegati con le anomalie proprie degli ormoni ipotalamo-ipofisari (alti livelli di LH e bassi livel-

li di FSH) o con il meccanismo neurale a livello ipotalamico coinvolto nella loro secrezione. La teoria oppioide dell'emicrania mestruale è in accordo con i precedenti studi. Dati derivanti dai nostri studi²⁵ forniscono prove convincenti che il tono oppioide centrale (studiato mediante la risposta neuroendocrina dell' LH al naloxone) fluttua in maniera anormale nelle pazienti con emicrania mestruale, compatibile con la sua transitoria caduta nei giorni che precedono le mestruazioni. Questo andamento sembra essere reversibile perché le pazienti studiate in fase medio-luteinica esibiscono un aumento dell' LH indotto dal naloxone simile a quello delle donne di controllo. In queste pazienti, sembra esserci un comune difetto biochimico consistente in una caduta transitoria ed irreversibile del tono oppioide centrale²⁶. Più recentemente, è stato riportato che gli oppioidi esercitano un feedback sulla loro stessa secrezione, suggerendo un controllo oppioide dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Le pazienti con emicrania mestruale presentano anche un deficit di questo sistema. In realtà, la risposta neuroendocrina sopra menzionata manca quando le donne vengono studiate durante il periodo premenstruale²⁷. Queste scoperte indicano un fallimento di uno dei sistemi endogeni che fornisce risposte adattative in pazienti con emicrania mestruale.

In uno studio retrospettivo, è stata studiata la correlazione tra vita riproduttiva e cefalea in 1300 pazienti affette da emicrania comune (emicrania con aura). Per valutare il ruolo esercitato dai processi adolescenziali e considerando che la pubertà è una pietra miliare nella

storia naturale dell'emicrania, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi in base al tempo di comparsa dell'emicrania²⁸. Nel 39.3% delle ragazze, l'insorgenza dell'emicrania si verifica durante il periodo adolescenziale. In particolare, l'11.4% della popolazione si riferisce ad un periodo intorno al menarca. Comunque, durante l'adolescenza non si è verificato nessun periodo critico e la distribuzione dell'insorgenza dell'emicrania era simile in un range di 12-18 anni.

È interessante notare che le pazienti che riferivano l'insorgenza dell'emicrania in prossimità del menarca avevano degli attacchi in prossimità delle mestruazioni con una frequenza doppia rispetto alle pazienti in cui l'insorgenza dell'emicrania non era in relazione alla pubertà. Inoltre, il gruppo precedente riportava la scomparsa dell'emicrania durante la gravidanza (36.4%) in una proporzione significativamente superiore rispetto all'ultimo gruppo (13.6%). Per quanto riguarda la storia familiare dell'emicrania, non esisteva nessuna differenza tra i due gruppi. Analogamente, l'incidenza di un ritmo mestruale regolare era simile tra le pazienti con e senza emicrania insorta al menarca. Al contrario, un'elevata prevalenza di dismenorrea primaria invalidante era riportata in pazienti dove l'insorgenza dell'emicrania non era collegato al periodo adolescenziale.

Queste scoperte indicano che l'insorgenza dell'emicrania nel periodo adolescenziale, cioè in prossimità del menarca, è spesso associato con quel particolare tipo di emicrania che mostra una stretta correlazione clinica con l'assetto ormonale. In particolare, l'insorgenza

dell'emicrania in prossimità della maturazione puberale facilmente predice lo sviluppo di una emicrania mestruale più avanti nel corso della vita. Al contrario, l'emicrania perimestruale è abbastanza non comune durante l'adolescenza, possibilmente in relazione al fatto che i primi anni ginecologici (3-5 anni dal menarca) sono caratterizzati da cicli mestruali non regolari. In realtà, a causa dei processi maturativi dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, le adolescenti presentano dapprima cicli mestruali anovulatori seguiti poi da cicli ovarici con una fase luteinica breve e/o inadeguata.

Noi abbiamo precedentemente riportato alcune osservazioni circa il ruolo dell'ovulazione nell'emicrania mestruale²⁹. In un case report, Holdaway et al³⁰ per primo ha descritto il successo dell'anovulazione cronica indotta da un analogo dell'LHRH nel trattamento di una donna di 38 anni con grave emicrania mestruale. L'emicrania scomparve totalmente durante il trattamento e la paziente decise di essere sottoposta a rimozione chirurgica delle ovaie. Più recentemente, vennero riportati altri cinque casi. L'aggiunta di terapia ormonale sostitutiva durante il trattamento con analoghi di LHRH (che è indispensabile sia per la protezione ossea che per quella cardiovascolare) non interferisce con il sollievo dall'emicrania mestruale ottenuta attraverso questa forma di ovariectomia chimica³¹.

La soppressione sia dell'ovulazione che del flusso mestruale finalizzata alla profilassi della cefalea emicranica perimestruale, è stata ottenuta anche attraverso l'uso di tamoxifene, danazolo o di estrogeni ad alte dosi. Comunque,

l'evidenza suggerisce un sollievo variabile dall'emicrania, sebbene la totale scomparsa non è mai stata raggiunta²⁹. Allo stesso modo, la semplice soppressione dell'ovulazione usando contraccettivi orali mostra anche effetti diversi sul corso dell'emicrania, senza nessuna coerenza o prova di sollievo definitivo. Sembra quindi evidente che il totale sollievo dalla emicrania mestruale ottenuta attraverso l'ipogonadismo indotto dal trattamento con gli agonisti dell'LHRH non è il solo meccanismo per spiegare l'efficacia dell'LHRH.

Emicrania e contraccettivi ormonali

La Cefalea viene definita come uno dei più frequenti effetti collaterali associati all'uso della pillola contraccettiva¹. Tuttavia, diversi studi condotti su emicrania e pillola sono retrospettivi oppure non considerano la storia di emicrania delle pazienti, o neanche il sistema di classificazione della Società Internazionale di Cefalea, prima dell'uso del contraccettivo orale (CO).

In generale, non sono ancora state descritte tendenze univoche e chiare sulle relazioni esistenti tra l'uso del contraccettivo orale e l'emicrania. In un ampio studio prospettico condotto da Larsson-Cohn and Lundberg era emerso che il 10.3% delle donne senza una pregressa storia di cefalea presentava episodi di emicrania durante un periodo osservazionale di 1 anno, mentre erano in terapia con CO. Il 13% delle donne già soffriva di emicrania; l'11.6% non aveva mai avuto un attacco di emicrania, il 24% ha avuto meno attacchi rispetto a quelli che aveva prima di cominciare a

prendere la pillola e solo il 18.2% ha avuto attacchi di emicrania molto più frequenti durante il periodo di assunzione della pillola. I risultati di questo studio sono molto simili ai primi riportati da Kudrow e Dalton. Tutti questi autori affermavano che è improbabile che sia la pillola da sola a causare l'emicrania. Tuttavia, l'uso dei contraccettivi ormonali evidenzia una suscettibilità agli attacchi di emicrania, visto che sembra che le donne che sperimentano l'emicrania per la prima volta durante la terapia con il CO spesso presentano una storia familiare positiva.

Fattori come il tipo e il dosaggio dei vari composti di steroidi contenuti nei contraccettivi orali, il periodo di assunzione e la popolazione di donne sotto studio sono stati considerati come potenziali fattori di confondimento della relazione tra emicrania e CO. Sfortunatamente non sono disponibili studi prospettici, randomizzati per sostenere questa come ipotesi. Una review comprendeva i vari aspetti della gestione metodologica, come (e.g.) la descrizione dei sintomi nei vari questionari usati per raccogliere le informazioni. Non sono state trovate differenze per quanto riguarda i vari tipi di pillola. Di sicuro, la presenza di cefalea era la ragione principale dell'utilizzo discontinuo della pillola e in passato la percentuale di uso discontinuo è stato del 12%. Un recente studio retrospettivo ha evidenziato che l'uso del CO era neutrale nel 67% dei soggetti con emicrania mentre peggiorava gli attacchi solo nel 24% dei casi. Non sembra quindi improbabile che ridurre le dosi di estrogeni e cambiare il

tipo di progestinico possano giocare un ruolo importante nel determinare una riduzione notevole degli attacchi di emicrania.

Attualmente, più che nella qualità o quantità di steroidi, la differenza di effetti del CO sull'andamento dell'emicrania sarebbe da ricercare nel regime di trattamento. Come recentemente è stato evidenziato per la supplementazione ormonale dopo la menopausa, l'uso di una terapia combinata, continuativa ha un basso impatto sulla frequenza degli attacchi di emicrania e sull'uso di analgesici ed è ampiamente preferito alla supplementazione estro-progestinica consequenziale, intermittente. Conformemente a ciò, nei casi di contraccezione orale, un regime combinato, monofasico dovrebbe essere di certo considerato la prima scelta terapeutica. In alcune circostanze, o l'emicrania mostra un chiaro pattern perimenzstruale o/e l'attacco mestruele è più resistente all'estinzione con terapia farmacologica. L'uso di un preparato combinato, monofasico, nella maggior parte dei casi è in grado di relegare gli attacchi di emicrania ad un'astinenza settimanale, la quale possa lasciare maggiori possibilità di fare una profilassi a breve termine, o con il sumatriptan o con la supplementazione di estradiolo. In entrambi i casi, un regolare e più semplice approccio dovrebbe essere quello di evitare l'assunzione discontinua del CO. Infatti, l'assunzione continuativa della pillola per 42 o 63 giorni riduce il numero di episodi di emicrania mestruele e nella nostra esperienza permette una riduzione di 2/3 degli attacchi di emicrania.

Bibliografia

1. Yen SCC, Jaffe RJ, Reproductive Endocrinology, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1991
2. Pfaff DW, McEwen BS, Actions of estrogens and progestins on nerve cells. *Science* 1993; 219: 808-14
3. Petraglia F, Porro C, Facchinetti F et al, Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 508-12
4. Biegon A, Reches A, Snyder L, McEwen BS, Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sci* 1983; 32: 2015-28
5. Fioroni L, Andrea GD, Alecci M, Cananzi A, Facchinetti F, Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 427-30
6. Carlson LA, Ekelund LG, Oro L, Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandins E1 in man. *Acta Med Scand* 1968; 183: 423-30
7. Peatfield RC, Gawel MJ, Rose FC, The effect of infused prostacyclin in migraine and cluster headache. *Headache* 1981; 21: 190-5
8. Moskowitz MA, The neurobiology of vascular head pain, *Ann Neurol*. 1984; 16: 157-68
9. Sillanpää M, Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-19
10. MacGregor EA, Menstruation, sex hormones and migraine. *Neurol Clin* 1997; 15: 125-141
11. Rubin PC, McCabe R, Postpartum migraine and severe Preeclampsia. *Lancet* 1984; ii: 285-6
12. Manzoni GC, Farina S, Granella F, Alfieri M, Busi M, Classic and common migraine. Suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol* 1986; 1: 112-22
13. Whitty CWM, Hockaday JM, Migraine: a follow-up study of 92 patients. *BMJ* 1968; i: 735-6
14. Fettes I, Migraine in the menopause. *Neurology* 1999; 53: S29-33
15. Facchinetti F, Sternieri E, Nappi G et al, Clinical findings of headaches in postmenopausal age. In: Fioretti P et al, eds, *Postmenopausal Hormonal Therapy: Benefits and Risks*. New York: Raven Press, 1987: 67-70
16. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR, Features of Headache at menopause: a clinico- epidemiological study. *Maturitas* 1993; 17: 31-3
17. Silberstein SD, Merriam GR, Estrogens, Progestins and headache. *Neurology* 1991; 41: 786-93
18. Larson-Cohn U, Lundberg PO, Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurol Scand* 1978; 46: 267-78
19. Epstein MT, Hockaday TD, Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975; 1: 543-8

20. Martignoni F, Sances M, Facchinetti F et al, Eemicrania e Sindrome premenstruale: osservazioni clinico epidemiologiche. In: Genazzani AR, eds, Endocrinologia Ginecologica. Bologna: Monduzzi editore, 1984: 441-64
21. Metcalf MG, Livesey JH, Hudson SM, Wells EJ, The premenstrual syndrome: moods, headache and physical symptoms in 1333 menstrual cycles. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1988; 8: 31-43
22. Facchinetti F, Neri I, Martignoni L, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR, The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalalgia* 1993; 13: 422-5
23. Lundberg PO, Endocrinology of headache. A review. In: Pfaffenrath V, Lundberg PO, Sjaastad O, eds, *Updating in Headache*. Berlin: Springer Verlag, 1995: 334-40
24. Couch JR, Wortsman J, Beares C, Anovulatory state as a factor in occurrence of migraine. In: Clifford Rose F, ed., *Migraine*. Basel: Karger, 1987: 50-5
25. Facchinetti F, Nappi G, Petraglia F, Volpe A, Genazzani AR, Estradiol/progesterone imbalance and the premenopausal syndrome. *Lancet* 1983; ii:1302
26. Facchinetti F, Martignoni E, Sola D et al, Transient failure of central opioid tone and premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 1988; 33: 633-8
27. Facchinetti F, Martignoni M, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR, Opioid control of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis cyclically fails in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1990; 10: 51-6
28. Facchinetti F, Neri I, Granella F, Manzoni GC, Martignoni E, Genazzani AR, Perimenstrual headache and adolescence. In: Gallai V, Guidetti V, eds, *Juvenile Headache*. Amsterdam: Elsevier Science, 1991: 93-4
29. Facchinetti F, Sgarbi L, Piccinini F, Hypothalamic resetting at puberty and the sexual dimorphism of migraine *Funct Neurol*. 2000;15 Suppl 3:137-42.
30. Holdaway IM, Parr CE, France J, Treatment of a patient with severe menstrual migraine using the Depot LHRH analogue Zoladex. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1991; 31:164
31. Murray SC, Muse KN, Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and „add-back“ therapy. *Fertil Steril* 1997; 67, 2: 390-3