

ARTICOLO ORIGINALE
ORIGINAL ARTICLE

Comorbidità psichiatrica e profilo temperamentale in un campione di bambini e adolescenti con cefalea di tipo emicranico e cefalea di tipo tensivo

Psychiatric comorbidity and temperament profiles in children and adolescents with migraine and tension type headache

E. LUCARELLI, A. PRESICCI, P. LECCE, M. LAFORTEZZA, A.L. LAMANNA,
G.F. SCORNAVACCA, L. MARGARI

*U.O. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche,
Università di Bari*

PAROLE CHIAVE. – Cefalea Tensiva-Emicrania - Comorbidità Psichiatrica - Temperamento
KEY WORDS. – *Tension Type Headache-Migraine - Psychiatric Comorbidity - Temperament*

Summary

Objective. *To examine psychiatric comorbidity and temperamental characteristics in children and adolescents with primary headache, in order to identify associations between specific type of headache and psychiatric comorbidity, and between type of headache and temperamental traits.*

Aim and methods. *We report a clinical study of 52 patients (29 with migraine and 23 with Tension Type Headache) of Operative Unit of Infantile Neuropsychiatry in Bari. Clinical and instrumental diagnosis and psychological evaluation were performed. The statistical analysis was performed using analysis of variance (ANOVA).*

Results. *Psychiatric comorbidity was in 30% of patients: anxiety (27%) and depression (3%). Psychiatric symptoms were significantly higher in patients with*

tension type headache than patients with migraine. There was a high association between headache and internalizing disorders and the presence of a temperamental profile characteristic of patients with headache.

Conclusions. *In tension-type headache internalizing problems are the prevalent psychiatric comorbidity. Headache, anxiety and depression could be a neuropsychopathologic continuum with a common pathophysiologic mechanism.*

Introduzione

Studi epidemiologici eseguiti negli ultimi 50 anni hanno evidenziato un incremento dell'incidenza della cefalea in età evolutiva dal 13,3 al 33%, rendendo questa patologia uno dei più frequenti motivi di consultazione neuropsichiatrica infantile¹⁻³.

Il carattere disabilitante della cefalea, insieme ai riflessi sulla vita familiare e sull'efficienza nelle attività scolastiche e lavorative, ne fanno una malattia sociale^{4,5}. In età evolutiva le forme di cefalea più frequenti sono quelle primarie, ma esiste una elevata variabilità dell'incidenza e della prevalenza in relazione alle diverse fasce di età. La cefalea inizia a manifestarsi sin dai primi anni di vita, ma il disturbo diventa generalmente più evidente e frequente dopo l'impatto con la vita scolastica, con un picco intorno ai 7 anni⁶. La prevalenza della cefalea primaria è stimata intorno al 37-51% in bambini di età scolare e intorno al 57-82% negli adolescenti, con lieve prevalenza nel sesso femminile⁷⁻⁹.

Numerosi studi in età adulta hanno evidenziato la presenza di comorbidità psichiatrica in soggetti affetti da cefalea, in particolare è stata dimostrata una comorbidità con disturbi d'ansia, depressivi e di somatizzazione; sono pochi, invece, gli studi che hanno valutato la presenza di comorbidità psichiatrica in età evolutiva, riportando risultati non dissimili da quelli dell'adulto. D'altro canto i dati della letteratura segnalano la presenza di tratti temperamentali caratteristici e condivisi nei pazienti affetti da cefalea, in particolare insicurezza, tratti di ansia e depressione, tendenza alla somatizzazione, delineando quindi una vulnerabilità individuale¹⁰⁻¹⁴. È probabile che su tale vulnerabilità temperamentale vengano a sovrapporsi e ad agire, in senso modulatorio, un insieme di determinanti biologiche e ambientali, in una complessa interazione genotipo-ambiente.

Nel presente studio abbiamo esaminato un campione di bambini e adolescenti affetti da cefalea primaria, ricercando comorbidità psichiatrica e caratteristiche temperamentali, con l'intento di individuare eventuali specifiche associazioni tra tipo di cefalea e comorbidità psichiatrica e tra tipo di cefalea e tratti temperamentali.

Materiali e metodi

La casistica comprende 52 pazienti, afferiti all'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università degli Studi di Bari nel corso del 2008. Tutti i bambini sono stati valutati in regime di ricovero ordinario o diurno. Al momento dell'osservazione nessun paziente aveva assunto terapia profilattica per cefalea.

Sono stati inclusi nello studio bambini affetti da cefalea primaria, la cui diagnosi è stata redatta secondo i criteri diagnostici dell'*International Classification of Headache Disorders II edition*¹⁵. Le diagnosi psicopatologiche sono state definite in accordo ai criteri diagnostici del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV Edition - Text Revision* (DSM-IV-TR)¹⁶.

La fase diagnostica ha previsto la raccolta anamnestica; esame obiettivo generale e neurologico; esami di laboratorio e strumentali (esami ematici di routine, elettroencefalogramma, risonanza magnetica encefalo e angio-risonanza) e valutazione psichica.

La valutazione psichica è stata condotta quando i pazienti erano liberi da sintomatologia cefalalgica ed è stata effettuata con colloqui clinici e somministrazione di protocolli diagnostici standardizzati. Per tutti i pazienti sono stati utilizzati i seguenti test psicometrici: *Child Behaviour Checklist* (CBCL/1,5-5, CBCL/6-18); *Youth Self Report* (YSR/11-18); *Children Depression Inventory* (CDI); *Screen for Child Anxiety Related Disorders* (SCARED); *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R), *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Kiddie-Sads Present and Lifetime Version* (K-Sads-PL).

La CBCL¹⁷ è un questionario compilato dai genitori sulle problematiche emotive e comportamentali di bambini e adolescenti. Il questionario è composto da due parti: "Competenze" (attività, sociale e scuola) e "Problemi Emotivi e Comportamentali". Vengono individuate due tipologie di problematiche: internalizzanti (ansia, inibizione, depressione) ed esternalizzanti (aggressività e comportamenti antisociali).

La CDI¹⁸ è una scala di autovalutazione, derivata dalla scala di Beck; valuta la severità dei sintomi depressivi durante le precedenti 2 settimane in bambini tra 7 e 17 anni. Esplora diversi sintomi, con maggiore enfasi su quelli cognitivi.

La CDRS-R¹⁹ è un questionario di eterovalutazione e valuta la severità dei disturbi depressivi nella fascia di età 6-12 anni, ma è anche utilizzata negli adolescenti. Valuta sintomi cognitivi, somatici, affettivi e psicomotori.

La SCARED²⁰ è un questionario, autosomministrato, composto da 41 domande, riguardanti sensazioni ansiose degli ultimi tre mesi.

La K-Sads-PL²¹ è un'intervista semistrutturata per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti, secondo i criteri del DSM-IV.

Inoltre, è stata utilizzata *Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS), questionario che permette di calcolare il "grado di disabilità" associato al dolore²².

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando le medie, le mediane e l'analisi delle varianze (ANOVA). È stato ritenuto significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati

Il campione è composto da 52 pazienti, 31 (60%) di sesso femminile e 21 (40%) di sesso maschile, di età compresa tra 5 e 16 anni, di cui 29 pazienti erano affetti da emicrania con e senza aura (56%) e 23 pazienti da cefalea di tipo tensivo (44%). L'età media dei pazienti con cefalea tensiva era di 14 anni, degli emicranici era di 11 anni. Nessun paziente presentava segni di deficit neurologico o positività agli esami di routine di laboratorio; la risonanza magnetica encefalo e l'angio-risonanza sono risultate normali; l'elettroencefalogramma aveva evidenziato in qualche caso anomalie aspecifiche. Il grado di disabilità della cefalea, calcolata con la MIDAS, variava da medio a grave.

Comorbidità psichiatrica: in accordo ai criteri diagnostici del DSM-IV-TR la comorbidità psichiatrica è risultata presente nel 30% dei pazienti ed è rappresentata da disturbi d'ansia (27%) e disturbi depressivi (3%). I pazienti con disturbo di ansia presentavano "ansia generalizzata" nel 25% dei casi e "ansia da separazione" nel 2%. Tutti i pazienti con disturbi dell'umore presentavano un "episodio depressivo maggiore". La distribuzione della comorbidità psichiatrica nei singoli tipi di cefalea mostrava una maggiore presenza di patologia psichiatrica nei bambini con cefalea tensiva, rappresentata da disturbi d'ansia (43,5%) e, in minor misura, da disturbi depressivi (8,7%). Nei bambini con emicrania, invece, erano presenti solo disturbi d'ansia (14%) ma non disturbi depressivi (Fig. 1).

Temperamento: le caratteristiche psicologiche dei pazienti sono state valutate ricercando i seguenti tratti temperamentali derivati dalla osservazione clinica e dalla somministrazione dei test psicometrici: ansia, depressione, tendenza alla somatizzazione, insicurezza, dipendenza, timidezza, perfezionismo e ossessività, aggressività. La valutazione neuropsichica ha evidenziato solo problematiche internalizzanti. È emersa la presenza di tratti di ansia e tendenza alla somatizzazione, timidezza e insicurezza, perfezionismo. Aggregando i tratti temperamentali è stato possibile definire tre principali profili temperamentali: temperamento ansioso-depressivo, temperamento insicuro-dipendente, con tendenza alla timidezza, e temperamento perfezionista. In rapporto alla distribuzione per singoli tipi di cefalea i profili temperamentali risultano così distribuiti: temperamento ansioso-depressivo nel 26% dei pazienti con cefalea tensiva e nel 24% di pazienti con emicrania; temperamento insicuro-dipendente, con tendenza alla timidezza, nel 4,3% dei pazienti con cefalea tensiva e nel 13,7% dei pazienti con emicrania; temperamento perfezionista nel 3% dei pazienti con emicrania (Fig. 2).

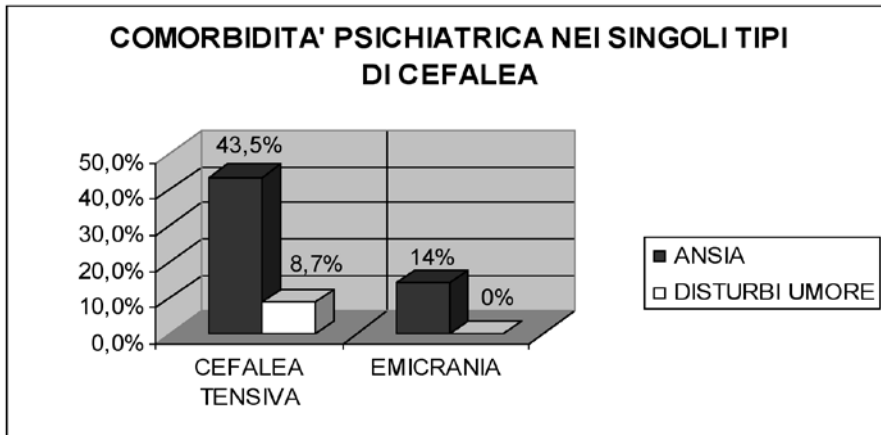


Fig. 1. Comorbidità psichiatrica nei singoli tipi di cefalea.

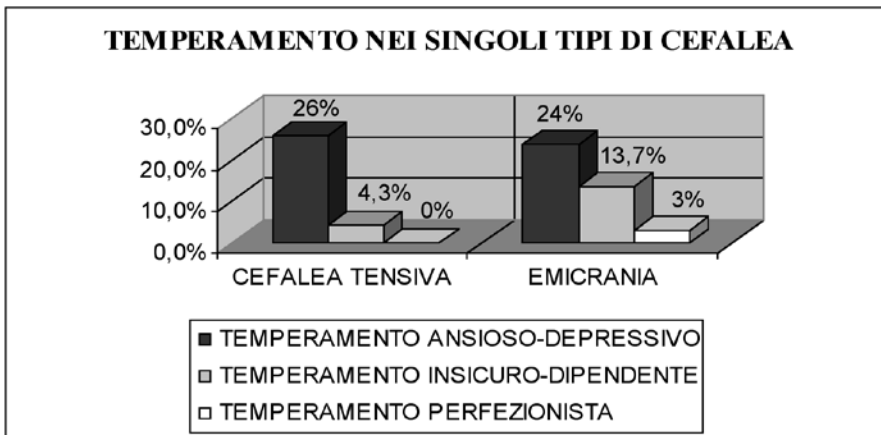


Fig. 2. Temperamento dei singoli tipi di cefalea.

Discussione

L'implicazione di fattori psicologici nella manifestazione e cronicizzazione della cefalea è stata studiata da molti autori e, solo più recentemente, si è giunti alla definizione di tale associazione in termini di "comorbidità psichiatrica". La maggior parte degli studi fino ad ora condotti mostra la presenza di comorbidità psichiatrica in molti soggetti cefalalgici, soprattutto patologie internalizzanti rispetto a quelle esternalizzanti; in particolare la depressione e l'ansia sembrano essere le più frequenti (18-59%) sia negli adulti che nei bambini^{23-26 3 27-32}.

Rimane, invece, incerta la prevalenza di comorbidità psichiatrica nei singoli tipi di cefalea^{33 25 34 35 26}. Alcuni studi, su soggetti adulti, riscontrano una maggiore prevalenza di comorbidità psichiatrica nell'emicrania, in particolare ansia e depressione³⁶⁻³⁸. Altri studi, invece, hanno evidenziato una maggiore comorbidità psichiatrica nella cefalea tensiva³⁹. Bag et al.⁴⁰ hanno riscontrato un'elevata presenza di sintomi psichiatrici, in particolare depressione, ansia e aggressività, nei soggetti cefalalgici rispetto al gruppo controllo, senza però evidenziare differenze significative tra emicrania e cefalea tensiva.

Sono ancora pochi i dati in letteratura sulla comorbidità psichiatrica in pazienti con cefalea ad esordio in età evolutiva e, come per gli studi sui soggetti adulti, i dati sulla prevalenza di comorbidità psichiatrica nei singoli tipi di cefalea non sono univoci. Alcuni studi hanno evidenziato maggiore comorbidità psichiatrica nei soggetti emicranici rispetto ai tensivi, con prevalenza di problematiche internalizzanti^{26 41}. Altri autori, invece, hanno riscontrato maggiore comorbidità psichiatrica nei bambini con cefalea tensiva rispetto a quelli con emicrania¹³. Pakalnis et al.⁴² hanno studiato un campione di bambini con emicrania nei quali hanno riscontrato problematiche esternalizzanti, in particolare disturbo oppositivo provocatorio, con maggiore frequenza rispetto al gruppo di controllo.

Nel nostro campione si evidenziano solo problematiche internalizzanti e comorbidità psichiatrica è presente nel 30% dell'intero campione, con una prevalenza maggiore, statisticamente significativa, in pazienti con cefalea tensiva. Tale comorbidità è rappresentata prevalentemente da disturbi d'ansia, mentre risulta minore la comorbidità con disturbi depressivi.

In letteratura viene segnalato che i pazienti cefalalgici hanno maggiori difficoltà psicologiche e temperamentali rispetto alla popolazione generale. Alcuni studi hanno effettuato un tentativo di delineare un profilo temperamentale caratteristico e comune nei soggetti affetti da cefalea, avendo riscontrato nei soggetti cefalalgici le seguenti caratteristiche: insicurezza, inibizione, perfezionismo, inflessibilità, tratti ansiosi, pessimismo e tendenza alla deflessione dell'umore, tendenza alla somatizzazione. Tali caratteristiche temperamentali sembrano sovrapporsi nei due tipi di cefalea, emicranica e tensiva e lasciano pensare a una vulnerabilità temperamentale che predispone all'insorgenza della cefalea^{11-14 43-45}.

Nel nostro campione un profilo temperamentale ansioso-depressivo è presente in percentuale sovrapponibile nei pazienti con cefalea tensiva e con emicrania, mentre un temperamento insicuro e dipendente, con caratteristiche di timidezza, è presente maggiormente in pazienti con emicrania rispetto a pazienti con cefalea tensiva; un temperamento perfezionista si è evidenziato solo negli emicranici.

Nel nostro studio non è stato possibile valutare le eventuali differenze nei pazienti con cefalea cronica da quelli con cefalea episodica per il numero limitato del campionamento, tuttavia, in letteratura viene segnalato un ruolo prognostico negativo della comorbidità psichiatrica rispetto all'evoluzione della cefalea, sia negli adulti sia nei bambini. La presenza di comorbidità, infatti, viene implicata nella persistenza e cronicizzazione della sintomatologia^{39 46 47}. Inoltre, la comor-

bidità psichiatrica, quando presente, influenza negativamente la qualità della vita^{48 49}. Vista l'influenza della comorbidità psichiatrica nell'evoluzione della cefalea e la sua implicazione negativa nella qualità della vita dei pazienti cefalalgici, è importante valutarne la presenza a fini prognostici e di trattamento.

Anche i risultati del nostro studio dimostrano, in accordo con i dati della letteratura, un'elevata associazione tra cefalea e disturbi internalizzanti e la presenza di un profilo temperamentale caratteristico dei pazienti cefalalgici. Tali dati suggeriscono il superamento dell'ipotesi secondo la quale le problematiche psicologiche nei pazienti cefalalgici siano semplicemente "reattive" alla sintomatologia dolorosa, al contrario supportano l'ipotesi che cefalea, ansia e depressione possano rappresentare un continuum neuropsicopatologico sotteso dagli stessi fattori eziopatogenetici.

Conclusioni

In conclusione il nostro studio ha portato alle seguenti considerazioni:

- È presente comorbidità psichiatrica, in percentuale variabile, in bambini e adolescenti cefalalgici; la comorbidità è prevalentemente rappresentata da disturbi internalizzanti, quali ansia e depressione. Tali disturbi sono prevalenti nei pazienti con cefalea tensiva rispetto a quelli emicranici.
- È ipotizzabile che cefalea, ansia e depressione possano rappresentare un *continuum* neuropsicopatologico sotteso dagli stessi fattori eziopatogenetici.

Riassunto

Obiettivo. Nel presente studio abbiamo esaminato un campione di bambini e adolescenti affetti da cefalea primaria, ricercando comorbidità psichiatrica e caratteristiche temperamentalmente, con l'intento di individuare specifiche associazioni tra tipo di cefalea e comorbidità psichiatrica e tra tipo di cefalea e tratti temperamentalmente.

Materiali e metodi. La casistica comprende 52 pazienti (29 con emicrania e 23 con cefalea tensiva), afferiti all'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile di Bari. La fase diagnostica ha previsto esami clinico-strumentali e valutazione psichica, quest'ultima è stata effettuata con colloqui clinici e somministrazione di protocolli diagnostici standardizzati. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando l'analisi delle varianze (ANOVA).

Risultati. La comorbidità psichiatrica era presente nel 30% dei casi ed era rappresentata da disturbi d'ansia (27%) e disturbi depressivi (3%); la distribuzione nei singoli tipi di cefalea mostrava una maggiore presenza di patologia psichiatrica nei bambini con cefalea tensiva. È emersa un'elevata associazione tra cefalea e disturbi internalizzanti e la presenza di un profilo temperamentale caratteristico dei pazienti cefalalgici.

Conclusioni. La comorbidità psichiatrica è rappresentata prevalentemente da disturbi internalizzanti ed è maggiormente presente nei pazienti affetti da cefalea tensiva. È ipotizzabile che cefalea, ansia e depressione possano rappresentare un *continuum* neuropsicopatologico sotteso dagli stessi fattori eziopatogenetici.

Bibliografia

- ¹ Sillanpää M. *Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years.* Headache 1983;23:15-9.
- ² Sillanpää M, Anttila P. *Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren.* Headache. 1996;36:466-70.
- ³ Santalahti P, Aromaa M, Sourander A, Helenius H, Piha J. *Have there been changes in children's psychosomatic symptoms? A 10-year comparison from Finland.* Pediatrics 2005;115:e434-42.
- ⁴ Passchier J, van der Helm-Hylkema H, Orlebeke JF. *Personality and headache type: a controlled study.* Headache 1984;24:140-8.
- ⁵ Bandell-Hoekstra I, Abu-Saad HH, Passchier J, Knipschild P. *Recurrent headache, coping, and quality of life in children: a review.* Headache 2000;40:357-70.
- ⁶ Hernandez-Latorre MA, Roig M. *Natural history of migraine in childhood.* Cephalalgia 2000;20:573-9.
- ⁷ Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D. *Practice parameter: evolution of children and adolescents with recurrent headaches: report of quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society.* Neurology 2002;59:490-8.
- ⁸ Karli N, Akiş N, Zarifoğlu M, Akgöz S, Irgil E, Ayvacioğlu U. et al. *Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: a student based epidemiological study in Bursa.* Headache 2006;46:649-55.
- ⁹ Hershey AD. *Headaches.* Curr Opin Pediatr 2007;19:663-9.
- ¹⁰ Galli F, Guidetti V. *Recent development in paediatric headache.* Curr Opin Neurol 2001;14:335-40.
- ¹¹ Lanzi G, Zambrino CA, Ferrari-Ginevra O, Termine C, D'Arrigo S, Vercelli P et al. *Personality traits in childhood and adolescents headache.* Cephalalgia 2001;21:53-60.
- ¹² Boz C, Velioglu S, Ozmenoglu M, Sayar K, Alioglu Z, Yalman B et al. *Temperament and character profiles of patients with tension-type headache and migraine.* Psychiatry Clin Neurosci 2004 58:536-43.
- ¹³ Mazzone L, Vitiello B, Incorpora G, Mazzone D. *Behaviour and temperamental characteristics of children and adolescents suffering from primary headache.* Cephalalgia 2005;26:194-201.
- ¹⁴ Sanchez-Roman S, Tellez-Zenteno J, Garcia-Ramos G, Velazquez A, Derry P et al. *Personality in patients with migraine evaluated with the Temperament and Character Inventory.* Headache 2007;8:94-104.
- ¹⁵ *International Classification of Headache Disorders.* II edition (ICHD-II), 2004.
- ¹⁶ American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), 2000.
- ¹⁷ Achenbach T. *Child Behaviour Checklist for ages 6-18; Youth Self-Report for ages 11-18.* Aseba, University of Vermont (USA), 2001. Versione Italiana curate da Frigerio A. (Istituto Scientifico E.Medea Ass La Nostra Famiglia, Bosisio Parini LC).
- ¹⁸ Kovacs M. *Children's Depression Inventory (CDI).* Psychopharmacology Bulletin. 1985;21:995-8.
- ¹⁹ Poznanski EO, Mokros HB. *Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R), 1999.* Western Psychological Services 1999.
- ²⁰ Birmaher B, Khetarpal S, Breht D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. *The Screen for Children Anxiety related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:545-53.

- ²¹ Kaufman J, Birmaher B, Brent d, Rao U, Ryan N. *Intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti (K-SADS-PL)*. Ed. italiana a cura di Carla Sogos, Ed Erickson 2004.
- ²² Stewart WF, Lipton RB, Kolodner A, Sawyer J, Lee C, Loiberman JN. *Validity of the migraine disability assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population of migraine sufferers*. Pain 2000;88:42-52.
- ²³ Astrada CA, Licamele WL, Walsh TL, Kessler ES. *Recurrent abdominal pain in children and associated DSM-III diagnosis*. Am J Psychiatry 1981;138:687-8.
- ²⁴ Hodges K, Kline JJ, Barbero G, Flanery R. *Depressive symptoms in children with recurrent abdominal pain and in their families*. J Ped 1985;107:622-66.
- ²⁵ Egger HL, Angold A, Costello EJ. *Somatic complaints and psychopathology in children and adolescents: stomach aches, musculoskeletal, headaches*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:852-60.
- ²⁶ Just U, Oelkers R, Bender S, Parzer P, Ebinger F, Weisbrod M, et al. *Emotional and behavioural problems in children and adolescents with primary headache*. Cephalalgia 2003;23:206-13.
- ²⁷ Mongini F, Rota E, Deregius A, Ferrero L, Migliaretti G, Cavallo F et al. *Accompanying symptoms and psychiatric comorbidity in migraine and tension-type headache patients*. J Psychosomatic Reserch 2006;61:447-51.
- ²⁸ Beghi E, Allais G, Cortelli P, D'Amico D, De Simone R, D'Onofrio F et al. *Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study*. Neurol Sci 2007; 28:8217-8219
- ²⁹ Galli F, D'Antuono G, Tarantino S, Viviano F, Borrelli O, Chirumbolo A et al. *Headache and recurrent abdominal pain: a controlled study by the means of the Child Behaviour Checklist (CBCL)*. Cephalalgia 2007;27:211-9.
- ³⁰ Vannatta K, Getzoff EA, Powers SW, Noll RB, Gerhardt CA, Hershey AD. *Multiple perspectives on the psychological functioning of children with and without migraine*. Headache 2008; 48:994-1004.
- ³¹ Pilarska E, Olszewska A. *Temperament traits of children with episodic tension-type headache*. Eur J Paediatr Neurol 2008 Aug 7. [Epub ahead of print].
- ³² Amouroux R, Rousseau-Salvador C. *Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature*. Encephale 2008;34:504-10.
- ³³ Andrasik F, Kabela E, Quinn S, Attanasio V, Blanchard EB, Rosenblum EL. *Psychological functioning of children who have recurrent migraine*. Pain 1988;34:43-52.
- ³⁴ Pine DS, Cohen P, Brook J. *The association between major depression and headache: results of a longitudinal epidemiologic study in youth*. J Child Adolesc Psychopharmacology 1996;6:153-64.
- ³⁵ Puca F, Genco S, Prudeniano MP, Savarese M, Bussone G, D'Amico D et al. *Psychiatry comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centres in Italy*. Cephalalgia 1999;19:159-64.
- ³⁶ Wolff HG. *Personality features and relations of subject with migraine*. Arch Neurol Psych 1937;37:895-921.
- ³⁷ Merikangas KR, Angst J, Isler H. *Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults*. Arch general Psychiatry 1990;47:849-53.
- ³⁸ Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. *Comorbidity of migraine and major affective disorders*. Neurology 1994;44:17-22.
- ³⁹ Verri A, Nappi RE, Cecchini AP, Vallero E, Luzi S, Zara C. *Psychiatric comorbidity in chronic daily headache*. Cephalalgia 1998;21:45-9.
- ⁴⁰ Bag B, Hacıhasanoglu R, Tufekci FG. *Examination of anxiety, hostility and psychiatric disorders in patients with migraine and tension-type headache*. J Child Pract 2005;59:515-21.
- ⁴¹ Anttila P, Sourander A, Metsahonkala L, Aromaa M, Helenius H, Sillanpaa M. *Psychiatric Symptoms in children with primary headache*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:412-9.
- ⁴² Pakalnis A. *Comorbidity of psychiatric and behavioural disorders in pediatric migraine*. Headache 2005;45:590-6.
- ⁴³ Blaszczynski AP. *Personality factors in classical migraine and tension headache*. Headache 1984 24:238-44.

- ⁴⁴ Passchier J, Orlebeke JF. *Headaches and stress in schoolchildren and epidemiological study*. Cephalalgia 1985;5:167-77.
- ⁴⁵ Passchier J. *The association of frequent headaches with personality life events*. Headache 1991;31:116-21.
- ⁴⁶ Guidetti V, Galli F. *Psychiatric comorbidity in chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis*. Curr Pain Headache Rep 2002;6:492-7.
- ⁴⁷ Matta Palma da Cunha A, Moreira Filho P. *Sintomas depressivos e ansiedade em pacientes com cefaleia do tipo tensional crônica e episódica*. Arq Neuropsiquiatr 2003;61:991-4.
- ⁴⁸ Mercante Peres J, Bernik MA, Zukerman-Guendler V, Zukerman E, Kuczynski E, Prieto Peres MF. *Comorbidade psiquiátrica diminui a qualidade de vida de pacientes com enxaqueca crônica*. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:880-4.
- ⁴⁹ Saunders K, Merikangas K, Low NC, Von Korff M, Kessler RC. *Impact of comorbidity on headache-related disability*. Neurology 2008;70:538-47.