



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche
Sezione Neurologia
UOS Diagnostica Neurovascolare

TESI DI DOTTORATO IN NEUROSCIENZE SPERIMENTALI E CLINICHE –
XXIII CICLO

**TRASFORMAZIONE CRONICA E FATTORI DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARI NELL'EMICRANIA EPISODICA:
STUDIO PROSPETTICO SU COORTE.**

Relatore:

Prof.ssa P Giacomini

Dottorando:

dott.ssa F. Tango

Anno accademico 2010-2011

Indice.

Introduzione.	p. 1
Capitolo 1. Cefalea cronica quotidiana e emicrania cronica: epidemiologia e fisiopatologia.	p. 5
Paragrafo 1.1. Fisiopatologia dell'Emicrania cronica.	p. 8
Capitolo 2. Fattori associati alla progressione clinica dell'emicrania.	p. 11
Paragrafo 2.1. Frequenza degli attacchi.	p. 12
Paragrafo 2.2. Uso eccessivo di medicinali sintomatici.	p. 14
Paragrafo 2.3. Ipertensione arteriosa.	p. 17
Paragrafo 2.4. Abuso di caffeina.	p. 19
Paragrafo 2.5. Obesità.	p. 20
Paragrafo 2.6. I disturbi del sonno.	p. 22
Paragrafo 2.7. Allodinia cutanea.	p. 23
Paragrafo 2.8. Comorbidità psichiatrica ed eventi esistenziali stressanti.	p. 25
Capitolo 3. Emicrania cronica e predisposizione genetica.	p. 26
Scopo del lavoro.	p. 29
Materiali e metodi.	p. 31
Risultati.	p. 34
Discussione.	p. 42
Conclusioni.	p. 50
Bibliografia.	

Introduzione.

L'emicrania è una patologia neurologica cronica caratterizzata da episodi recidivanti di mal di testa associato a sintomi autonomici, che almeno in un terzo dei casi sono preceduti da deficit focali neurologici a carattere transitorio che coinvolgono prevalentemente la funzione visiva (aura) (1). In relazione o meno alla presenza dei prodromi neurologici si distinguono due sottotipi clinici fondamentali: l'emicrania con aura (MA) e quella senz'aura (MO). In entrambi i casi, le caratteristiche cliniche del dolore e la presenza dei sintomi associati sono sovrapponibili ma la presenza della fenomenologia irritativa prodromica sembra essere correlata ad una sottostante differenza fisiopatologica. Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza stimata indipendentemente dal sottotipo è di circa il 10-20% nella popolazione in età media, in altre parole nella fase più produttiva della vita lavorativa, con conseguente notevole impatto sia sulla funzionalità sociale dei pazienti affetti che sulla spesa sanitaria in termini di costi diretti e indiretti (2). I principali studi su popolazione hanno inoltre evidenziato un'incidenza e una prevalenza aumentata nel sesso femminile con un rapporto maschi : femmine di 1 a 2, chiamando in causa possibili fattori ormonali che possano influenzare la patogenesi della malattia (2).

Considerata per decenni un disordine a carattere episodico senza conseguenze anatomo-funzionali per l'encefalo, l'emicrania è stata

ridefinita negli ultimi trenta anni come una patologia cronica degenerativa con possibili complicanze sia a breve sia a lungo termine (3). A favore di questo punto di vista depongono la possibile associazione con ictus ischemico e malattie cardiovascolari in genere e la possibilità che la sindrome cefalgica assuma un decorso cronico progressivo, possibilità entrambe correlate direttamente e indirettamente alla fisiopatologia del dolore e delle altre manifestazioni cliniche, allo stato attuale solo parzialmente nota (1, 3, 4). La maggior parte degli Autori considera comunque l'emicrania come un disordine ereditario dell'eccitabilità neuronale che in risposta ad un insieme complesso di fattori ambientali determina il deficit dell'accoppiamento neuro-metabolico e l'attivazione del sistema trigemino-vascolare alla base della crisi algica (1, 3).

I meccanismi vascolari sono dunque chiaramente implicati sia nella fisiopatologia del singolo episodio che nella patogenesi della malattia, seppure a tutt'oggi il coinvolgimento del circolo artero-venoso cerebrale non sia del tutto chiaro (4). Numerosi studi più o meno recenti hanno infatti messo in evidenza da un lato segni diretti ed indiretti di disfunzione endoteliale, dall'altro un'alterazione della reattività cerebrovascolare nei pazienti con emicrania, seppur con risultati non sempre conclusivi (5). Inoltre, numerosi studi clinici e su popolazione hanno posto l'accento sull'associazione statisticamente significativa fra emicrania e ictus ischemico (6). In questa direzione, una recente metanalisi condotta sui principali studi di coorte, caso

controllo e su popolazione ha definito un rischio significativamente aumentato di ictus ischemico, di lesioni subcliniche cerebrali e di altri eventi vascolari come l'infarto del miocardio nelle donne emicraniche affette dal sottotipo MA, laddove l'associazione con la MO è ancora oggetto di controversie a causa dei risultati non conclusivi degli studi (7). L'emicrania e l'ictus ischemico sono legati da una complessa relazione bidirezionale secondo la quale da un lato i fenomeni vascolari, correlati alla fisiopatologia della cefalea possono essere alla base di lesioni subcliniche (white matter lesions) o di episodi ischemici clinicamente evidenti (infarto emicranico, ictus correlato all'emicrania), dall'altro entrambe le condizioni possono condividere fattori predisponenti genetici ed ambientali, nonché una serie di fattori di rischio presenti in comorbidità (8).

Di contro, dal punto di vista clinico, esiste la possibilità che l'emicrania vada incontro nel corso del tempo a remissione, persistenza o progressione verso una forma di emicrania cronica che rappresenta una delle cause più frequenti di cefalea cronica quotidiana idiopatica (9). L'evoluzione della patologia da una forma a bassa frequenza di crisi a una ad alta frequenza o cronica (> 15 giorni di mal di testa/mese) dipenderebbe da una serie di modificazioni funzionali a carico delle strutture cerebrali deputate al controllo del dolore e potrebbe essere correlato alla comparsa di un danno anatomico intra ed extracerebrale (10, 11). Numerosi fattori di rischio modificabili e non sono stati chiamati in causa nel corso del tempo, primi fra tutti l'età, il sesso

femminile e la presenza di allodinia (10). Curiosamente, la maggior parte degli studi su coorte e su popolazione ha evidenziato il ruolo di alcune condizioni come l'obesità e il fumo di sigaretta che incidono anche sul rischio cardio- e cerebrovascolare (9, 11). La possibile comorbidità di alcuni di essi con l'emicrania episodica rappresenterebbe quindi un fattore di rischio condiviso sia per le complicanze di natura vascolare che per la trasformazione cronica. Allo stato attuale delle conoscenze, però, non sono stati ancora condotti studi sistematici che esplorino l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare e delle possibili complicanze ischemiche sull'evoluzione cronica.

Capitolo 1. Cefalea cronica quotidiana e emicrania cronica: epidemiologia e fisiopatologia.

Il termine Cefalea Cronica Quotidiana (CDH) comprende tutte quelle forme caratterizzate dalla presenza del sintomo dolore per più di 15 giorni al mese, per una durata maggiore di 3 mesi (13). Generalmente non vengono inclusi in questo gruppo, anche se di per sé sono delle forme croniche, i pazienti con cefalea quotidiana caratterizzata da attacchi di breve durata ripetuti nel tempo, quali ad esempio la cefalea a grappolo cronica e le forme cosiddette secondarie, come ad esempio i pazienti che sviluppano cefalea quotidiana secondaria all'ipertensione arteriosa e che vedono una risoluzione del dolore se instaurato un idoneo trattamento (14).

Nonostante le CDH, per loro stessa natura, comportino implicazioni sociali, cliniche e terapeutiche di grande importanza, sono ancora pochi gli studi rivolti alla loro definizione epidemiologica. Anche se non vi sono dati certi in letteratura, si calcola che circa il 4% di tutte le cefalee siano cefalee croniche quotidiane (con una distribuzione per tipo di circa il 50% per l'emicrania trasformata e del 47% per le CTTH) (14, 15). Questa percentuale riferita alla popolazione generale aumenta notevolmente se si considerano i pazienti che accedono ai Centri Cefalee. Infatti questo tipo di cefalea, per la sua natura cronica e spesso disabilitante, spinge frequentemente i pazienti a rivolgersi presso i centri specialistici. (15)

La CHD può iniziare come cefalea quotidiana sin dall'inizio o più comunemente evolve da una forma episodica. In genere, la cronicizzazione si verifica più frequentemente intorno alla terza-quarta decade di vita (9, 15). Le caratteristiche cliniche possono essere estremamente variabili, anche per quanto riguarda l'intensità del dolore. Una parte considerevole di pazienti affetti da CDH soffre di una forma di evoluzione dell'emicrania (emicrania cronica, CM), alcuni pazienti conservano le caratteristiche proprie dell'emicrania in altri casi la cefalea subisce una vera e propria trasformazione (emicrania trasformata) e le caratteristiche cliniche della cefalea non sono più riconducibili in maniera stretta a quelle proprie dell'emicrania (9).

Sebbene le basi biologiche della CHD non siano ancora state chiarite, è verosimile che alla base dell'esordio e della progressione di tale condizione dolorosa cronica vi siano altri fattori oltre al dolore (9). Il tentativo di individuare dei possibili fattori scatenanti o favorenti la trasformazione di una cefalea episodica in una quotidiana è molto arduo, perché è difficile stabilire un nesso di causalità tra i vari eventi fisiologici o patologici ed il peggioramento della cefalea (15). Sembra comunque che tali fattori siano maggiormente importanti nelle forme emicraniche rispetto a quelle tensive (15). Analizzando tutti i singoli fattori di rischio per la cronicizzazione, il più frequente in tutte le forme è sicuramente l'abuso di analgesici (16). L'uso cronico di farmaci può essere responsabile di una cefalea cronica anche nel momento della loro sospensione (rebound headache o cefalea di rimbalzo) (17). Nelle

CDH e in particolare nelle forme tensive (CTTH), oltre all'utilizzo eccessivo di farmaci ("overuse") si riscontrano frequentemente anche condizioni psicopatologiche che alcuni autori ritengono essere la causa stessa della cronicizzazione, quali depressione e ansia e disturbi di somatizzazione. Altri fattori che sembrano avere un ruolo chiave nella cronicizzazione sono l'ipertensione, l'obesità, la sindrome metabolica, il russamento e altri che verranno esposti più avanti.

Paragrafo 1.1. Fisiopatologia dell'Emicrania cronica.

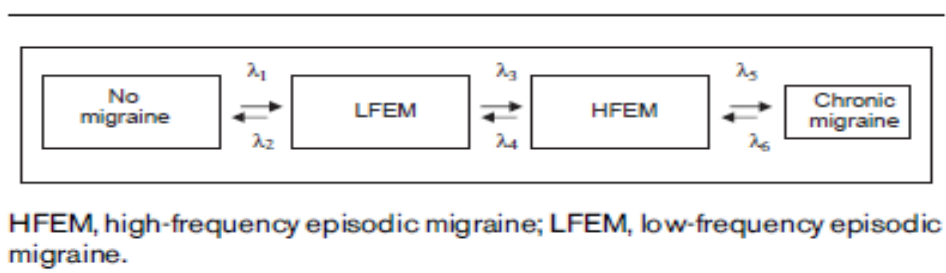
La fisiopatologia delle CDH non è a tutt'oggi stata chiarita. E' stato individuato il coinvolgimento del sistema limbico, in particolare l'attivazione del giro del cingolo implicato nella risposta emozionale al dolore. E' stato dimostrato inoltre il coinvolgimento con attivazione del PAG, del nucleo dorsale del rafe e del locus coeruleus (18). Nei pazienti affetti da cefalea cronica, è stata dimostrata oltre ad una aumentata deposizione di ferro nel PAG, anche una maggiore attivazione di flusso ematico cerebrale con iperossia nel nucleo rosso e nella substantia nigra durante la cefalea (12, 18). Alcuni studi hanno poi indicato come l'iperossia protratta nel tempo, in alcune strutture del tronco encefalico, generi dei radicali liberi che possono danneggiare i neuroni del PAG o determinare una disfunzione neuronale, portando ad un deficit nocicettivo (19). Il nucleo dorsale del rafe invia proiezioni serotoninergiche alla corteccia cerebrale e ai vasi con possibile influenza sull'eccitabilità neuronale e sul controllo vasomotorio (20). Un'anormale attività metabolica nel PAG potrebbe rendere tale area particolarmente vulnerabile alla modulazione recettoriale da parte di alcuni analgesici soprattutto se assunti in modo eccessivo, giocando probabilmente un ruolo importante nella cronicizzazione dell'emicrania (9). In particolare se gli analgesici usati sono oppiacei, si ritiene che la desensibilizzazione del sistema oppioide endogeno possa

essere un fattore determinante nell'indurre la trasformazione di un'emicrania episodica in cronica (18).

Infine alcuni studi mediante PET dimostrano come aree cerebrali correlate alla sfera affettiva ed emozionale nei pazienti con emicrania cronica possano essere coinvolte nel processo di cronicizzazione, accanto ad una attivazione sottocorticale, specifica responsabile del dolore (10, 18).

La trasformazione dell'emicrania presenta alcune caratteristiche distintive. In primo luogo non avviene all'improvviso, infatti la progressione è spesso graduale: i pazienti vanno da una condizione in cui hanno episodi di cefalea a bassa frequenza, a una condizione in cui hanno cefalea con elevata frequenza, e successivamente arrivano ad avere emicrania cronica (9, 11). In secondo luogo, come mostrato in fig.1, la trasformazione non è né inesorabile, né irreversibile. Inversioni spontanee o indotte da terapie sono possibili e frequenti. In terzo luogo la trasformazione avviene in alcuni, ma non in tutti i pazienti; ciò nonostante, la fase finale della trasformazione, ovvero l'emicrania cronica, è relativamente frequente (prevalenza del 2% della popolazione) e molto più disabilitante dell'emicrania episodica (9).

Figura 1: modello teorico della trasformazione emicranica.



(modificato da: Lipton RB. Tracing transformation Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 1): S3–S7)

Spesso i pazienti sono drammaticamente compromessi nelle loro funzionalità, e nella qualità della loro vita. Studi sulla popolazione mostrano che ogni anno circa il 3% dei pazienti con emicrania episodica si trasforma in pazienti con emicrania cronica, ed un altro 6% passa da episodi emicranici di bassa frequenza a quelli ad alta frequenza (9, 11, 15).

Poiché l'emicrania peggiora in un numero apprezzabile di soggetti, ma non nella maggior parte di essi, l'identificazione di fattori che predicono il cambiamento da forma episodica a emicrania cronica è di estremo interesse, e andrebbe visto come una priorità nello studio dell'emicrania. Questi fattori di rischio costituiscono un fondamento per interventi tesi a modificare il corso della malattia.

Capitolo 2. Fattori associati alla progressione clinica dell'emicrania.

Sulla base di diversi studi epidemiologici e genetici, i fattori di rischio per la progressione dell'emicrania sono stati suddivisi in tre categorie: non modificabili, modificabili e putativi (tabella1). I fattori di rischio non modificabili includono l'età, il sesso femminile, la razza bianca, il basso livello di scolarizzazione, lo stato socioeconomico, e i fattori genetici (9, 16). In contrapposizione ai fattori non modificabili, i così detti fattori modificabili (frequenza degli attacchi, obesità, abuso di farmaci, abuso di caffeina, eventi della vita stressanti ecc) possono, almeno in teoria, ridurre il livello di progressione dell'emicrania, e aumentare il grado di remissione (17).

Tabella 1: fattori di rischio per cronicizzazione.

Not readily modifiable	Modifiable	Putative, currently being investigated
Age	Attack frequency	Allodynia
Low education/ socioeconomic status	Obesity	Pro-inflammatory states
Head injury	Medication overuse	Prothrombotic states
	Stressful life events	Specific genes
	Caffeine overuse	
	Snoring	
	Other pain syndromes	

(modificato da: Lipton RB. Tracing transformation Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. Neurology 2009; 72 (Suppl 1): S3-S7)

Paragrafo 2.1. Frequenza degli attacchi

Come per l'emicrania episodica, anche per l'emicrania cronica è stata suggerita la predisposizione familiare, intendendo che i parenti di primo grado di individui affetti da emicrania cronica presentano tale patologia con maggiore frequenza. Queste scoperte suggeriscono che in alcuni soggetti basterebbe la predisposizione biologica per sviluppare la cronicizzazione (14).

Inoltre, negli studi sulla popolazione, il numero dei giorni di cefalea pre-cronicizzazione (baseline) è uno dei maggiori fattori di rischio per la progressione dalla forma episodica in cronica e il rischio cresce in maniera non lineare rispetto alla frequenza di cefalea (16). Nello studio epidemiologico sulla frequenza della cefalea, il rischio di trasformazione nei soggetti che hanno avuto una frequenza di meno di 3 giorni di cefalea al mese era uniformemente basso, ma poi saliva rapidamente per frequenze maggiori (20, 21). Anche in studi basati sulla storia naturale della patologia, il rischio di avere una nuova emicrania cronica saliva rapidamente con la frequenza degli attacchi (21).

Ci sono due modi per interpretare questi risultati:

- * l'aumento della frequenza delle cefalee può essere un indicatore dell'evoluzione della stessa, quindi una conseguenza e non una causa, del processo che porta all'emicrania cronica;

- * episodi ripetuti di dolore possono portare ad un fenomeno di sensibilizzazione centrale, con generazione di radicali liberi e cambiamenti anatomici nelle aree che controllano il dolore, con conseguente maggiore predisposizione ad ulteriore dolore.

Paragrafo 2.2. Uso eccessivo di medicinali sintomatici

L'uso eccessivo di medicinali sintomatici (spesso ci si riferisce ad abuso di medicinali sintomatici, SMO) è stato tradizionalmente considerato un fattore di rischio per una peggiore prognosi di emicrania, anche se sembra non essere una causa di cefalea ex novo in pazienti in cui non ci sia già un'emicrania preesistente (9, 16, 22, 23). Infatti diversi studi clinici hanno stabilito la relazione tra medicinali e trasformazione dell'emicrania e tutti conducono alle medesime conclusioni: gli individui che soffrono di emicrania, se assumono dosi eccessive di analgesici per altre ragioni (come ad esempio assumere oppioidi per controllare la motilità intestinali, o analgesici per il dolore, o triptani per la cefalea a grappolo), è più probabile che sviluppino emicranie frequenti (23). In individui che non soffrono di emicrania raramente si riscontrano cefalee frequenti, anche se usano analgesici quotidianamente; di conseguenza la cronicizzazione indotta dai medicinali richiede due conditio sine qua non: l'uso eccessivo di farmaci, e la predisposizione all'emicrania. Anche altri studi sulla popolazione hanno mostrato questa correlazione (22, 24).

Nonostante, come precedentemente illustrato, l'emicrania cronica e la SMO sono strettamente connesse, sono stati approfonditi diversi aspetti relativi a questa correlazione. In primo luogo, è stato ricercato il nesso causale (SMO come causa o conseguenza dell'emicrania cronica). In secondo luogo non era chiaro se l'emicrania cronica si sviluppasse solo

in seguito all'assunzione di classi specifiche di farmaci oppure per qualunque tipo di farmaco. Infine, si è cercato di stabilire, essendo la SMO un fattore di rischio per l'emicrania cronica, quali sono le dosi critiche di assunzione necessarie per indurre la cronicizzazione (23).

Nell'American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP), è stata presa in esame inizialmente una popolazione di 120000 individui per identificare un campione di soggetti affetti da emicrania da seguire annualmente nell'arco di 5 anni. La popolazione è stata quindi suddivisa per sesso, frequenza e intensità delle cefalee, e uso di farmaci preventivi. Nelle analisi dei dati senza operare le suddivisioni precedentemente menzionate, i gruppi che assumevano barbiturici e oppiacei erano associati ad un rischio doppio di sviluppare emicrania cronica, piuttosto che mantenere uno status di emicrania episodica. Le altre classi di medicinali non incrementavano in maniera rilevante la probabilità di cronicizzazione (25).

Per chiarire l'influenza della frequenza della cefalea e dell'uso dei medicinali, sono stati sviluppati dei modelli che includono i giorni di cefalea, l'uso dei farmaci preventivi, così come l'intensità della cefalea, di tutta la popolazione o di quella maschile e femminile separatamente, utilizzando come gruppo di riferimento quello che assumeva acetaminofene (22). In queste analisi, i pazienti che usavano barbiturici o oppiacei avevano un rischio di cronicizzazione maggiore rispetto a quelli che assumevano acetaminofene (24, 25). Nei gruppi che assumevano triptani o NSAIDs non c'era invece un corrispondente

aumento del rischio. Nello studio, non sono state osservate differenze di genere, ad eccezione del fatto che il rischio di riscontrare emicrania cronica associata all'uso di oppiacei era inferiore negli uomini rispetto alle donne (25).

Infine, la probabilità di trasformazione in emicrania cronica cresceva se il paziente assumeva mensilmente una dose elevata di barbiturici e gli effetti erano diversi a seconda del sesso e della frequenza mensile di cefalea del paziente. La dose critica di assunzione era di circa 5 giorni al mese, e l'effetto era maggiore sulle donne. Dati simili sono risultati per gli oppiacei. La dose critica di assunzione era di circa 8 giorni al mese e l'effetto era maggiore sugli uomini (23, 25).

I triptani non aumentavano il rischio di emicrania cronica in generale, nonostante erano associati alla progressione dell'emicrania in pazienti con frequenza di cefalea elevata (10-14 giorni al mese). Gli antiinfiammatori si sono dimostrati efficaci nei pazienti che avevano meno di 10 cefalee al mese, e, come i triptani, inducevano la progressione dell'emicrania nei pazienti con elevata frequenza di cefalee (22, 23, 24, 25).

I dati sono difficili da analizzare per i medicinali da banco e per i medicinali contenenti caffeina (che sembra essere un fattore di rischio per la cronicizzazione dell'emicrania) (23).

Paragrafo 2.3. Ipertensione arteriosa

In uno studio epidemiologico retrospettivo, l'ipertensione arteriosa è stata identificata come il secondo fattore per importanza, dopo l'abuso di farmaci, tra quelli che favoriscono la trasformazione di una cefalea episodica in una cronica (16). Molti studi rivelano che l'ipertensione è associata con l'emicrania cronica e potrebbe indurre la cronicizzazione stessa (27, 28, 29). Molte evidenze suggeriscono la presenza di una disfunzione endoteliale nell'emicrania, la quale porterebbe ad una ridotta biodisponibilità di vasodilatatori e ad un aumento di fattori vasocostrittori (27, 30). Probabilmente, l'ipertensione amplifica gli effetti dell'emicrania sulla parete vascolare apportando un'ulteriore danno endoteliale a carico dei vasi cerebrali. Infatti, ripetuti attacchi in un periodo prolungato inducono un'infiammazione arteriosa dei vasi cerebrali, ipossia, variazioni del diametro dei vasi e distruzione della barriera emato-encefalica (30). Le patologie che causano disfunzione endoteliale, come il diabete e l'ipertensione, sono associate all'emicrania. In aggiunta, un polimorfismo del gene 231AA recettore dell'endotelina-A, che è associato a disfunzione endoteliale, predispone all'emicrania (30). L'ipertensione amplifica gli effetti dell'emicrania sulla parete vascolare. Rialzi della pressione sanguigna alterano le risposte adattative della circolazione cerebrale alterando il restante flusso sanguigno cerebrale, l'iperemia, l'auto regolazione cerebrale e la funzione endoteliale. Le alterazioni della funzione endoteliale e del

flusso sanguigno cerebrale potrebbero portare alla spreading depression corticale e/o avere effetti sul sistema trigemino-vascolare (29, 30). Ciò potrebbe aumentare la frequenza, la severità e la durata degli attacchi emicranici, il che a sua volta potrebbe indurre una sensitizzazione centrale e quindi una progressione dell'emicrania. In alcuni studi si è trovato che l'ipertensione è più frequente nella CDH (cefalea cronica quotidiana) che nell'emicrania e cefalea tensiva, riportando una possibile associazione che però non include una causalità (31).

Paragrafo 2.4. Abuso di caffeina

Il ruolo della caffeina nell'evoluzione da emicrania episodica a cronica è di grande interesse, a causa della elevata presenza di caffeina nelle diete e dell'utilizzo della stessa come sostanza analgesica in alcune formulazioni medicinali con e senza obbligo di prescrizione (31). Scher et al. hanno studiato l'associazione tra l'assunzione di caffeina nella dieta e l'uso di medicinali contenenti caffeina con la frequenza di cefalee. Era più probabile che i pazienti con emicrania cronica avessero assunto elevate quantità di caffeina mentre avevano cefalee episodiche rispetto a quelli che non sviluppavano emicrania cronica (32). La brusca sospensione di caffeina in pazienti con emicrania cronica giornaliera è associata proprio a cefalea di rimbalzo (di ritorno), confermando ulteriormente l'importanza di questa sostanza come fattore di rischio (33).

Paragrafo 2.5. Obesità

La correlazione tra l'obesità e la frequenza delle cefalee primaria è stata dimostrata in 3 principali studi su popolazione. Nel primo studio, la probabilità di sviluppare cefalea cronica quotidiana era cinque volte più elevata in pazienti con un BMI (indice di massa corporea) di almeno 30, rispetto ai pazienti di peso normale. I pazienti in sovrappeso (con BMI compreso tra 25 e 29) avevano un fattore di rischio più elevato del triplo (34).

Tre grandi studi epidemiologici hanno indagato approfonditamente la relazione tra BMI e la cronicizzazione dell'emicrania. Nel primo di essi, il BMI era associato alla frequenza di attacchi di cefalea negli emicranici. Nel gruppo normopeso solo il 4,4% dei pazienti che soffrivano di emicrania avevano 10-14 cefalee al mese. Nel gruppo dei pazienti sovrappeso il valore passava al 5,8%, negli obesi al 13,6% nel gruppo ad elevata obesità al 20,7% (35). Il secondo studio ha suggerito che l'obesità era un fattore di rischio molto maggiore per l'emicrania cronica che per la cefalea tensiva cronica. Per l'emicrania cronica la prevalenza andava da 0,9% nel gruppo normopeso (gruppo di riferimento) al 2,5% nei pazienti gravemente obesi (36). Più di recente si è dimostrato che l'obesità è un fattore aggravante per l'emicrania e non per la cefalea in generale.

Sono stati suggeriti alcuni meccanismi per giustificare questa correlazione. Molti dei mediatori infiammatori che sono aumentati negli

individui obesi sono importanti nella fisiopatologia dell'emicrania, incluse le interleuchine e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Questi mediatori possono aumentare la frequenza, la severità e la durata degli attacchi emicranici di per sé (37). L'aumento della frequenza dell'emicrania è associato alla sensitizzazione centrale la quale contribuirebbe all'auto perpetuazione del processo. Nell'obesità inoltre si ha un'attivazione del sistema simpatico, il quale potrebbe contribuire a sua volta ad un aumento della frequenza della cefalea (riducendo il tono serotoninergico) (35, 37). Sia l'emicrania che l'obesità sono stati pro-trombotici. Le sostanze che sono importanti nel controllo metabolico (per esempio l'adiponectina), che a livelli normali hanno proprietà antinfiammatorie, sono ridotte nei pazienti obesi e a dosaggi bassi, hanno proprietà nocicettive. La disfunzione dell'ipotalamo che coinvolge le vie dell'orexina sembra essere un fattore di rischio per entrambe le condizioni di obesità ed emicrania. Le orexine sono importanti poiché modulano sia la via del dolore che quella metabolica. Alterazioni di queste sostanze possono riflettersi su entrambe le vie (37).

Infine la sindrome metabolica e la disfunzione autonoma possono anche contribuire nella relazione di progressione tra obesità ed emicrania mediando gli effetti dell'obesità (36, 37).

Paragrafo 2.6. I disturbi del sonno.

La correlazione tra la cronicizzazione dell'emicrania ed il russamento è stata ricercata sia in studi di popolazione che in studi caso-controllo. In un vasto studio trasversale su 3323 uomini danesi, il russamento è stato associato con ogni tipo di cefalea. Gli autori riportano che questa associazione era indipendente da peso, età, sesso, ipertensione ed altri disturbi del sonno ed anche indipendente dall'assunzione di caffeina. In uno studio separato caso-controllo basato sulla popolazione, coloro che erano affetti da cefalea cronica quotidiana (CDH) avevano maggiori probabilità di essere soggetti che russano abitualmente o giornalmente rispetto a quelli del caso controllo (38).

I meccanismi della correlazione tra l'apnea ostruttiva nel sonno e la cronicizzazione dell'emicrania non sono del tutto chiari, ma potrebbero dipendere dalle fluttuazioni della pressione arteriosa ed intracranica durante il russamento in un individuo predisposto alla progressione del dolore, all'ipossia, all'ipercapnia, a sonno frammentato e ad attivazione muscolare aumentata durante la fase di risveglio (39).

Paragrafo 2.7. Allodinia cutanea

L'allodinia cutanea si riferisce alla percezione del dolore dopo stimoli non dolorosi. L'allodinia cutanea trigeminale è il segnale clinico della sensibilizzazione al livello dei neuroni sensitivi di secondo ordine, i cui corpi cellulari si trovano nel nucleo caudale trigeminale (40).

Studi clinici hanno in primo luogo rivelato che circa i due terzi di coloro che soffrono di emicrania sviluppano l'allodinia cutanea nel corso dei loro attacchi. Nella popolazione è stato riscontrato che la presenza di allodinia cutanea era sensibilmente maggiore nell'emicrania cronica (68,3%) che nell'emicrania episodica (63,2%) e più alta in entrambi questi gruppi se paragonati ad altri tipi di cefalea. La presenza di allodinia cutanea severa seguiva lo stesso andamento (41, 42).

Negli emicranici, lo sviluppo di allodinia cutanea è influenzato da un certo numero di fattori di rischio potenzialmente modificabili e da alcuni non modificabili. Tra i fattori di rischio non modificabili dell'allodinia cutanea troviamo il sesso maschile, la razza afro-americana e il livello di scolarizzazione più basso (laureati in confronto a persone con meno della terza media). I fattori di rischio potenzialmente modificabili per l'allodinia cutanea includono elevata frequenza degli attacchi, elevata intensità del dolore ed elevati livelli di disabilità dovuta alla cefalea. Altri due fattori di rischio, l'obesità e la depressione, sono indipendentemente associati all'allodinia cutanea (e sono associati anche all'emicrania cronica) (40, 41, 42).

La correlazione tra l'emicrania cronica e l'allodinia cutanea è risultata da studi trasversali, perciò non è certa la relazione causale (42).

Paragrafo 2.8. Comorbidità psichiatrica ed eventi esistenziali stressanti.

Nonostante sia stata ampiamente dimostrata una correlazione tra l'emicrania e diverse condizioni psichiatriche, pochi studi hanno accertato l'esistenza di una correlazione con la progressione dell'emicrania. In uno studio trasversale, relativo alla cefalea tensiva cronica, i pazienti con emicrania cronica erano soggetti maggiormente ad avere sintomi depressivi (70% contro 59%) e di ansia (43% contro 25%). Di recente si è scoperto che è più facile riscontrare l'emicrania cronica in donne con serie patologie depressive (43).

In uno studio sulla popolazione, la trasformazione dell'emicrania è stata messa in relazione a grandi cambiamenti o eventi della vita, come ad esempio il cambio di casa, lo stato lavorativo, lo stato coniugale, la morte di familiari o di amici stretti e a situazioni in corso estremamente stressanti. Eventi accaduti durante lo stesso anno, o nell'anno precedente la comparsa di cefalee frequenti nei casi, o in un periodo di tempo equivalente nei controlli, erano considerati eventi antecedenti. Gli eventi che si verificavano dopo questo periodo erano considerati eventi conseguenti. I casi di cefalea frequente avevano, rispetto alle cefalee episodiche di controllo, più cambiamenti nella vita nell'anno precedente o nello stesso anno. In studi successivi l'associazione tra gli eventi antecedenti e la cefalea cronica giornaliera era maggiore, soprattutto nei soggetti di mezza età (44).

Capitolo 3. Emicrania cronica e predisposizione genetica

I fattori genetici sembrano determinare circa il 50% del rischio di sviluppare un'emicrania episodica. Il ruolo di un'influenza genetica sulla progressione di un'emicrania episodica in un'emicrania cronica invece non è stato ancora ben studiato (15). In una recente review, Bigal et al ha ipotizzato che i fattori genetici alla base della progressione dell'emicrania sono distinti da quelli che contribuiscono all'esordio dell'emicrania (45). Diversi geni associati al dolore cronico sono stati identificati, sebbene il loro ruolo nella progressione dell'emicrania debba ancora essere definito. E' stato suggerito che la presenza di geni specifici in individui con dolore episodico faciliti lo sviluppo di dolore cronico, come nel caso dei polimorfismi della COMT (46). In questo senso, i risultati degli studi rivestono una particolare importanza per le informazioni concernenti il ruolo che i farmaci avrebbero nella cronicizzazione dell'emicrania. Nell'eziologia della Drug Addiction (dipendenza farmacologica) per molte sostanze, inclusi gli oppioidi, è stato, infatti, postulato un ruolo genetico, con molti geni potenzialmente candidati (47). Per quanto riguarda gli oppioidi, i geni associati alla dipendenza includono quello del trasportatore della serotonina (SLC6A4), il gene per il recettore D2 e D4 della dopamina (DRD2 e DRD4), il gene per la catecolamina-o metiltransferasi e il gene della monoamino-ossidasi A, e il gene per il recettore oppioide μ -1(OPRM1) (45, 47, 48). Ciò che risulta interessante è che molti geni e molte delle

vie, incluse quelle serotoninergiche e dopaminergiche, sono implicati nella fisiopatologia dell'emicrania. I polimorfismi della COMT sono implicati nella progressione del dolore e nella predisposizione alla cefalea cronica. Per la dipendenza da barbiturici, la mappatura di rilevanti tratti di locus suggerisce che geni specifici influiscono sulla trasmissione mediata dai recettori GABA A, implicati in alcune delle azioni dell'alcool e di altri farmaci. Questi includono un cluster di geni del recettore del GABA A e geni che codificano gli enzimi steroidei 5 alfa riduttasi-1 (coinvolti nella biosintesi di uno steroide neuroattivo l'allopregnanolone) e glutammato-decarbossilasi1 (coinvolto nella biosintesi del GABA) (48). Infine, in accordo con gli studi più recenti sul ruolo genetico nella cronicizzazione dell'emicrania, si distinguono tre gruppi di geni: i geni potenzialmente legati all'emicrania o alla progressione del dolore, i geni potenzialmente legati all'abuso di farmaci (addiction) e altri geni rilevanti nell'ipereccitabilità neuronale (47).

Poiché in alcuni, ma non nella maggior parte degli individui, l'emicrania passa dalla forma episodica alla forma cronica, la ricerca dovrebbe sempre più focalizzarsi nell'identificazione dei fattori associati alla cronicizzazione. Infatti, in futuro, la valutazione del paziente emicranico potrebbe includere una valutazione dei fattori di rischio della cronicizzazione, come ad esempio uno screening di caratteristiche demografiche, fattori concomitanti (obesità, depressione), fattori di rischio ambientali (eventi legati a stress, traumi cranici) ed infine geni e

biomarkers. Se gli studi mostreranno effetti benefici, gli individui con elevati fattori di rischio di cronicizzazione potranno essere trattati in maniera più aggressiva per prevenire lo sviluppo dell'emicrania cronica.

Nonostante siamo in attesa dei risultati degli studi clinici relativi ai benefici che si possono avere intervenendo sui fattori di rischio nella prevenzione dell'emicrania cronica, l'attuazione di questi interventi è comunque giustificata sulla base dei loro benefici già conosciuti. Per esempio la diminuzione della frequenza della cefalea, ottenuta grazie ad interventi farmacologici e sulle abitudini di vita, riduce lo stato di disabilità del paziente anche se non ne modifica il corso clinico. Il monitoraggio del BMI e incoraggiare il mantenimento di un peso corporeo normale è una buona pratica in pazienti con o senza cefalea. Evitare l'uso eccessivo di caffeina è auspicabile indipendentemente dai suoi potenziali benefici nel prevenire la cronicizzazione. I problemi del sonno e le comorbidità psichiatriche, ove presenti, dovrebbero essere sempre individuate e trattate. I medicinali contenenti oppioidi e barbiturici dovrebbero essere riservati per pochi casi selezionati di emicrania, ed il loro uso andrebbe monitorato. La possibilità di attuare questi interventi può essere uno strumento a disposizione dei medici per prevenire la cronicizzazione rappresentando al tempo stesso un'opportunità di coinvolgere i pazienti nel piano terapeutico.

Scopo del lavoro.

Sempre maggiori evidenze supportano l'ipotesi che l'evoluzione cronica dell'emicrania dipenda da un insieme complesso di fenomeni che interagiscono fra di loro nel determinare una disfunzione dei meccanismi di controllo del dolore e del sistema trigemino-vascolare (9). La progressione potrebbe essere attivata dai meccanismi che producono i singoli attacchi emicranici, come per esempio la spreading depression corticale o dagli effetti delle crisi stesse su alcune strutture cerebrali come per esempio la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) (11). Alcune alterazioni funzionali, come la sensibilizzazione neuronale, sembrerebbero essere uno dei principali meccanismi alla base dei processi di trasformazione che esitano prima in un aumento della frequenza della cefalea, poi in una franca emicrania cronica (12). La sensibilizzazione centrale determinerebbe un aumento della frequenza di scarica spontanea di alcune popolazioni neuronali e un'aumentata suscettibilità agli stimoli periferici (14). Inoltre, l'accumulo di ferro a livello del PAG e le ulteriori alterazioni morfostrutturali osservabili a livello del tronco encefalico sembrano essere positivamente correlati alla frequenza della cefalea e allo sviluppo di una forma cronica (18). Le aree del tronco encefalo coinvolte nel processo di cronicizzazione sono responsabili della modulazione delle fibre cranio-vascolari afferenti e il loro coinvolgimento comporta un'attivazione di vie ascendenti e discendenti responsabili dei fenomeni di vasodilatazione perimeningea

e di infiammazione neurogenica (12). La fenomenologia neurovascolare dunque rivestirebbe un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento del dolore e potrebbe essere amplificata da condizioni comorbide o incidenti che possano interferire con la funzione endoteliale. È possibile inoltre che i meccanismi infiammatori che caratterizzano alcune patologie cardiovascolari e dismetaboliche possano facilitare la fisiopatologia della cronicizzazione.

Lo scopo di questo lavoro è quindi di valutare prospetticamente l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari e delle complicanze vascolari dell'emicrania sulla trasformazione cronica della stessa.

Materiali e metodi.

Tutti i pazienti con diagnosi di emicrania episodica sono stati arruolati nello studio da dicembre 2007 a dicembre 2008 presso l'ambulatorio speciale per le cefalee e l'ambulatorio speciale per le complicanze delle cefalee della Sezione di Neurologia del Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma. La diagnosi di emicrania con (MA) e senz'aura (MO) è stata posta sulla base dei criteri della Classificazione Internazionale delle Cefalee – II Edizione (International Classification of Headache Disorders – ICHD). In particolare, i dati anamnestici sono stati raccolti per mezzo di una intervista semistrutturata costruita ad hoc e validata nel tempo che tenesse conto delle caratteristiche del dolore in termini di sede, qualità, intensità, durata e decorso temporale, dei sintomi associati necessari per la diagnosi, degli altri sintomi associati e dei fattori scatenanti o contribuenti alla diagnosi. In presenza di un esame obiettivo neurologico negativo, indicativo della natura primaria della cefalea, a tutti i pazienti con anamnesi di possibile MA o MO è stata quindi posta indicazione per la terapia dell'attacco e fornito un diario standardizzato delle cefalee da compilare nei successivi tre mesi al termine dei quali avviene la prima valutazione di follow up. Sulla base dei dati desunti dal diario, viene posta infine diagnosi di probabile MA o MO e stabilita la reale frequenza della cefalea, nonché la durata dei singoli attacchi e l'efficacia della terapia dell'attacco ed eventualmente stabilita

l'eventuale terapia preventiva. Ai fini del nostro studio, sono stati esclusi tutti i pazienti con cefalea cronica (≥ 15 giorni di cefalea al mese), abuso di analgesici, cefalee secondarie, malattie neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni e storia clinica di eventi cardio e cerebrovascolari, laddove un'anamnesi positiva per fattori di rischio vascolari è stata desunta dai dati riferiti dai pazienti e dalla documentazione clinica pregressa. Una terapia preventiva è stata consigliata ai pazienti con un numero di crisi/mese > 2 .

I fattori di rischio presi in considerazione sono stati:

- * diagnosi di ipertensione sulla base del diario pressorio domiciliare e del monitoraggio dinamico della pressione arteriosa nelle 24 ore in accordo alle linee guida del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7);
- * abitudine tabagica con pocket rate giornaliero ≥ 0.5 ;
- * obesità con BMI ≥ 30 ;
- * diagnosi di sindrome metabolica o diabete, dislipidemia semplice o mista ed iperomocisteinemia secondo il pannello del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III).

Tutti i pazienti sono stati valutati prospetticamente per un periodo di follow up di 24 mesi con valutazioni seriali ogni 3 mesi di:

- * diario clinico delle cefalee;

- * profilo glicemico, profilo lipidico e dosaggio omocisteinemia totale plasmatica, vitamina B12 e acido folico;
- * diario domiciliare della pressione arteriosa trimestrale e monitoraggio dinamico della pressione arteriosa ogni 6 mesi.

I pazienti hanno inoltre eseguito una valutazione ultrasonografica completa dei vasi epiaortici e transcranici e una RM encefalo senza mezzo di contrasto con sequenze pesate in T1, T2, FLAIR e DWI entro i primi 6 mesi di follow up per la valutazione del danno d'organo. Le neuroimmagini sono state ripetute solo in caso di patologia vascolare acuta intercorrente.

Sulla base del diario delle cefalee sono stati distinti al termine del follow up due sottopopolazioni di pazienti con trasformazione della cefalea:

- pazienti con cefalea episodica ad alta frequenza (> 10 e < 15 giorni di cefalea/mese);
- pazienti con emicrania cronica (> 15 giorni di cefalea/mese).

Analisi statistica.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SPSS 15.0 per Windows XP – Professional Edition. L'analisi univariata è stata eseguita con test chi quadrato di Pearson o Fisher exact test. Il test t di Student è stato utilizzato per il confronto fra variabili continue. È stato inoltre calcolato il rischio relativo con gli intervalli di confidenza al 95%.

Risultati.

Caratteristiche clinico-demografiche.

180 pazienti affetti da emicrania episodica sono stati inclusi nello studio (età media $39,6 \pm 9,7$ anni, 118 F 62 M, rapporto M:F = 1:1.9). le caratteristiche clinico-demografiche del campione sono descritte nella tabella 1.

Tabella 1: caratteristiche clinico-demografiche.

	totale	MO	MA	p
pazienti	180	122	58	-
rapporto M:F	1:1.9	1:2.1	1:1.1	-
frequenza	$2,9 \pm 1,8$	$4 \pm 2,9$	1.8 ± 0.8	$p < 0.05$
durata	26 ± 8	32 ± 10	20 ± 6	$p < 0.05$
MIDAS	24 ± 3	24 ± 6	22 ± 3	n. s.

Nel dettaglio, il 68% dell'intero campione (122 pz, 82 F e 40 M, rapporto M:F = 1:2) erano affetti dal sottotipo MO ed il 32% (58 pz, 31 F e 27 M, rapporto M:F = 1: 1.1) dal sottotipo MA. Tutti i dati riguardanti le caratteristiche cliniche della sindrome emicranica sono stati desunti dal diario clinico delle crisi che i pazienti hanno dovuto compilare per tutto il tempo del follow up. La frequenza media degli episodi cefalgici era di $2,9 \pm 1,8$ crisi/settimana per un totale di $6,2 \pm 3,5$ giorni di cefalea/mese (95% CI da 2.5 a 10), con una durata media delle crisi in

assenza di terapia dell'attacco di circa 26 ± 8 ore ed un punteggio al Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) di 24 ± 3 .

Come atteso, è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra i due sottotipi di emicrania in termini di frequenza media (1.8 ± 0.8 nei pazienti MA vs 4 ± 2.9 nei pazienti MO, $p < 0.05$) e durata media delle crisi (20 ± 6 nei pazienti con MA vs 32 ± 10 nei pazienti con MO, $p < 0.05$), ma non in termini di punteggio MIDAS.

La frequenza media di sintomi associati in termini percentuali è stata sovrapponibile fra i due sottotipi di emicrania ed è riportata nella tabella 2. L'analisi dei fattori scatenanti era sovrapponibile a quella osservata in studi precedenti e non è riportata perché esula dall'obiettivo di questo studio.

Tabella 2: frequenza media percentuale dei sintomi associati.

	totale (%)	MO (%)	MA (%)
fotofobia	86	85	88
fonofobia	84	85	82
osmiofobia	72	71	72
nausea/vomito	79	77	79
necessità di riposo a letto	94	96	92
allodinia	56	56	55
vertigini	28	29	27
anoressia	32	33	31
diarrea/stipsi	21	21	19
deflessione del tono dell'umore	77	78	76
agitazione psico-motoria	14	15	13

Il 45% (n = 81) dei pazienti utilizzavano triptani per il pain relief, laddove il 27% (n = 48) una combinazione di analgesici con caffeina ed il 24% (n = 43) un antinfiammatorio non steroideo a causa di reazioni avverse o controindicazioni all'uso dei triptani. Solo il 4% (n = 8) dei pazienti assumeva come terapia dell'attacco oppioidi o ergotaminici per la mancata efficacia di altre terapie. Nessun paziente riportava nel diario un utilizzo di analgesici superiore alle 10 compresse al mese.

Il 19.3% (n = 35) dei pazienti non necessitava di terapia preventiva in relazione ad una frequenza delle crisi ≤ 2 /mese. Nel restante 80.7% dei soggetti, è stata introdotta una terapia cronica secondo le linee guida terapeutiche dell'IHS; la prevalenza dei pazienti in trattamento con i principali farmaci indicati per emicrania è riportata nella tabella 2. Il termine 'altro' si riferisce a trattamenti off label in pazienti che non rispondono o non tollerano i prodotti di prima linea.

Tabella 2: emicrania e terapia preventiva.

	totale (%)	MO (%)	MA (%)
Topiramato	38	29.4	32
Lamotrigina	12	6.8	20.9
Valproato	35	27.4	51
Flunarizina	7	6.1	7.9
Amitriptillina	7	7.4	5.2
Altro	1	-	1

Non sono state osservate differenze di genere statisticamente significative fra le variabili clinico-demografiche della cefalea e l'utilizzo di terapie dell'attacco o preventiva.

Fattori di rischio vascolare.

La prevalenza dei fattori di rischio vascolare osservata all'arruolamento (t0) è riportata nella tabella 3.

Tabella 3: prevalenza dei fattori di rischio vascolare a t0.

	totale (%)	MO (%)	MA (%)	p
ipertensione	16.2	37.9	62.1	< 0.01
obesità	35.4	62.5	37.5	< 0.01
diabete	14.9	66.5	33.5	< 0.05
sindrome metabolica	12.8	69.7	30.3	< 0.01
dislipidemia	13.8	52.2	47.8	n. s.
fumo di sigaretta	31.5	50.8	49.2	n. s.
fibrillazione atriale	8	42.8	57.2	n. s.
iperomocisteinemia	18.5	48.5	51.5	n. s.

Nel corso del follow up, un ulteriore 9,2% (n = 14) dei pazienti ha sviluppato un'ipertensione arteriosa, un 3.8% (n = 6) una sindrome metabolica, un 2.3% (n = 4) un diabete ed un 3.2% (n = 5) una

dislipidemia. La prevalenza totale dei pazienti ipertesi con emicrania è stata del 23.8% (n = 43) (29 pz con MA, 67,4%; 14 pz con MO, 32,6%; $p < 0.01$), di cui il 34,4% (n = 11) erano affetti da una forma mista (sisto-diastolica), il 25% (n = 8) da una forma prevalentemente sistolica e il 40,6% (n = 13) da una forma prevalentemente diastolica, senza significative differenze fra sottotipo.

La prevalenza complessiva degli altri fattori di rischio incidenti è risultata:

- * 16.1 % (n = 29) per la sindrome metabolica (58.6% con MO; 41,4% con MA, $p < 0.05$);
- * 17.2 % (n = 31) per il diabete (58.1% con MO; 41.9% con MA, $p < 0.05$);
- * 16.6% (n = 30) per la dislipidemia (46.6% con MO; 53.4% con MA, $p = 0.08$).

Complicanze vascolari.

Durante i 24 mesi di follow up, il 13,3% (n = 24, 14 F e 10 M) dei pazienti con emicrania episodica ha ricevuto una diagnosi di attacco ischemico transitorio (TIA). Il 58.2% (n = 14, 9 F e 5 M) erano affetti da MA e il 41.8% (n = 10, 5 F e 5 M) da MO. Nei pazienti con MA e TIA, l'evento vascolare ha interessato il circolo anteriore nel 28,6% (n = 4) dei pazienti e il circolo posteriore nel restante 71.4% dei casi (n = 10) ($p < 0.01$). Non sono state osservate differenze statisticamente

significative in termini di circolo interessato nei pazienti con MO. Il 66.6% (n = 16) dei pazienti con TIA aveva almeno 1 o più fattori di rischio vascolare, prevalentemente ipertensione, obesità e fumo di sigaretta. Il rischio relativo (RR) di TIA è di 1.7 (95% CI 0.8-6.3) nei pazienti con il sottotipo MA e di 1.4 (95%CI 0.6-9.2) nei pazienti con MO. Il RR di TIA nel circolo posteriore nei pazienti con MA è di 2.1 (95% CI 1.6-5.2).

Il 7.8% (n = 14, 7 F e 7 M) del campione invece ha ricevuto una diagnosi di ictus ischemico, diagnosticato come minore in 6 (4 F e 2 M) pazienti e maggiore in 8 pazienti (3 F e 5 M). Il 57.1% (n = 8) dei pazienti con ictus ed emicrania erano affetti dal sottotipo MA e il 42.9% (n = 6) dal sottotipo MO (p > 0.05). La prevalenza degli eventi vascolari nel circolo anteriore non era significativamente differente da quella nel circolo posteriore. Il 78.5% (n = 11) dei pazienti con ictus minore o maggiore avevano almeno 1 o più fattori di rischio vascolare, prevalentemente ipertensione, diabete e fumo di sigaretta. Il rischio relativo di ictus nelle sottopopolazioni MA e MO non è risultato significativo.

Durante i 24 mesi di follow up, il 7.2% (n = 13) ha ricevuto una diagnosi di infarto acuto del miocardio (MI), di cui il 69.2% (n = 9, 6 F e 3 M) affetti dal sottotipo MA ed il 30.8% (n = 4, 2 F e 2 M) dal sottotipo MO (p < 0.01). Il rischio relativo (RR) di MI nei pazienti con il sottotipo emicrania con aura è di 2.5 (95% CI 1.2-4.6) che aumenta a 2.9 (95% CI 1.6-5.2) nelle donne con MA:

Il 25.5% (n = 46, 31 MA e 13 MO) dei pazienti emicranici presentava lesioni della sostanza bianca cerebrale, di cui l'78.2% (n = 36, 28 MA e 8 MO) a livello del circolo posteriore. Il rischio relativo di infarti cerebrali silenti nei pazienti con MA è risultato di 2.9 (95% CI 1.3-4.6).

Incidenza di cronicizzazione e impatto dei fattori di rischio vascolare.

Il 14.6% (n = 26, 20 MO e 6 MA) dei pazienti ha sviluppato una emicrania episodica ad alta frequenza (HFEM) ed il 6.4% (n = 11, 9 MO e 2 MA) una forma cronica, indipendentemente dalle terapie d'attacco e preventiva. Il tasso di incidenza annuale di HFEM è del 6.9% e di emicrania cronica del 2.8%. A 24 mesi, la prevalenza di emicrania cronica era significativamente più alta nel sesso femminile (36.3 vs 13.7, p < 0.01) e nel sottotipo MO (MO 25.4 vs MA 13.8, p < 0.01).

La prevalenza dei fattori di rischio vascolare nei pazienti con evoluzione verso HEFM e emicrania cronica ed il rischio relativo attribuibile sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4: fattori di rischio vascolare e emicrania cronica.

	HFEM + CM	RR (95% CI)	CM	RR (95% CI)
ipertensione	23.8	2.94 (1.2-3.4)	12.4	1.2 (0.2-16.5)
Fumo di sigaretta	46.8	2.86 (1.4-5.3)	44.6	2.12 (0.8-2.9)
Obesità	53.3	3.12 (1.2-4.7)	51.2	2.23 (1.2-3.9)
Sindrome metabolica	23.5	1.84 (0.4-3.6)	21.1	1.82 (0.9-3.1)
Diabete	21.4	1.96 (0.5-3.2)	18.3	1.84 (0.6-2.9)
Iperomocisteinemia	23.7	1.83 (1.1-2.8)	12.4	< 1
Dislipidemie	11.9	< 1	8.3	< 1

Il rischio relativo di emicrania cronica attribuibile all'ipertensione arteriosa aumentava a 2.3 (98% CI 1.2-3.4) nel sesso femminile. non sono state osservate differenze di genere relative agli altri fattori di rischio. Nessun paziente cronicizzato era affetto da fibrillazione atriale.

La presenza di ≥ 2 fattori di rischio determina un RR di 3.2 (98% CI 1.4-7.2) di cronicizzazione considerando complessivamente HEFM e CM e di 2.6 (98% CI 0.9-6.6)

Gli eventi cardiovascolari e la presenza di lesioni ischemiche subcliniche non aumentavano significativamente il rischio di sviluppare una forma ad alta frequenza o cronica (RR < 1 per TIA, ictus ischemico e infarto del miocardio).

Discussione.

Nonostante alcuni fattori di rischio per emicrania cronica coincidano con quelli per le malattie cerebrovascolari, a tutt'oggi non sono stati condotti studi sistematici sul possibile legame fra complicanze vascolari nell'emicrania e rischio di cronicizzazione. D'altronde, i risultati degli studi di comorbidità cardiovascolare nell'emicrania episodica sono controversi e spesso non conclusivi, laddove non ci sono al momento dati relativi al rischio ischemico cardiaco e cerebrale nei pazienti con cefalea cronica. In particolare, non è ancora chiaro se la cronicizzazione possa influenzare il rischio cerebrovascolare e cardiovascolare associato ad emicrania, così come non è noto se la presenza dei principali fattori di rischio vascolare e l'insorgenza di una complicanza cardiovascolare possano modificare il decorso della clinico della cefalea. Allo stato attuale delle conoscenze, sembra che l'evoluzione cronica sia fondamentalmente più frequente nei pazienti con la forma senz'aura e sia associata a fattori di suscettibilità modificabili e non, mentre il rischio cardio e cerebrovascolare sia più direttamente correlato alla forma senz'aura (9, 11, 16, 20). Una recente metanalisi ha, infatti, confermato come siano le donne affette da MA ad avere un maggior rischio di lesioni cerebrali silenti o di eventi vascolari,

soprattutto se in presenza di fattori di rischio come il fumo di sigaretta (8). Gli studi su coorte però e alcuni studi su popolazione non depongono per una differenza così sostanziale, sottolineando come il rischio cardiovascolare attribuibile al sottotipo MO non sia così trascurabile e che i dati in nostro possesso non siano affatto conclusivi (6, 7, 8). In questo senso, alcuni fattori di rischio vascolare si associano con maggiore o minore evidenza all'emicrania, non sempre con chiare differenze legate al sottotipo. Poiché proprio la presenza dei fattori di rischio potrebbe mediare l'aumentata probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari, lo studio Hunt sottolinea come i pazienti affetti da emicrania presentino un profilo di rischio vascolare peggiore, che nella forma senz'aura si associa allo stile di vita ed alla presenza dei fattori di rischio stessi, laddove nei pazienti con emicrania con aura possa dipendere dalla patologia stessa (53). Molti Autori quindi concordano sul fatto che siano necessari studi prospettici su popolazioni più ampie che tengano conto dell'incidenza relativa dei singoli fattori di rischio cardio e cerebrovascolari (7, 8).

Al momento, obesità, sindrome metabolica e diabete hanno una prevalenza significativamente più elevata nei pazienti con emicrania in genere e in particolare con il sottotipo MO, probabilmente associati ad una frequenza più elevata delle crisi. In più, l'obesità rappresenta uno dei principali fattori di rischio per emicrania cronica e un target della terapia preventiva (37, 49). In questo senso, i disordini del metabolismo come il diabete e l'obesità si associano a un aumentato

rischio di dolore cronico anche in altre condizioni morbose (50). Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa invece, gli studi finora condotti non hanno evidenziato possibili correlazioni con la presenza o meno di emicrania e con la frequenza delle crisi (29). Lo stesso studio MIRACLE recentemente condotto su un'ampia popolazione di pazienti e controlli non ha osservato differenze statisticamente significative in termini di prevalenza dell'ipertensione, nonostante essa appaia più elevata nei pazienti con cefalea emicranica (30).

In questo studio, condotto su una coorte di pazienti emicranici valutati prospetticamente a 24 mesi, i principali fattori di rischio cardiovascolare sono stati valutati sistematicamente in accordo con le principali linee guida internazionali per evitare errori di definizione. Dal punto di vista clinico-demografico il campione in esame è piuttosto rappresentativo della popolazione emicranica con una maggiore prevalenza della forma senz'aura e una maggiore incidenza nel sesso femminile. La minore frequenza delle crisi nei pazienti con emicrania con aura è ampiamente descritta nella letteratura ma non influenza, com'è noto, il grado di disabilità della cefalea.

La prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare non fornisce indicazioni sulla comorbidità dal momento che non si tratta di uno studio su popolazione. In ogni modo, abbiamo osservato una maggiore prevalenza e incidenza annuale di ipertensione nei pazienti affetti da MA, indipendentemente dal sesso, laddove le patologie dismetaboliche sono risultate maggiormente rappresentate nella popolazione con MO.

Come atteso, una maggior proporzione di pazienti affetti dalla forma senz'aura hanno sviluppato una cefalea ad alta frequenza o un'emicrania cronica rispetto al sottotipo con aura. Nonostante ciò, considerando insieme i sottogruppi HFEM e CM, l'ipertensione arteriosa sembra aumentare il rischio di CDH di circa 3 volte, anche se tale rischio si riduce notevolmente considerando la sola sottopopolazione con dolore cronico. Questo risultato apparentemente controverso è attribuibile da un lato al possibile ruolo dell'ipertensione arteriosa incidente, dall'altro a una bassa prevalenza di questo fattore di rischio nel sottotipo MA, di per sé associato a una minore probabilità di trasformazione. Comunque è possibile affermare sulla base dei nostri risultati che una diagnosi di ipertensione arteriosa pregressa o incidente sembra essere associata ad un'aumentata frequenza delle crisi, indipendentemente dal sottotipo di ipertensione. Questo fattore di rischio però aumenta significativamente la probabilità di sviluppare una forma cronica nelle donne, indipendentemente dal sottotipo di emicrania. Una possibile spiegazione a questo dato potrebbe derivare dalla maggior proporzione di pazienti di sesso femminile nella nostra popolazione di emicranici e nella maggiore incidenza di CM in quest'ultima categoria. In questa direzione, ulteriori studi su popolazioni selezionate di ipertesi potrebbero chiarire il ruolo di questo fattore di rischio sull'incremento del numero di episodi di cefalea e sulle possibili correlazioni fra valori pressori e mal di testa.

L'obesità e il fumo di sigaretta aumentano significativamente il rischio di sviluppare sia una forma episodica ad alta frequenza che cronica di circa 2-3 volte. La relazione fra il primo dei due fattori e l'emicrania episodica è nota da circa un decennio ed è attualmente spiegata in termini di influenza reciproca del sistema orexinergico a livello ipotalamico sul senso della fame, sull'aumento di peso e sulla patogenesi del dolore cranio-cefalico, nonché dei sintomi associati all'emicrania (20, 37). Lo stato pro-infiammatorio caratteristico dell'obesità e mediato dalle interleuchine potrebbe inoltre, da un lato favorire i processi di infiammazione sterile a livello vascolare intracranico, dall'altro contribuire ai fenomeni di sensibilizzazione neuronale a livello del PAG e dei nuclei trigeminali (37). Lo stesso tipo di meccanismo sembrerebbe spiegare il contributo del fumo di sigaretta ai fenomeni di cronicizzazione della cefalea, mediato da una possibile disfunzione endoteliale su base tossico-infiammatoria che altererebbe la risposta vascolare periferica durante la crisi algica. L'aumento dell'afferenza sensitiva ai sistemi tronco-encefalici di controllo del dolore potrebbe favorire la comparsa di allodinia e l'aumento della frequenza delle crisi (37, 49).

Sia una diagnosi di diabete di II tipo che di sindrome metabolica aumentano di circa 2 volte il rischio di sviluppare sia una emicrania ad alta frequenza che una forma cronica. Come osservato da Cavestro et al, i livelli di glicemia a digiuno e dopo carico nei pazienti emicranici (in particolar modo affetti dal sottotipo MO) sono significativamente più

elevati rispetto alla popolazione generale, suggerendo un pattern a tipo resistenza all'insulina (49). I fenomeni infiammatori associati alla sindrome metabolica e al diabete di per se aumenterebbero sia il rischio di obesità patologica e di patologie psichiatriche (disturbo d'ansia e depressivo) che la probabilità di sviluppare patologie dolorose croniche (dolore lombare cronico, neuropatia dismetabolica), nonché la suscettibilità a sintomi dolorosi associati ad altre patologie (per esempio, neuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche o CIDP) (50). Pertanto, l'aumentata suscettibilità dei pazienti emicranici con disturbo del metabolismo glucidico a cronicizzare la propria cefalea potrebbe essere mediato dagli stessi meccanismi coinvolti nell'associazione fra obesità e CM. D'altronde, entrambe le condizioni sono associate a una specifica e significativa disfunzione endoteliale che va dalla ridotta reattività agli stimoli dilatatori fino alla comparsa di un vero e proprio ispessimento mio-intimale a livello dei grossi tronchi, nonché ad un aumento della stiffness arteriosa a livello sia macro che micro-vascolare (27). In questo senso, l'attivazione del sistema trigemino-vascolare interagirebbe con un endotelio altamente disfunzionale che potrebbe amplificare la risposta vascolare allo stimolo neurogeno e quindi il dolore.

Gli altri fattori di rischio cardiovascolare considerati (iperomocisteinemia, dislipidemie e fibrillazione atriale) non sembrano influenzare significativamente la frequenza delle crisi, né il rischio di sviluppare una forma cronica. Laddove è noto che i disturbi non

valvolari del ritmo cardiaco non sembrano essere correlati all'emicrania episodica, l'aumento dell'omocisteina totale plasmatica e un profilo lipidico sfavorevole sembrano essere maggiormente associati a emicrania con aura. Questo dato di base potrebbe quindi spiegare la scarsa influenza di questi fattori sul fenomeno di cronicizzazione rilevata.

La peculiarità di questo studio è di aver preso in considerazione non solo l'impatto dei semplici fattori di rischio vascolare, ma anche il possibile ruolo delle complicanze cardiovascolari sul rischio di cronicità. In questa direzione, sono stati valutati sia gli eventi clinici, sia il danno d'organo a livello cerebrale, valutato prima e dopo correzione per i fattori di rischio stessi allo scopo di calcolarne il rischio attribuibile. Secondo alcuni Autori, infatti, il danno strutturale a carico del parenchima cerebrale potrebbe contribuire ai fenomeni di cronicizzazione (8, 9, 10). Numerosi studi, infatti, hanno osservato la presenza di fenomeni degenerativi (accumulo di ferro) a livello di alcune strutture chiave del tronco encefalico nei pazienti con emicrania cronica (18), ma nessuno ha ancora valutato l'impatto delle lesioni ischemiche subcliniche e cliniche associate ad emicrania.

In questo studio, l'incidenza di TIA/ictus ischemico e di infarto del miocardio è sovrapponibile a quella osservata nei precedenti studi su coorte e su popolazione. In particolare, come evidenziato dal Women Health's Study, il rischio di TIA e di infarto del miocardio attribuibile all'emicrania aumenta di circa 2 volte nelle donne affette dal sottotipo

con aura ed in presenza di 1 o più fattori di rischio vascolare (51). La prevalenza di lesioni subcliniche della sostanza bianca (dWMLs) corrisponde a quella osservata dallo studio CAMERA. Come riportato da Ferrari et al, infatti, abbiamo osservato una maggiore distribuzione delle dWMLs a livello del circolo posteriore ed un rischio significativamente aumentato nel sesso femminile e nei pazienti con MA (52). Laddove la probabilità di ictus/TIA e MI è risultato in parte attribuibile alla presenza di 1 o più fattori di rischio vascolare, le dWMLs sembrano essere indipendenti da essi e quindi direttamente correlabili alla fisiopatologia della crisi ed al ripetersi della stessa.

Né gli eventi cerebrovascolari e cardiovascolari clinici, né le lesioni subcliniche della sostanza bianca encefalica sembrano contribuire al rischio di sviluppare un'emicrania cronica. Una spiegazione di questo dato potrebbe derivare dalla numerosità del campione che non è sufficientemente ampia da determinare prospetticamente un numero di soddisfacente di complicanze dell'emicrania. È d'altronde noto che il rischio cerebrovascolare è significativamente maggiore nei pazienti con emicrania con aura, di per se correlata ad un più basso rischio di cronicizzazione (6, 7, 51). Il carattere dinamico inoltre dell'interazione emicrania/rischio vascolare potrebbe rendere insufficiente il pur ampio periodo di follow up e richiedere un monitoraggio a più lungo termine.

I principali limiti di questo studio sono rappresentati dall'ampiezza del campione che determina statisticamente un numero complessivo di pazienti ad alta frequenza o cronici non particolarmente elevato.

Inoltre, si tratta di una valutazione su coorte di pazienti provenienti da un centro terziario di diagnosi e cura delle cefalee, con conseguente possibile bias legato alla scarsa rappresentatività del campione rispetto alla popolazione generale degli emicranici. A proposito di quest'ultimo punto, i dati clinico-demografici sono indicativi di un basso margine di errore che comunque non è escludibile. Evidentemente, un simile studio condotto sulla popolazione generale potrebbe fornire dati maggiormente indicativi anche per la presenza di un gruppo di controllo non emicranico.

Conclusioni.

L'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare e delle possibili complicanze ischemiche dell'emicrania episodica sul rischio di cronicizzazione non è mai stato sistematicamente esplorato. I pochi dati relativi all'ipertensione e ai disturbi del metabolismo glucidico sono prevalentemente retrospettivi e non hanno fornito dati conclusivi.

In questo studio prospettico su coorte, si conferma l'aumentata probabilità che i pazienti con emicrania episodica affetti da obesità sviluppino una forma cronica. Il fumo di sigaretta di per se è correlato ad una maggiore frequenza delle crisi ed aumenta, come noto, di circa 2 volte il rischio di cronicizzazione. Il diabete mellito di II tipo e la sindrome metabolica sono significativamente associati in questo studio a emicrania episodica e sembrano influenzare notevolmente lo sviluppo di una CM. Entrambe le condizioni aumentano di circa 2 volte il rischio a due anni di sviluppare una forma cronica di emicrania, indipendentemente dall'obesità. L'ipertensione arteriosa essenziale risulta essere correlata alla frequenza delle crisi ma non influenzerebbe direttamente il rischio di cronicizzazione se non nel sesso femminile. Altri fattori (omocisteinemia, dislipidemia) correlano maggiormente con il sottotipo MA che evolve con minore probabilità verso una forma cronica. Allo stesso modo incidono le lesioni ischemiche subcliniche o correlate a un evento cerebrovascolare acuto che pertanto sembrano pertanto non influenzare direttamente il rischio di sviluppare una CM.

In conclusione pertanto, i dati di questo studio confermano la complessa interazione fra emicrania e patologie cerebrovascolari e il diverso pattern di influenza fra fattori di rischio vascolare e sottotipi di emicrania. Laddove l'emicrania con aura, infatti, è maggiormente correlata al danno d'organo di natura ischemica e al rischio di eventi cardiovascolari maggiori e minori, la forma senz'aura è più direttamente associata al rischio di sviluppare una cefalea cronica quotidiana, anche in relazione a fattori di rischio vascolare di tipo metabolico-infiammatorio. Un'attenta valutazione del profilo di predisposizione alle complicanze in base a sesso e sottotipo è di fondamentale importanza al fine di strutturare strategie terapeutiche preventive che migliorino la qualità della vita del paziente emicranico non solo a breve, ma anche a lungo termine.

Bibliografia,

1. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-57.
2. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005;118:S3-10.
3. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91.
4. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007;68:1555-6.
5. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007;68:1563-70.
6. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
7. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis *BMJ* 2009; 339: 3914-3925.
8. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *The Journal of Headache and Pain* [2008, 9(4):237-48]
9. Lipton RB. Tracing transformation Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 1):S3-S7

10. Welch KM. Concepts of migraine headache pathogenesis: insights into mechanisms of chronicity and new drug targets. *Neurol Sci* 2003; 24 (suppl 2): S149 –S153.
11. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48: 7–15.
12. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629 – 637.
13. Olesen J, Steiner TJ. The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:808 – 811.
14. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000;13:277–283.
15. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008;71:559 –566.
16. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62:788 –790.
17. Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache* 2005;45(suppl 1):S74 –S85.
18. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological

and positron emission tomography studies. *Headache* 2007;47:996 – 1003.

19. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002;22:107–111.
20. Bigal ME, Lipton RB. When migraine progresses: transformed or chronic migraine. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:297–306.
21. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81– 89.
22. Ghiotto N, Sances G, Galli F, Tassorelli C, Guaschino E, Sandrini G, Nappi G. Medication overuse headache and applicability of ICHD II diagnostic criteria: 1-year follow up study (CARE1 Protocol). *Cephalalgia* 2008, 29: 233-243.
23. Hagen K, Jensen R, Boe MG, STovner LJ. Medication overuse headache: a critical review of endpoints in recent follow up studies. *Journal of Headache and Pain* 2010, e-pub.
24. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48: 1157–1168.
25. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343–349.

26. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs F. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens* 2002; 20:1303–1306.
27. Tzourio C, Gagniere B, Amrani ME, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003; 23:914–920.
28. Prudenzano MP, Monetti C, Merico L, Cardinali V, Genco S, Lamberti P, Livrea P. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre. *J Headache Pain* 2005; 6:220–222.
29. Agostoni E, Aliprandi A. Migraine and hypertension. *Neurol Sci* 2008; 29: S37–S39.
30. Mancia G, Agabiti Roseib E on behalf of the MIRACLES study group. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *Journal of Hypertension* 2011, 29:309–318
31. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 311 – 315.
32. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology* 2004; 63:2022–2027.
33. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992; 327:1109 – 1114.

34. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006; 66:545–550.
35. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006; 67:252–257.
36. Bigal ME, Tsang A, Loder E, et al. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1964–1970.
37. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2007; 68: 1851–1861.
38. Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30–60. *J Sleep Res* 1992; 1:240–244.
39. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003; 60:1366–1368.
40. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614–624.
41. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63:148–158.
42. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008; 70:1525 – 1533.
43. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003; 10:147–152.

44. Scher AI, Stewart WF, Buse D, et al. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia* 2008; 28:868–876
45. Bigal ME, Lipton RB. Migraine Chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2011) 11: 139–148
46. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al.: Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2006;125(3):216-24.
47. Goldman D, Oroszi G, Ducci F: The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6(7):521-32.
48. Buck KJ, Finn DA: Genetic factors in addiction: QTL mapping and candidate gene studies implicate GABAergic genes in alcohol and barbiturate withdrawal in mice. *Addiction* 2001;96 (1):139-49.
49. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, Beghi E. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenetic mechanism for migraine? *Headache* 2007, 47 (10): 1436-42.
50. Botez SA, Hermann DN. Sensory neuropathies: from symptoms to treatments. *Curr Opin Neurol* 2010, 23 (5): 502-8.
51. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020–1026.
52. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427–434.

53. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA:
Headache, Migraine and cardiovascular risk factor: The Hunt study.
European Journal of Neurology 2011, 18: 504-511.