

CEFALEA E COMORBIDITÀ

Headache and comorbidity

B. Bellini
A. Cescut
V. Guidetti

*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile,
"Sapienza" Università, Roma*

RIASSUNTO

La cefalea è uno dei più comuni sintomi neurologici riportati in adolescenza, portando ad alti livelli di assenze scolastiche ed essendo associata a diverse condizioni di comorbilità, in particolare di tipo neurologico, psichiatrico e cardiovascolare. Tra i disturbi neurologici e psichiatrici che si associano all'emigrania vanno segnalati, in particolare, la depressione, i disturbi d'ansia, l'epilessia e i disturbi del sonno. Più recentemente, è stata evidenziata una associazione con patologie cardiovascolari, in particolare con l'ictus ischemico.

Nei bambini e negli adolescenti, cefalea ed emigrania sono comunemente associate a diverse malattie come ansia e depressione, atopia, ADHD, epilessia, ictus e pervietà del forame ovale (PFO).

SUMMARY

Headache is one of the most common neurological symptom reported in adolescence, leading to high levels of school absences and being associated with several comorbid conditions, particularly neurological, psychiatric and cardiovascular systems. In general, the neurological and psychiatric disorders, that are associated with migraine, are, mainly, depression, anxiety disorders, epilepsy and sleep disorders. More recently, it has been shown an association with cardiovascular disease, particularly ischemic stroke.

In children and adolescents, headache and migraine are commonly associated with various diseases, like anxiety and depression atopic disease, ADHD, epilepsy, stroke and patent foramen ovale (PFO).

INTRODUZIONE

Le cefalee rappresentano un disturbo i cui fattori propriamente neurologici interagiscono con altri più propriamente psicologici. La conoscenza di entrambi questi aspetti è fondamentale per comprendere la reciproca modulazione e per poter calibrare gli interventi in funzione della specificità situazionali.

È possibile distinguere tra forme primarie e secondarie di cefalea.

Si parla di cefalea primaria quando indagini strumentali *ad hoc* escludono la presenza di lesioni strutturali "causa" della cefalea, anche se segni di queste alterazioni possono essere state suggerite dalla storia clinica, dall'esame obiettivo e/o neurologico del paziente.

Si parla invece di cefalea secondaria quando adeguate indagini strumentali consentono di risalire alla causa della cefalea (tumori cerebrali, alterazioni metaboliche, malformazioni vascolari, ecc.).

Le cefalee primarie costituiscono l'80% dei casi che giungono all'osservazione specialistica, le cefalee secondarie il 15-20%.

La prevalenza delle forme primarie è stimata intorno al 10-20% nella popolazione in età scolare, con un progressivo incremento in relazione all'età, fino a valori che si collocano intorno al 27-32% verso i 13-14 anni (considerando l'incorrere di crisi almeno mensili) pur potendo toccare punte dell'87-94 % (se si considera la presenza di cefalea almeno una volta l'anno).

PAROLE CHIAVE

Cefalea - Età evolutiva - Comorbilità

KEY WORDS:

Headache - Childhood - Comorbidity

Fino alla pubertà non si rilevano differenze di genere (con una lieve prevalenza maschile), successivamente si registra un netto incremento tra le femmine con un rapporto di 2,5:1, differenza che si protrae fino all'età adulta¹.

La cefalea, ed in particolare l'emigrania, è associata a diverse condizioni comorbose.

Per comorbidità si intende la presenza di una condizione coesistente aggiuntiva in un paziente con una particolare malattia indice oppure l'associazione non casuale di due disordini². Tra le cefalee primarie, gli studi clinici concernenti la comorbidità si sono focalizzati soprattutto nei confronti dell'emigrania. Vari studi, sia di popolazione che condotti in centri per le cefalee, hanno evidenziato come i pazienti emigranici soffrano di diverse comorbidità, in particolare di tipo neurologico, psichiatrico e cardiovascolare. Tra i disturbi neurologici e psichiatrici che si associano con l'emigrania vanno segnalati in particolare la depressione, i disturbi d'ansia, l'epilessia e i disturbi del sonno. Più recentemente, è stata evidenziata una associazione con patologie cardiovascolari, in particolare con l'ictus ischemico.

Nei bambini e negli adolescenti, cefalea ed emigrania sono comunemente associate a diverse malattie, come la comorbidità psichiatrica, atopia, ADHD, epilessia, ictus e PFO^{3,6}.

Lo studio delle comorbidità dell'emigrania risulta estremamente importante dal punto di vista patogenetico oltre che diagnostico e terapeutico.

CEFALEA E DISTURBI PSICHIATRICI: ANSIA E DEPRESSIONE

Da anni, nella letteratura internazionale, è descritta l'esistenza di comorbidità tra cefalea e disagio psichico⁷⁻¹⁰. In particolare, la depressione e i disturbi d'ansia rappresentano ad oggi le alterazioni psicologiche più frequenti nel paziente affetto da cefalea^{11,7}. Inoltre, una recente indagine avrebbe associato la cefalea cronica quotidiana ad un elevato rischio di suicidio negli adolescenti⁸.

Le cefalee ed i disturbi psichiatrici presentano varie analogie e parallelismi nella loro classificazione, diagnosi, comorbidità, patogenesi e trattamento. A conferma di ciò, la prima classificazione delle cefalee, formulata dalla *International Headache Society*

(IHS) nel 1988 (*Headache Classification Committee 1988*), è stata associata al sistema classificativo del DSM-III per i disturbi mentali (*American Psychiatric Association 1980*).

A livello biochimico sembrano essere implicati meccanismi patogenetici comuni tra emigrania e disturbi dell'umore, come la riduzione della concentrazione di serotonina¹², anche se la loro associazione è complessa e i risultati di studi prospettici mostrano un'influenza bidirezionale¹³.

Rispetto ai disturbi dell'umore, gli studi longitudinali danno conferma di una relazione "bi-direzionale" tra emigrania e depressione (cioè, i pazienti emigranici hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare un disturbo depressivo rispetto ai pazienti che non soffrono di emigrania, mentre i pazienti depressi, che non hanno mai sofferto di emigrania, hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare l'emigrania rispetto ai pazienti non depressi). Sembra esistere, anche, una relazione specifica: per esempio, la presenza di emigrania, o di cefalea non emigranica, aumenta il rischio di un paziente di sviluppare depressione, mentre la presenza di depressione è associata ad un maggiore rischio di sviluppare emigrania, ma non di sviluppare cefalea non emigranica¹⁴.

Il Disturbo bipolare si associa significativamente all'emigrania e questo sia nell'adulto che in età evolutiva^{15,16}. In particolare nel disturbo bipolare I, la prevalenza è del 6,8% di emigrania con aura rispetto a 0,9% in assenza di emigrania.

La prevalenza di depressione maggiore è del 28% nelle persone con emigrania rispetto al 12% dei pazienti con dolore cronico non emigranico¹⁷.

Carolei et al.¹⁸ riportano una serie di lavori che documentano una maggiore prevalenza dei disturbi dell'umore (distimia, depressione maggiore, episodi maniacali e disturbi bipolari) nei pazienti emigranici rispetto ai pazienti sani.

Vari studi testimoniano una comorbidità tra emigrania e disturbi d'ansia con una prevalenza di gran lunga maggiore rispetto ai soggetti che non presentano emigrania, nello specifico: per il disturbo di panico (10,9% contro l'1,8%), per il disturbo d'ansia generalizzato (10,2% contro l'1,9%), per il disturbo ossessivo-compulsivo (8,6% contro l'1,8%) e per i disturbi fobici (39,8% contro il 20,6%)¹⁷.

Il rischio di sviluppare disturbi affettivi e d'ansia non è uniforme nei diversi sottotipi di emicrania, ma è più elevato nei pazienti con emicrania con aura.

Rispetto al disturbo d'ansia generalizzato (GAD), un recente studio¹⁹ ha analizzato la prevalenza della cefalea primaria nei soggetti con e senza GAD. Gli autori hanno valutato un campione di 60 individui (30 pazienti GAD e 30 controlli senza disturbi mentali) ed hanno rilevato una maggiore presenza ed una maggiore gravità di cefalea primaria nei pazienti affetti da disturbo d'ansia generalizzato rispetto ai controlli. Nello specifico, tra i pazienti GAD, la diagnosi più comune era l'emicrania, seguita dalla cefalea cronica quotidiana. La cefalea di tipo tensivo era, al contrario, presente in entrambi i gruppi.

CEFALEA E DISTURBI DEL SONNO

L'esistenza di un'intima relazione tra sonno e cefalee è riconosciuta da oltre un secolo, sebbene la natura di questa associazione sia ancora enigmatica. È noto come sia la privazione di sonno, o, all'opposto, un sonno prolungato, possano favorire l'insorgenza di cefalea, in particolare l'attacco emicranico²⁰. D'altra parte, in molti casi, e soprattutto nei bambini, il sonno costituisce l'elemento determinante per la risoluzione di un attacco emicranico²¹.

Kelman et al.²² hanno trovato, su un campione di 1283 pazienti emicranici, che più di un terzo lamentava disturbi del sonno, mentre l'85% riconosceva il sonno come mezzo per risolvere l'attacco cefalalgico. Sebbene l'insonnia non sia stata valutata sistematicamente, il 38% dei pazienti emicranici presentava un riduzione della lunghezza del sonno notturno (minore di 6 ore per notte). Tali soggetti mostravano una maggiore severità negli attacchi cefalalgici rispetto al resto del campione ed avevano una maggiore probabilità di soffrire di cefalea al risveglio mattutino.

Una maggiore prevalenza di parasonnie nei bambini, in particolare di sonnambulismo, enuresi e pavor, è stata documentata nei pazienti emicranici rispetto ai controlli^{23,24}. La prevalenza del sonnambulismo nei pazienti emicranici sembra oscillare tra il 30% e il 55%²⁵.

Ad oggi non sono presenti studi epidemiologici volti ad indagare sistematicamente la comorbidità tra spe-

cifiche cefalee e lo spettro dei disturbi del sonno. La carenza di tali studi è aggravata dalle difficoltà di classificazione delle due entità nosologiche.

Tra gli studi epidemiologici condotti fino ad ora, che hanno analizzato la relazione tra sonno e cefalea, è possibile riscontrare uno studio europeo, eseguito tramite 18.980 interviste telefoniche. Tale studio ha evidenziato la presenza di cefalea cronica al mattino nel 7,6% dei soggetti²⁶. Questi, inoltre, rispetto ai non affetti, presentavano con maggior frequenza disturbi del sonno tra cui insonnia, disturbi del ritmo circadiano, russamento, disturbi respiratori correlati al sonno, sogni terrifici ed altre dissonnie.

Boardman et al.²⁷ hanno identificato un'associazione tra severità della cefalea, problemi del sonno o sonno non ristoratore, e disturbi affettivi; la frequenza degli attacchi cefalalgici, in particolare, è stata associata a disturbi del sonno lievi, moderati e severi, oltre che all'ansia e alla depressione.

CEFALEA ED EPILESSIA

La relazione di comorbidità tra emicrania ed epilessia non è completamente chiarita e può essere spiegata secondo le seguenti quattro principali modalità²⁸:

- 1) la comorbidità può originare come coincidenza o come bias di selezione;
- 2) una condizione può causare l'altra;
- 3) entrambe le condizioni possono essere collegate a comuni fattori di rischio ambientali o genetici;
- 4) gli stessi fattori di rischio ambientali o genetici possono determinare uno stato di eccitabilità cerebrale che produce entrambi i disordini²⁹.

La prima ipotesi prevede una relazione casuale di emicrania ed epilessia, che sembra, però, improbabile considerando che alcune sindromi epilettiche come le epilessie parziali benigne sono osservate più frequentemente in comorbidità³⁰. Se l'associazione dei due disordini fosse puramente casuale, la prevalenza attesa di epilessia sarebbe dell'1% negli emicranici e la prevalenza di emicrania sarebbe del 12% negli epilettici, mentre la letteratura riporta dei dati di prevalenza significativamente maggiori rispetto a quanto atteso sulla base di un'associazione casuale³¹.

Diversi studi epidemiologici indicano un'associazione di emicrania ed epilessia con un'aumentata prevalen-

za di emicrania nei pazienti con epilessia e viceversa. In particolare la prevalenza di epilessia in pazienti con emicrania varia dall'1 al 17%, con una media di 5,9%; questa percentuale supera largamente quella della popolazione generale che è approssimativamente 0,5-1%^{32 33}.

La prevalenza complessiva di emicrania nei bambini con epilessia varia dall'8 al 15%; con valori anche maggiori nei bambini con punte centro-temporali all'EEG (63%) e nell'epilessia con assenze (33%)^{32 33}. Il rischio di emicrania è più che doppio nei soggetti con epilessia sia nei probandi che nei parenti, rispetto alle persone senza epilessia^{29 34}.

Come seconda ipotesi è stata suggerita una relazione causale unidirezionale, ad esempio nel caso in cui l'emicrania possa causare un'ischemia cerebrale o un danno cerebrale, e di conseguenza l'epilessia, oppure nel caso della "migraine", in cui l'aura emicranica può scatenare una crisi epilettica³⁵. Più spesso una crisi epilettica scatena un attacco di cefalea post-critica, spesso con caratteristiche emicraniche; in questo caso è stato ipotizzato che l'epilessia possa scatenare l'emicrania mediante l'attivazione del sistema trigemino-vascolare o attraverso meccanismi tronco-encefalici³⁵. Tuttavia l'ipotesi unidirezionale è stata contraddetta da Marks et al.³⁶, poiché nella maggior parte dei pazienti con emicrania ed epilessia (66/79, 84%) gli attacchi erano completamente indipendenti.

Una terza ipotesi prevede che fattori di rischio ambientali comuni, come ad esempio un trauma cranico, possano causare sia l'emicrania che l'epilessia. Infatti è stato riscontrato un aumentato rischio di emicrania nelle persone con epilessia causata da trauma cranico, e ciò in ciascun sottogruppo di epilessia, definito in base a tipo di crisi, età di esordio, eziologia e storia familiare²⁹. D'altra parte la presenza di fattori ambientali comuni non spiega l'aumentato rischio di emicrania nei pazienti con epilessia idiopatica e diversi studi hanno documentato l'associazione tra l'emicrania e l'epilessia rolandica e le epilessie occipitali idiopatiche^{37 38}. La cefalea può essere un sintomo pre-ictale, peri-ictale e/o post-ictale di crisi epilettiche, come anche il vomito. Nelle epilessie occipitali idiopatiche le crisi sono, infatti, spesso caratterizzate da vomito associato a sintomi visivi, crisi focali e cefalea.

L'esistenza di un possibile terreno costituzionale co-

mune tra emicrania ed epilessia è stata, inizialmente, prospettata sulla base della significativa maggiore familiarità positiva per emicrania negli epilettici (28%) e per epilessia negli emicranici (2-3%)³⁸.

L'ipotesi genetica (quarta ipotesi) è stata testata da Ottman et al.³⁴, che avevano ipotizzato una maggiore incidenza di emicrania nelle famiglie con forme genetiche di emicrania rispetto a quelle con forme non genetiche e che i parenti di pazienti con emicrania ed epilessia avessero un'incidenza aumentata di epilessia rispetto ai parenti di pazienti affetti solo da epilessia. Questa ipotesi non è stata, però, confermata da altri studi²⁹.

Lavori successivi hanno riportato dati a favore di possibili fattori genetici comuni alle due condizioni. Infatti in alcune famiglie con epilessia temporale idiopatica è stata riscontrata una maggiore prevalenza di emicrania^{39 40}. Inoltre è stata descritta un'ampia famiglia con diversi soggetti affetti da epilessia del lobo occipitale e temporale, che segregava con una modalità di trasmissione autosomico-dominante; i pazienti epilettici presentavano attacchi di emicrania con aura indipendenti dalle crisi epilettiche⁴¹.

Più evidente è l'associazione tra emicrania con aura (ECA) ed epilessia. Infatti, in uno studio condotto su 134 bambini e adolescenti cefalalgici, vi era un'alta prevalenza di ECA (30,4%) rispetto agli altri tipi di cefalea primaria nei bambini con crisi epilettiche⁴². Un altro studio di popolazione caso-controllo ha documentato che il rischio di crisi epilettiche era aumentato nei bambini con ECA e non nei casi con emicrania senz'aura (ESA)⁴³. Inoltre, la frequenza di ECA è risultata significativamente maggiore nei pazienti con comorbidità di epilessia (41%) rispetto ai pazienti solo con emicrania (25,8%)⁴⁴.

Infine, considerando la comorbidità come risultato di un'alterazione dell'eccitabilità cerebrale, Leninger et al.⁴⁴ hanno indagato se le caratteristiche cliniche legate alla depressione corticale diffusa (la cd "Spreading Depression", CSD) erano più gravi nei pazienti che presentavano comorbidità. Nonostante la frequenza delle sindromi e delle crisi epilettiche non differisse tra i pazienti affetti solo da epilessia rispetto ai soggetti con comorbidità, l'emicrania con aura, il peggioramento del dolore con l'attività fisica, la fonofobia e la fotofobia erano significativamente più frequenti nei

soggetti con comorbidità rispetto ai pazienti con sola epilessia o emicrania.

Tali differenze sono a favore dell'ipotesi che il legame tra emicrania ed epilessia sia basato sulla CSD come espressione di una ipereccitabilità neuronale. L'alterata eccitabilità neuronale può determinare un'aumentata sensibilità alla CSD risultando in una aumentata attivazione delle fibre trigeminali nocicettive e conseguentemente in attacchi emicranici più severi ⁴⁴.

Pertanto è probabile che l'alterata soglia di eccitabilità neuronale, coinvolta nell'emicrania e nell'epilessia, e dovuta ad alterati livelli di neurotrasmettitori, sia riconducibile a fattori genetici, in particolare ai disturbi dei canali ionici di membrana, le cosiddette canalopatie. L'epilessia e l'emicrania, infatti, condividono parzialmente dei meccanismi patogenetici comuni collegati alla disfunzione di canali ionici; si suppone, pertanto, che le canalopatie possano essere il legame tra l'epilessia e l'emicrania, in particolare quando tali disturbi si presentano in comorbidità.

CEFALEA E CONDIZIONI MEDICHE GENERALI

Rispetto alla comorbidità tra cefalea e condizioni mediche generali, un interessante studio epidemiologico, condotto da Lateef et al. ⁴⁵ sulla popolazione infantile, evidenzia la correlazione tra cefalea ed altre condizioni mediche generali, tra cui asma, febbre da fieno e frequenti infezioni auricolari. Il 41,6% dei bambini con cefalea presentava almeno una di queste condizioni ed in generale il gruppo esaminato aveva una probabilità di 3,2 volte superiore di presentare due delle precedenti condizioni ed una probabilità di 13,6 volte maggiore di presentarle tutte e tre. La maggiore comorbidità tra cefalea e condizioni mediche generali è stata riscontrata nell'intervallo di età che va dai 4 agli 11 anni.

Altre condizioni più frequentemente riscontrate nei bambini con cefalee frequenti o gravi sono: ADHD, specie per quanto riguarda il comportamento iperattivo/impulsivo ⁴⁶, difficoltà di apprendimento, balbuzie, anemia, sovrappeso, malattie intestinali. Per quanto riguarda le ragazze, è stato riscontrato che la maggior parte di quelle che soffrivano di mal di testa frequenti avevano avuto il loro primo ciclo mestruale prima dell'età di 12 anni ⁴⁵.

È stata inoltre riscontrata una maggiore comorbidità della cefalea, in particolare dell'emicrania, con disturbi atopici (asma, eczema o rinite), studiata in un campione di bambini che presentavano tali disturbi. La prevalenza di emicrania è risultata significativamente più elevata nei bambini con disturbi atopici rispetto a quelli senza. In particolare, l'associazione maggiore è stata rilevata con la rinite ⁴.

CEFALEA E MALATTIE CEREBRO E CARDIO-VASCOLARI

Anche se l'emicrania è una causa accettata di infarto cerebrale negli adulti, questa associazione è meno riconosciuta nei bambini. L'incidenza media annuale di ictus nei bambini è di circa 2,5 per 100.000 ⁴⁷. Le cause di infarto cerebrale in età pediatrica possono essere: malattie cardiache, malattie vascolari, disturbi ematologici, stati primari di ipercoagulabilità o disturbi metabolici congeniti, ma il 50% degli ictus sono considerati di natura idiopatica ⁴⁸.

Nella popolazione adulta è generalmente accettato che l'infarto cerebrale possa verificarsi durante un attacco di emicrania ⁴⁹.

Nei giovani adulti, gli ictus ischemici potrebbero essere il risultato di un'emicrania in una percentuale che va dal 10% al 27% ⁵⁰. Al contrario, nei bambini la diagnosi di ictus causato da emicrania è ancora messa in discussione, infatti, fino ad ora, sono stati riportati solo pochi casi in soggetti al di sotto dei 16 anni ^{51 52}. Nella maggior parte dei pazienti l'ictus ischemico si è verificato in un territorio dell'arteria cerebrale media ⁵² ma potrebbero essere coinvolte anche le aree cerebrali posteriori irrorate dalle basilari.

In particolare, sembra esistere un rapporto complesso in un'associazione bidirezionale tra l'emicrania e l'ictus, tra cui l'emicrania come fattore di rischio per l'ischemia cerebrale, emicrania causata da ischemia cerebrale, l'emicrania come causa di ictus, la presenza di una causa comune per l'emicrania e l'ischemia cerebrale oppure l'emicrania associata a lesioni cerebrali vascolari subcliniche.

Alcuni studi su giovani adulti sembrano confermarlo ^{53 54}. Una storia di emicrania con aura sembra essere più comune tra le vittime di ictus ischemico che tra i controlli e un attacco acuto di emicrania può precedere, accompagnare o seguire un attacco ischemico trombo-

embolico transitorio o un ictus, questo sembra avvenire più spesso tra gli emicranici rispetto ai pazienti senza emicrania⁴⁶⁻⁵⁵. Adulti affetti da emicrania con aura sono maggiormente a rischio di malattie cardiovascolari e ictus⁵⁶, ma è necessario considerare che negli adulti, l'analisi di questa associazione è complicata dalla frequente presenza di ulteriori fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione e il diabete mellito. Nei bambini, questi e altri potenziali fattori di confusione sono molto meno comuni. Ci sono dei rapporti derivanti da piccoli campioni clinici di età pediatrica che dimostrano l'associazione dell'emicrania con dislipidemia⁵⁷, iperomocisteinemia e varianti genetiche relative all'omocisteina che sembrano essere fattori di rischio per lo sviluppo di ictus nei bambini⁵⁸. Inoltre, in un campione rappresentativo nazionale di bambini, la cefalea grave o ricorrente è risultata associata a più alti livelli di adiposità misurata con l'indice di massa corporea (BMI)⁴⁵.

In generale è possibile dire che, al di sotto dei 55 anni, l'emicrania con aura è un fattore di rischio per gli ictus ischemici. Va, tuttavia, sottolineato, che parte di questi ultimi, possano essere collegati alla presenza di un forame ovale pervio (PFO).

Il PFO è il risultato della fusione incompleta del setto "primum" e "secundum" che, normalmente, avviene subito dopo la nascita, quando la pressione atriale sinistra supera quella nell'atrio destro.

Studi epidemiologici hanno mostrato una chiara comorbilità tra emicrania con aura e PFO. Infatti, i dati

disponibili suggeriscono che PFO è più comune nelle donne con emicrania con aura (presente in circa il 50% dei casi) e che l'emicrania con aura è più comune nei pazienti con PFO⁵⁹⁻⁶¹.

Il meccanismo alla base della possibile relazione tra emicrania e PFO non è ancora ben chiarito: esiste una relazione causale con gli attacchi di emicrania, o hanno fattori genetici comuni? Il meccanismo fisiopatologico considerato è un passaggio di microemboli e prodotti chimici vasoattivi attraverso il PFO, che permetterebbe di eludere la filtrazione polmonare innescando i sintomi dell'emicrania. La depressione corticale diffusa, che è il meccanismo alla base dell'aura emicranica, potrebbe essere favorita dalla presenza di un PFO. Tra le varie ipotesi, sembra interessante quella di Pierangeli et al, i quali affermano che una particolare predisposizione genetica potrebbe determinare il co-sviluppo di anomalie del setto atriale ed emicrania⁶².

Tuttavia, le spiegazioni possibili rispetto all'associazione tra PFO ed ictus sono insufficienti. Infatti, se l'aura si è verificata a causa di un malfunzionamento della perfusione cerebrale, i sintomi dovrebbero verificarsi con un inizio improvviso e non graduale. È probabile che l'associazione di emicrania e PFO sia casuale, considerata la frequenza di entrambi i disturbi. È tutt'ora in discussione la rilevanza dei fattori genetici rispetto alla predisposizione e trasmissione di PFO e di emicrania con aura⁶³⁻⁶⁵.

BIBLIOGRAFIA

- Guidetti V. *Fondamenti di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza*. Bologna: Il Mulino 2005.
- Feinstein AR. *The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease*. J Chronic Dis 1970;23:455-68.
- Chen TC, Leviton A. *Asthma and eczema in children born to women with migraine*. Arch Neurol 1990;47:1227-30.
- Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, et al. *The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice*. Headache 1993;33:427-31.
- Breslau N, Davis GC, Andreski P. *Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiological study of young adults*. Psychiatry Res 1991;37:11-23.
- Guidetti V, Galli F. *Psychiatric comorbidity in chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis*. Curr Pain Headache Rep 2002;6:492-7.
- Beghi E, Allais G, Cortelli P, et al. *Headache and anxietydepressive disorder comorbidity: the HADAS study*. Neurol Sci 2007;28 Suppl 2:S217-9.
- Wang SJ, Juang KD, Fuh JL, et al. *Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache*. Neurology 2007;68:1468-73.
- Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, et al. *Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes*. Headache 2000;40:818-23.
- Lake AE, Rains JC, Penzien DB, et al. *Headache and psychiatric comorbidity: Historical context, clinical implications, and research relevance*. Headache 2005;45:493-506.
- Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. *Mood and anxiety disorders in chronic headache*. Headache 2006;46(Suppl 3):S76-87.

- ¹²Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, et al. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 1989;39:1239-42.
- ¹³Rozen TD, Nikham RM, Schechter AL. Cluster headache in women: clinical characteristics and comparison with cluster headache in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:613-7.
- ¹⁴Torelli P, Lambru G, Manzoni GC. Psychiatric comorbidity and headache: clinical and therapeutical aspects. *Neurol Sci* 2006;27(Suppl 2):S73-6.
- ¹⁵Oedegaard K, Dilsaver SC, Hundal O, et al. Are migraine and bipolar disorders comorbid phenomena?: findings from a pharmacoepidemiological study using the norwegian prescription database. *J Clin Pharmacology* 2011;31:734-9.
- ¹⁶Jerrell LM, McIntyre RS, Tripathi A. A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1518-25.
- ¹⁷Baskin SM, Smitherman TA. Comorbidity between migraine and depression: update on traditional and alternative treatments. *Neurol Sci* 2011;32(Suppl 1):S9-13.
- ¹⁸Carolei A, Di Perri R, Magaudda A, et al. La comorbidità. In: Nappi G, Manzoni GC, eds. *Le cefalee nella pratica clinica*. Milano: Masson 2000, pp. 89-105.
- ¹⁹Mercante JP, Peres MF, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *J Headache Pain* 2011;12:331-8.
- ²⁰Pensier DB, Rains JC, Andrew ME, et al. Relationship of daily stress, sleep and headache: a time series analysis. *Cephalgia* 2001;21:262-3.
- ²¹Stovner IJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2003;23:786-9.
- ²²Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaint in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904-10.
- ²³Barbas G, Ferrari M, Matthews WS. Childhood migraine and sonnambulism. *Neurology* 1983;33:948-9.
- ²⁴Pradalier A, Goround M, Dry J. Sonambulism, migraine and propranolol. *Headache* 1987;27:143-5.
- ²⁵Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, et al. Prevalence of Sleep disorders in childhood and adolescences with headache: a case-control study. *Cephalgia* 1997;17:492-8.
- ²⁶Ohayon MM. Prevalence and risk factors of morning headache in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164:97-102.
- ²⁷Boardman HF, Thomas E, Millson DS, et al. Psychological, sleep, lifestyle and comorbid association with headache. *Headache* 2005;45:657-69.
- ²⁸Sacco S, Olivieri L, Bastianello S, et al. Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain* 2006;7:222-30.
- ²⁹Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994;44(S1):S4-5.
- ³⁰De Romanis F, Buzzi MG, Cerbo R, et al. Migraine and epilepsy with infantile onset and electroencephalographic findings of occipital spike-wave complexes. *Headache* 1991;31:378-83.
- ³¹De Simone R, Ranieri A, Marano E, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci* 2007;28(S2):150-5.
- ³²Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In: Andermann F, Lugesesi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth Publishers 1987, pp. 281-291.
- ³³Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
- ³⁴Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
- ³⁵Bigal ME, Lipton RB, Cohen J. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003;S2(4):13-24.
- ³⁶Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43:2476-83.
- ³⁷Andermann F, Zifkin B. The benign occipital lobe epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998;39:9-23.
- ³⁸Andermann F. Migraine and the benign partial epilepsies of childhood: evidence for an association. *Epileptic Dis* 2000;S1(2):37-9.
- ³⁹D'Agostino DM, Andermann E, Xiong L, et al. Clinical and pedigree analysis in familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:177.
- ⁴⁰Gambardella A, Messina D, Le Piane E, et al. Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res* 2000;38:127-32.
- ⁴¹Deprez L, Peeters K, Van Paesschen WV, et al. Familial occipitaltemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9. *Neurology* 2007;68:1-8.
- ⁴²Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, et al. Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. *Headache* 2006;46:413-21.
- ⁴³Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, et al. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006;59:210-3.
- ⁴⁴Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, et al. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003;43:672-7.
- ⁴⁵Lateef TM, Merikangas KR, He J, et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009;24:536-43.

- ⁴⁶Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al. *Migraine, tension-type headache and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based study.* Postgrad Med 2010;122:18-26.
- ⁴⁷Ebinger F, Boor R, Gawehn J, et al. *Ischemic stroke and migraine in childhood: coincidence or causal relation?* J Child Neurol 1999;14:451-5.
- ⁴⁸Dusser A, Goutieres F, Aicardi J. *Ischemic strokes in children.* J Child Neurol 1986;1:131-6.
- ⁴⁹Biller J, Mathews KD, Love BB, eds. *Stroke in children and young adults.* Boston: Butterworth-Heinemann 1994.
- ⁵⁰Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. *Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults.* Brain 1993;116:187-202.
- ⁵¹Garg BP, De Myer WE. *Ischemic thalamic infarction in children: Clinical presentation, etiology, and outcome.* Pediatr Neurol 1995;13:46-9.
- ⁵²Nezu A, Kimura S, Ohtsui N, et al. *Acute confusional migraine and migrainous infarction in childhood.* Brain Dev 1997;19:148-51.
- ⁵³Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, et al. *Migraine and stroke in childhood and adolescence.* Cephalalgia 1995;15:26-30.
- ⁵⁴Carolei A, Marini C, Ferranti E, et al. *A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants.* The National Research Council Study Group. Stroke 1993;24:362-7.
- ⁵⁵Rasul CH, Mahboob AA, Hossain SM, et al. *Predisposing factors and outcome of stroke in childhood.* Indian Pediatrics 2009;46:419-21.
- ⁵⁶Bigal ME, Kurth T, Hu H, et al. *Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction.* Neurology 2009;72:1864-71.
- ⁵⁷Glueck CJ, Bates SR. *Migraine in children: association with primary and familial dyslipoproteinemias.* Pediatrics 1986;77:316-21.
- ⁵⁸Bottini F, Celle ME, Calevo MG, et al. *Metabolic and genetic risk factors for migraine in children.* Cephalalgia 2006;26:731-7.
- ⁵⁹Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. *Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks.* Neurology 2004;62:1399-401.
- ⁶⁰Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, et al. *Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study.* Stroke 2006;37:430-4.
- ⁶¹Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, et al. *Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype.* J Headache Pain 2005;6:328-30.
- ⁶²Pierangeli G, Cevoli S, Zanigni S, et al. *The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke.* Neurol Sci 2004;25(Suppl. 3):S129-31.
- ⁶³McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, et al. *Patent foramen ovale in children with migraine headaches.* J Pediatrics 2011;159:243-47.
- ⁶⁴Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Hennerici MG. *Ischemic stroke in young adult: classification and risk factors.* J Neurol 2012;259:653-9.
- ⁶⁵Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Fuentes B, et al. *Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke.* Cephalalgia 2011;31:1609-17.

Corrispondenza: Vincenzo Guidetti, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712255 - E-mail: vincenzo.guidetti@uniroma1.it