

Università degli Studi di Bologna

DOTTORATO IN MEDICINA DEL SONNO (MED/26)
Direttore Prof. Pasquale Montagna

CEFALEE E SONNO:
Comorbilità emicrania associata al ciclo mestruale e
disturbi del sonno- uno studio caso-controllo

TESI DI DOTTORATO

Presentata dal:

Dott.

Sabina Cevoli

Relatore:

Chiar.mo Prof.

PASQUALE MONTAGNA

Anno Accademico 2006-2007

INTRODUZIONE

LA RELAZIONE SONNO E CEFALEE

L'esistenza di una intima relazione tra sonno e cefalee è riconosciuta da oltre un secolo, sebbene la natura di questa associazione sia ancora enigmatica. Nel 1953 Romberg scrisse che " l'attacco di cefalea generalmente finisce con un sonno profondo e ristoratore". Nel 1873 Liveing aveva già descritto il ruolo del sonno come trattamento degli attacchi emicranici, mentre nella metà del secolo scorso vennero segnalate come entità distinte le cefalee del risveglio (*early morning headaches*) (Sabota and Dexter 1990). E' noto come sia la privazione di sonno, o all'opposto un sonno prolungato, possano favorire l'insorgenza di cefalea ed in particolare di un attacco emicranico. D'altra parte, in molti casi, il sonno costituisce l'elemento determinante per la risoluzione di un attacco emicranico. Oltre all'emicrania anche altre cefalee primarie ben caratterizzate come la cefalea a grappolo e l'emicrania cronica parossistica hanno tipiche esacerbazioni nel sonno. Esiste inoltre un particolare tipo di cefalea primaria, la cefalea ipnica, a ricorrenza esclusiva nel sonno. La relazione sonno-cefalee può essere studiata in tre possibili direzioni: 1) la cefalea come risultato di un sonno notturno alterato o di un sottostante processo che altera il sonno; 2) la cefalea come causa di una alterazione del sonno notturno; 3) cefalea e sonno come espressione di un comune processo patogenetico (Pavia et al 1995). Vista l'elevata prevalenza delle cefalee e dei disturbi del sonno nella popolazione generale, entrambi i disturbi possono essere associati anche casualmente. Come descritto nei paragrafi seguenti i disturbi del sonno sono stati osservati in eccesso in soggetti affetti da cefalee appartenenti a specifiche categorie diagnostiche (emicrania, cefalea a grappolo, cefalea tensiva). La natura dei disturbi del sonno associati alle cefalee è molto varia: sono descritti disturbi respiratori notturni, disordini del movimento, del ritmo circadiano, insonnia ed ipersonnia. Inoltre sia la cefalea che i disturbi del sonno presentano una significativa, e spesso sovrapponibile, comorbidità psichiatrica.

Comorbidità cefalea e disturbi del sonno: nosologia e studi epidemiologici

Nessuno studio epidemiologico volto ad indagare la comorbidità tra specifiche cefalee e lo spettro completo dei disturbi del sonno è stato condotto sino ad ora nella popolazione generale. La carenza di tali studi è ulteriormente aggravata dalle difficoltà di

classificazione delle due entità nosologiche: l'International Headache Society (IHS) sin dal 1988 fornisce una classificazione degli attacchi di cefalea secondo criteri operativi, mentre l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD) fornisce una classificazione descrittiva dei disturbi del sonno. Entrambe le classificazioni dedicano uno spazio alle cefalee correlate al sonno ma purtroppo non coincidono. La classificazione corrente dell'IHS (ICHD-2) codifica la cefalea da apnee nel sonno (10.1.3 sleep apnea headache) nel capitolo delle cefalee da disturbi dell'omeostasi, e la cefalea ipnica (4.5 hypnic headache) nella categoria "Altre cefalee primarie". Nell'ICSD attuale (ICSD-2) è presente in appendice la categoria delle cefalee correlate al sonno la cui diagnosi è puramente descrittiva, e comprende tutte le cefalee che ricorrono prevalentemente nel sonno o al risveglio senza distinzione. Numerosi studi comunque hanno descritto uno o più aspetti della relazione cefalea-sonno. Uno studio europeo, eseguito tramite 18.980 interviste telefoniche, ha evidenziato una prevalenza della cefalea cronica al mattino ("chronic morning headache") del 7.6% (Ohayon, 2004). I soggetti affetti inoltre, rispetto ai non affetti, presentavano con maggior frequenza disturbi del sonno tra cui insonnia (odds ratio [OR]:2.1), disturbi del ritmo circadiano (OR:1.97), russamento (OR:1.42), disturbi respiratori correlati al sonno (OR:1.51), sogni terrifici (OR:1.39), ed altre dissonnie (OR:2.3). In questo studio l'autore ha considerato tutte le cefalee del risveglio a frequenza giornaliera, o ad alta frequenza e saltuarie senza altra caratterizzazione clinica. Il gruppo delle cefalee quotidiane presentava ORs maggiori per tutti i disturbi del sonno ad eccezione dell'insonnia. La cefalea del risveglio inoltre è risultata associata al consumo di alcool, alla depressione maggiore ed all'ansia ma non al consumo di caffè. Boardman et al (2005) hanno recentemente identificato una associazione tra severità della cefalea, problemi del sonno quali difficoltà all'addormentamento, risvegli notturni, difficoltà a mantenere il sonno o sonno non ristoratore, e disturbi affettivi; la frequenza degli attacchi cefalgici in particolare è stata associata a disturbi del sonno lievi (OR:2.4), moderati (OR:3.6) e severi (OR:7.5), all'ansia (OR:4.1) ed alla depressione (OR:1.7). Rasmussen (1993) aveva esaminato in precedenza la prevalenza dei disturbi del sonno nei soggetti affetti da emicrania e cefalea tensiva nella popolazione generale, trovandola maggiore nel gruppo della cefalea tensiva. Gli emicranici, uomini e donne, lamentavano maggiormente un sonno non riposante mentre le sole donne emicraniche mostravano una associazione con il russamento. Un altro studio cross-sectional condotto sulla popolazione maschile danese, ha evidenziato una forte associazione tra russamento ed una cefalea aspecifica (Jennum et al 1994). Tale associazione è stata successivamente sottolineata in ambo i sessi nella popolazione svedese (Ulfberg et al 1996) ma non nella popolazione australiana

(Olson et al 1995).

Comorbidità cefalea e disturbi del sonno: studi clinici

Gli studi condotti su popolazioni cliniche di pazienti cefalalgici o di soggetti affetti da disturbi del sonno, sebbene eseguiti su piccoli campioni selezionati, sono sufficienti ad indicare l'importanza clinica dell'associazione cefalea e sonno (Pavia et al 1995, 1997; Maizels et al 2004). Nei paragrafi successivi verrà presentata una revisione degli studi clinici riguardanti la relazione clinica tra emicrania e sonno, obiettivo della tesi, con cenni alle altre cefalee primarie.

Cefalee primarie e disturbi del sonno

Emicrania

L'emicrania è un disturbo neurologico tra i più frequenti, essendone affetto l'11% della popolazione mondiale (Stovner et al 2007). La relazione emicrania e sonno è nota da molto tempo: l'emicrania può emergere durante il sonno notturno o dopo un breve sonno diurno, può essere scatenata da un cattivo sonno notturno o da un sonno troppo prolungato (Penzien et al 2001). È stato dimostrato inoltre che il sonno può risolvere un attacco emicranico soprattutto nei bambini. Kelman et al (2005) hanno trovato che su un campione di 1283 emicranici più di un terzo lamentava disturbi del sonno (difficoltà ad addormentarsi e a mantenere un sonno ristoratore), 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 una riduzione della lunghezza del sonno notturno (<6 ore per notte). Questi "short sleepers" mostravano una maggior frequenza ed una maggiore severità degli attacchi emicranici rispetto al resto del campione, inoltre avevano una maggiore probabilità di soffrire di cefalea al risveglio mattutino. Dai pochi studi polisonnografici eseguiti su pazienti emicranici, sembra che non vi sia una relazione fissa tra particolari fasi del sonno e l'inizio di un attacco notturno. Inizialmente fu evidenziata una associazione con la fase REM (rapid eye movement) (Dexter and Weitzman 1970) ma successivamente è stato dimostrato che i pazienti potevano svegliarsi con un attacco emicranico anche dalle fasi III e IV. Altri studi evidenziano che l'emicrania presente al risveglio può essere associata ad una prolungata REM nella notte precedente e alle fasi 3 e 4 del sonno (Dexter 1979). Gans oltre mezzo secolo fa (1951) descrisse una riduzione della frequenza e della intensità degli attacchi emicranici dopo una privazione selettiva delle fasi di sonno profondo. Questi dati però non sono stati confermati da Goder et al (2001), che non trovarono alcuna alterazione specifica delle fasi di sonno nella notte precedente un attacco emicranico. Recentemente

è stato individuato negli emicranici un minore indice di EEG arousal ad alta frequenza durante il sonno REM, oltre alla riduzione del pattern ciclico alternante (CAP) nella sonno non-REM (NREM), indice di un basso livello di fluttuazione dell'arousal nel sonno NREM. E' stato postulato che la riduzione dell'indice di arousal nel sonno REM possa essere un segno di disfunzione delle strutture neurali coinvolte sia nel controllo del sonno REM che nella fisiopatogenesi dell'emicrania, come ad esempio il tronco encefalico e l'ipotalamo (Della Marca et al 2006). Una maggiore prevalenza di parasonnie, in particolarmente di sonnambulismo nei bambini, di enuresi e pavor, è stata documentata nei pazienti emicranici rispetto ai controlli (Barabas et al 1983; Pradalier et al 1987). La prevalenza del sonnambulismo nei pazienti emicranici oscilla dal 30% al 55% a seconda degli studi (Bruni et al 1997; Miller et al 2003). Controversa è l'associazione emicrania e narcolessia: in 68 pazienti narcolettici fu inizialmente trovata una maggiore prevalenza dell'emicrania rispetto alla popolazione generale (64.4% delle donne narcolettiche ed il 34.8% degli uomini narcolettici lamentavano emicrania) (Dhamen et al 1999); in ulteriori 100 pazienti affetti da narcolessia fu riscontrata una prevalenza dell'emicrania del 44% nelle donne e del 28.3% negli uomini. La narcolessia inoltre precedeva l'insorgenza dell'emicrania di 10 anni mediamente (Dhamen et al 2003). Tale associazione non è stata confermata dall'unico studio caso-controllo pubblicato: in 97 narcolettici non è stato evidenziato un aumento della frequenza dell'emicrania ma di una cefalea aspecifica di tipo tensivo (The DMKG Study Group 2003). Recentemente un gruppo tedesco ha condotto un ampio studio caso-controllo per verificare una eventuale comorbilità tra emicrania e sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome-RLS). La prevalenza della RLS è risultata significativamente maggiore nei 411 emicranici rispetto ai soggetti di controllo (17.3% vs. 5.6%; OR 3.5, IC 2.2-5.8). E' stato postulato che il meccanismo sottostante tale associazione possa risiedere in una comune disfunzione del metabolismo dopaminergico (Rhode et al 2007). I pazienti emicranici spesso lamentano sonnolenza sia durante gli attacchi che nel periodo intercritico. Una eccessiva sonnolenza diurna (ESD) è stata trovata in un campione di 100 emicranici rispetto ai relativi soggetti di controllo (14% vs 5%; OR 3.1, IC 1.1-8.9) (Barbanti et al 2007). Tutti gli studi controllati condotti negli ultimi anni confermano la presenza di un rapporto forte tra emicrania e sonno anche se la direzione dell'associazione non è ancora stata definita.

Cefalea tensiva, cefalee trigeminali autonome e cefalea ipnica

La cefalea tensiva ha una grande prevalenza nella popolazione generale e la sua forma cronica è spesso associata a disturbi del sonno oltre ad ansia e depressione (Pavia et al 1994). Le cefalee che sono clinicamente più correlate al sonno fanno parte del gruppo

delle TACs (trigeminal autonomic cephalalgias) tra cui la cefalea a grappolo e l'emicrania cronica parossistica . Una forte predilezione per l'insorgenza nel sonno notturno è ben nota per l'attacco di cefalea a grappolo che presenta una forte correlazione con il sonno REM. Gli attacchi di cefalea a grappolo presentano un ritmo giornaliero con un picco all' 1-2 a.m. poi alle ore 1-3 p.m. ed alle ore 9 p.m. Spesso gli attacchi insorgono 90 minuti dall'inizio del sonno, in coincidenza con il primo sonno REM, sebbene essi possano insorgere nelle fasi II-IV del sonno NREM (Pfaffenrath et al 1986, Leone et al 1995). Anche gli attacchi di emicrania cronica parossistica sembrano essere strettamente associati al sonno REM (Kayed et al 1978). La cefalea ipnica è l'unica tra le cefalee primarie a comparire esclusivamente nel sonno, ed in alcuni soggetti sempre alla stessa ora. Gli studi polisomnografici hanno evidenziato come gli attacchi di cefalea ipnica possano insorgere prevalentemente nel sonno REM ma attualmente sono riportati diversi casi ad insorgenza nel sonno NREM (Evers et al 2003, Manni et al 2004).

Cefalee croniche quotidiane

La cefalea cronica quotidiana rappresenta un problema comune di sanità pubblica. Le forme più comuni di cefalea cronica quotidiana sono rappresentate dall' emicrania cronica (in precedenza definita emicrania trasformata) e dalla cefalea tensiva cronica. Entrambe le forme possono essere accompagnate da un iperuso/abuso di farmaci. Generalmente si assiste ad una trasformazione di una cefalea episodica che nel tempo diventa progressivamente più frequente sino a divenire quotidiana. Non vi sono attualmente ancora dati conclusivi riguardo alla presenza di fattori di rischio di cronicizzazione della cefalea (comorbidità psichiatrica, fattori somatici e stili di vita), ma certamente i disturbi del sonno hanno un ruolo importante (Cevoli et al 2006). Scher et al (2003) trovarono che il russamento abituale era più frequente nei pazienti affetti da cefalea cronica quotidiana rispetto ai pazienti con cefalea episodica (24% vs 14%), mentre due distinti gruppi di ricercatori (Maizels et al, 2004; Rothrock et al 1996) trovarono una associazione tra cefalea cronica ed insonnia. Sancisi e colleghi (2006) hanno recentemente riportato una elevata prevalenza di insonnia (66%), sonnolenza diurna (36%), russamento e/o apnee notturne (50%), e di parasonnie (70%) in soggetti affetti da CCQ con o senza iperuso di farmaci.

Disturbi del sonno e cefalea

Insonnia

L'insonnia, definita come una difficoltà ripetuta a iniziare e mantenere il sonno per una durata soddisfacente, è il disturbo del sonno più frequente nella popolazione adulta. I pazienti con insonnia hanno più probabilità rispetto ai soggetti sani di soffrire di cefalea. Si

ipotizza che le alterazioni dell'architettura del sonno degli insonni siano la causa di una cefalea senza peculiari caratteristiche distintive (Jennum and Jensen 2002). Il meccanismo che unisce l'insonnia, il dolore cefalico ed i disturbi dell'umore spesso associati è ancora misconosciuto.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (AOS)

La cefalea è un sintomo riconosciuto della sindrome AOS (Dexter 1994) con una prevalenza variabile dal 15 al 50% in studi diversi. I dati presenti in letteratura su questo argomento sono contrastanti: alcuni autori hanno riportato che la cefalea, soprattutto al risveglio, è più comune nei pazienti affetti da AOS rispetto ai soggetti sani o a pazienti affetti da altri disturbi del sonno; altri invece non hanno individuato alcuna differenza tra AOS ed altri disturbi del sonno per quel che riguarda l'insorgenza di cefalea. In questo caso la cefalea al risveglio mattutino non sarebbe un indicatore specifico di un disturbo del respiro correlato al sonno (Alberti 2006).

LA RELAZIONE EMICRANIA E IPOTALAMO

L'ipotalamo e le sue interconnessioni con alcune aree del tronco encefalico rappresentano verosimilmente i siti neuronali responsabili sia delle caratteristiche cronobiologiche di alcune cefalee primarie (TACs, emicrania e cefalea ipnica), che della correlazione sonno e cefalee ampiamente dimostrata dalle evidenze cliniche. Già da tempo l'emicrania è considerata un 'disturbo periodico'. La ricorrenza circadiana degli attacchi emicranici fu inizialmente dimostrata da Fox and Davies (1998), riscontrando che circa il 50% degli attacchi da loro studiati ricorreva tra le 4:00 a.m. e le 9:00 a.m. Alstadhaug et al (2007) hanno confermato che gli attacchi emicranici ricorrono secondo un ciclo armonico di 24 ore ma con un picco all'incirca a metà giornata. Gli stessi autori avevano inoltre individuato anche una variabilità stagionale della frequenza degli attacchi emicranici (Alstadhaug et al 2005). Il coinvolgimento dell'ipotalamo nella fisiopatogenesi dell'emicrania è suggerito non solo dalla periodicità degli attacchi, ma anche da altri aspetti clinici: specifici fattori scatenanti, i sintomi premonitori (quali disturbi dell'umore, cambiamenti dello stato di vigilanza, voglia di cibi particolari, sete e ritenzione idrica) l'associazione con il sonno e con il ciclo mestruale, la prevalenza nelle donne sono caratteristiche compatibili con una disfunzione ipotalamica (Overeem et al 2002). Anche gli studi neuroendocrini suggeriscono una disfunzione ipotalamica, in particolare è stata evidenziata una riduzione dei livelli di melatonina durante gli attacchi emicranici (Peres 2005). Gli studi eseguiti con metodiche di neuroimaging funzionale condotte sino ad ora

hanno evidenziato un' attivazione ipotalamica solo nelle TACs (cefalea a grappolo, emicrania cronica parossistica, SUNCT) e nell'emicrania continua, mentre durante gli attacchi emicranici si evidenzia una attivazione di alcuni nuclei del tronco encefalico (May 2005). Conseguentemente è stata ipotizzata la presenza di un 'generatore emicranico' coinvolgente il nucleo dorsale del raphe, il grigio periaqueduttale (PAG) ed il locus ceruleo, la sostanza nigra ed i nuclei pontini dorsolaterali. Solo recentemente è stata finalmente evidenziata una attivazione dell'ipotalamo durante alcuni attacchi spontanei di emicrania: Denuelle e colleghi (2007) hanno confermato la presenza dell'attivazione dei nuclei mesencefalici e pontini e delle aree corticali implicate nella modulazione del dolore, come la corteccia del cingolo, dell'insula e la corteccia prefrontale, ma hanno anche svelato una attivazione ipotalamica non omolaterale al dolore come nella cefalea a grappolo, e localizzata più anteriormente rispetto a quella descritta nelle TACs. L'ipotalamo posteriore rappresenta uno dei principali centri del così detto 'central autonomic network', coinvolto nelle funzioni omeostatiche e nel controllo del dolore. Esso ha importanti connessioni con il sistema di modulazione del dolore: riceve input diretti dalla corteccia cingolata, dai nuclei settali laterali, dai nuclei ipotalamici preottico, ventromediale e laterale, dal PAG ventrolaterale e dal tegmento mesopontino, dal nucleo dorsale del raphe, dal nucleo parabrachiale esterno e dal bulbo ventrolaterale; le sue efferenze si dirigono inoltre al subtalamo ed al talamo, all'amigdala, al proencefalo basale e alle regioni corticali limbiche. Caudalmente esso proietta al troncoencefalo, in particolare al PAG ponto-mesencefalico, al nucleo peripeduncolare, al bulbo ventrale, alle olive inferiori ed al nucleo trigeminale caudale (Montagna 2006, Cortelli 2007). Le strutture sensitive ed autonome encefaliche quindi sono sotto il controllo di una rete di modulazione del dolore che comprende il PAG, il locus ceruleo ed il nucleo dorsale del raphe. Questi nuclei, gli stessi considerati 'generatori di emicrania', diventano silenti durante il sonno REM, mentre le altre strutture di controllo del dolore vengono attivate durante il sonno REM. Il sonno REM quindi è associato con una soglia di arousal per il dolore più bassa rispetto al sonno NREM, e questo spiegherebbe il risveglio in REM con cefalea registrato soprattutto nei pazienti affetti da TACs (Montagna 2006). L'importanza dell'ipotalamo nel controllo del sonno e dei ritmi circadiani è ben nota (Saper et al 2005): lo stato di veglia dipende da una rete di gruppi cellulari che attivano il talamo e la corteccia cerebrale, rete che viene poi disattivata durante il sonno per mezzo dell'ipotalamo. L'ipotalamo inoltre ha la funzione di stabilizzare questo passaggio veglia-sonno, funzione mediata dalle orexine, peptidi secreti dall'ipotalamo postero-laterale, attivo durante la veglia. Una alterazione di questo ultimo meccanismo è responsabile di un inappropriato passaggio di stati comportamentali come

nella narcolessia. Infine l'ipotalamo è con ogni probabilità coinvolto sia nel controllo omeostatico del sonno, possibilmente attraverso l'azione dell'adenosina, che nel controllo del ritmo circadiano del sonno tramite il nucleo soprachiasmatico, principale orologio biologico del corpo umano. Questi brevi cenni di fisiologia dell'ipotalamo suggeriscono come possa essere complessa la relazione sonno, cefalea e ritmi biologici.

EMICRANIA MESTRUALE

Ippocrate scrisse “brividi, apatia e pesantezza della testa denotano l’inizio delle mestruazioni”, ma la prima chiara descrizione dell’emicrania mestruale risale al 1666, quando Johannis van der Linden descrisse il caso della Marchesa di Brandeburgo, affetta da una cefalea severa unilaterale associata a nausea e vomito nei giorni delle mestruazioni.

L’emicrania è tre volte più frequente nelle donne in età fertile rispetto agli uomini di pari età. E’ opinione comune che questa differenza dipende da complessi fattori ormonali che regolano il ciclo riproduttivo nella donna (MacGregor 2004). La prevalenza della associazione emicrania e ciclo mestruale varia a seconda degli studi e dei criteri diagnostici utilizzati, da un minimo del 3% nella popolazione generale (Couturier et al 2003) ad massimo del 50% negli studi clinici. Il picco di incidenza degli attacchi emicranici si colloca tra i 2 giorni precedenti l’inizio del sanguinamento mestruale ed i primi 3 giorni del ciclo stesso (MacGregor et al 2006). In base ai dati presenti in letteratura nella nuova classificazione dell’IHS (ICHD-2) sono stati proposti in appendice i criteri per la diagnosi dell’emicrania in relazione al ciclo mestruale:

- **Emicrania mestruale pura senza aura (A1.1.1):** gli attacchi di emicrania senza aura ricorrono esclusivamente nei giorni $-2 +3$ dall’inizio delle mestruazioni in almeno due su tre cicli.
- **Emicrania senza aura associata al ciclo mestruale (A1.1.2):** gli attacchi di emicrania senza aura ricorrono nei giorni $-2+3$ dall’inizio delle mestruazioni in almeno due su tre cicli ed anche in altri momenti del ciclo.

C’è una impressione clinica comune che gli attacchi emicranici associati alle mestruazioni siano più severi degli attacchi ricorrenti negli altri periodi del ciclo (Silberstein 2001). Questa impressione è stata valutata prospetticamente da Granella e colleghi (2004) che hanno dimostrato come gli attacchi perimestruali siano più lunghi e meno rispondenti al trattamento acuto rispetto agli attacchi non mestruali.

Malgrado le innumerevoli evidenze cliniche sull’effetto dei cambiamenti ormonali nell’emicrania, la fisiopatogenesi rimane ancora poco conosciuta. Gli ormoni più studiati sino ad ora sono il progesterone e l’estrogeno in quanto i livelli di entrambi cadono nella fase luteale tardiva/follicolare precoce del ciclo mestruale in coincidenza con il picco di incidenza degli attacchi. Il ruolo del progesterone sembra essere minino in quanto diversi studi sperimentali evidenziano che l’emicrania è associata in alcune donne alla

“sospensione” degli estrogeni sia esogeni che endogeni. La probabilità di avere un attacco emicranico è significativamente minore nelle fasi di crescita dei livelli di estrogeni, mentre non è mai stata individuata una associazione con l'ovulazione lamentata dalle donne nella pratica clinica (MacGregor 2004, MacGregor et al 2006). Siccome solo il calo di estrogeni luteale, al contrario di quello ovulatorio, è associato all'emicrania indipendentemente dai livelli ormonali assoluti, si pensa che sia necessario un periodo consistente di alti livelli estrogenici prima della loro caduta per scatenare un attacco (MacGregor et al 2006).

Infine i contraccettivi contenenti estrogeno sintetico possono indurre cambiamenti di una cefalea preesistente: possono scatenare il primo attacco di emicrania, soprattutto nelle donne con una storia familiare di emicrania; possono peggiorare l'emicrania già presente, soprattutto nei giorni di sospensione del contraccettivo; raramente alleviano una cefalea preesistente (Silberstein 2001).

Oltre al ruolo svolto dagli ormoni periferici nell'emicrania mestruale, bisogna ricordare che l'emicrania ha generatore centrale coinvolgente sia il sistema di modulazione del dolore che il sistema di controllo dei ritmi biologici, tra cui il ritmo del ciclo riproduttivo della donna (Montagna 2006, Cortelli 2007) .

RELAZIONE SONNO ED ORMONI FEMMINILI

Ormoni sessuali femminili e sonno nel topo

- *Progesterone*: 1) effetto sedativo per azione diretta sui recettori GABA A con conseguente riduzione dell'eccitabilità corticale. 2) Riduzione della latenza per il sonno NREM dose dipendente. 3) Riduzione del sonno REM con aumento della latenza. 4) Pregnenolone in vitro è un antagonista dei recettori GABA A
- *Estrogeno*: 1) aumento del turnover della noradrenalina nel tronco, ipotalamo, locus ceruleo e nucleo accumbens, con riduzione del sonno REM durante il proestro, caratterizzato dal picco plasmatico di estradiolo, soprattutto durante la fase buia. 2) Il sonno REM aumenta nell'animale ovariectomizzato durante la fase buia. 3) L'effetto dell'estrogeno dipende dalla fase dei ritmi circadiani: l'ovariectomia aumenta la relazione tra temperatura corporea e sonno; l'acrofase della temperatura è ritardata durante l'estro e proestro. 4) interazione con recettori GABA e serotoninergici (Manber ed Armitage 1999).

Ormoni sessuali femminili e sonno nella donna (Manber ed Armitage 1999, Baker e Driver 2007)

Ormoni esogeni

- *Progesterone*: 1) effetto ansiolitico. 2) La somministrazione serale induce un incremento del sonno NREM. 3) Il precursore pregnenolone è un GABA A antagonista.
- *Estrogeno*: 1) studi clinici evidenziano riduzione della latenza dell'addormentamento, riduzione della veglia dopo l'inizio del sonno, aumento del sonno totale, riduzione del pattern ciclico alternante. 2) Aumento del sonno REM totale e ridotta latenza del REM.

Ormoni endogeni

Gli effetti del ciclo mestruale sul sonno della donna sono ancora poco conosciuti. La clinica ci suggerisce che le donne in menopausa presentano una maggiore latenza dell'addormentamento e maggior difficoltà a mantenere il sonno. Normalmente i criteri normativi del sonno nella donna fanno riferimento al sonno durante la fase follicolare.

Ciclo mestruale e sonno (Manber ed Armitage 1999, Baker e Driver 2007)

- *Continuità del sonno*: Il numero maggiore di risvegli dopo l'inizio del sonno è stato

osservato durante la tarda fase luteale, durante la riduzione dei livelli sia di progesterone sia dell'estradiolo, mentre il numero minore di risvegli è stato osservato durante la fase luteale iniziale, quando entrambi gli ormoni aumentano. Inoltre livelli elevati di LH sono associati ad un maggior numero di risvegli intermittenti.

- *NREM*: 1) La fase luteale è associata con una maggiore percentuale di sonno NREM, soprattutto per la percentuale della fase 2. 2) La spindle activity pare essere minore nei giorni precedenti l'ovulazione e massima durante la tarda fase luteale. 3) Il sonno ad onde lente si riduce nella fase premenstruale. 4) Elevati livelli di progesterone sono associati con aumento della fase 3.
- *REM*: 1) Durante la fase luteale è stata evidenziata una minor latenza REM rispetto alla fase follicolare. 2) Esiste una tendenza alla riduzione della percentuale di REM durante la tarda fase luteale.
- *Dati soggettivi sul sonno*: Gli studi basati su diari indicano un aumento di disturbi soggettivi del sonno nella tarda fase luteale (aumento della latenza, riduzione dell'efficienza e della qualità del sonno).
- *Sonnolenza diurna*: La sonnolenza diurna è stata associata positivamente con l'indice premenstruale (un indice complessivo della severità dei sintomi premenstruali) che inoltre risultava non correlato alla continuità del sonno.

Ritmo circadiano della temperatura corporea e ciclo mestruale

- La temperatura corporea si riduce nella fase pre-ovulatoria (follicolare), in corrispondenza all'aumento dell'estrogeno, ed aumenta nella fase luteale, con l'aumento post-ovulatorio del progesterone nella donna con ciclo naturale.
- La temperatura rettale della donna che assume contraccettivi orali è paragonabile alla temperatura rettale della donna con ciclo naturale in fase luteale.
- Le donne con ciclo naturale o in pillola presentano il minimo della temperatura corporea in anticipo rispetto all'uomo, inoltre le prime hanno una minor caduta notturna della temperatura (Baker et al 2001).
- L'ampiezza del ritmo della temperatura corporea è ridotta durante la fase luteale. La temperatura media e quella minima durante il sonno sono minori durante la fase follicolare. La temperatura diurna non varia durante il ciclo.
- Le donne affette da dismenorrea presentano un aumento della temperatura corporea notturna, oltre a maggiori livelli di estrogeni ed una riduzione del sonno REM in tutte le fasi del ciclo, oltre a maggiori livelli di PRL in fase luteale (Baker et al

1999).

- Una riduzione dell'ampiezza del ritmo della temperatura corporea dovuto principalmente ad una elevazione della temperatura notturna è stata riscontrata anche nei lavoratori turnisti che mal sopportano il lavoro notturno, nel jet-lag, nell'anziano e nei depressi (Baker e Driver 2007) .

Effetti del ciclo mestruale sul sonno in clinica

- *Insomnia.* Un solo studio non evidenzia modificazioni durante il ciclo in un gruppo di donne affette da insomnia psicofisiologica (Manber ed Armitage 1999).
- *Sleep apnea.* Il numero minore di ipopnee è registrato durante la fase luteale media, durante l'aumento di progesterone ed estrogeno (Manber ed Armitage 1999).
- *S. premestruale.* Aumenta il sonno 2, diminuisce il sonno 3 ed il sonno REM, aumenta la temperatura corporea notturna. Vengono riportate: insomnia, difficoltà del risveglio al mattino, aumento dell'attività mentale notturna, sogni più frequenti e più spiacevoli, aumento della sonnolenza diurna (Parry et al 1997, Baker et al 1999).
- *Depressione.* Prima REM precoce, REM spostato nella prima parte della notte, riduzione sonno a onde lente, attività delta ridotta. Nelle donne la disregolazione EEG è più evidente ma non ci sono studi sull'effetto delle varie fasi del ciclo (Manber ed Armitage 1999).

Ipersonnia mestruale

L'ipersonnia mestruale è una rara forma di ipersonnia periodica associata al ciclo mestruale nella donna caratterizzata da marcata sonnolenza ad esordio pochi giorni prima del flusso mestruale e termine alcuni giorni dopo l'inizio delle mestruazioni. La sonnolenza può essere associata a disturbi emozionali ed comportamentali, quali iperfagia ed ipersessualità. Questa sindrome è stata accomunata alla sindrome di Kleine Levin (SKL) riconosciuta inizialmente solo in giovani uomini. La natura dell'ipersonnia mestruale è tuttora sconosciuta: le donne affette non mostrano alterazioni ormonali né altri disturbi organici. Gli studi polisonnografici hanno dimostrato univocamente una riduzione dell'efficienza del sonno e frequenti risvegli dalla fase 2 sia durante gli attacchi che nei periodi intercritici. Attualmente la SKL viene considerata come una disfunzione ipotalamica (Kesler et al 2000, Gadoth et al 2001).

Ciclo Mestruale

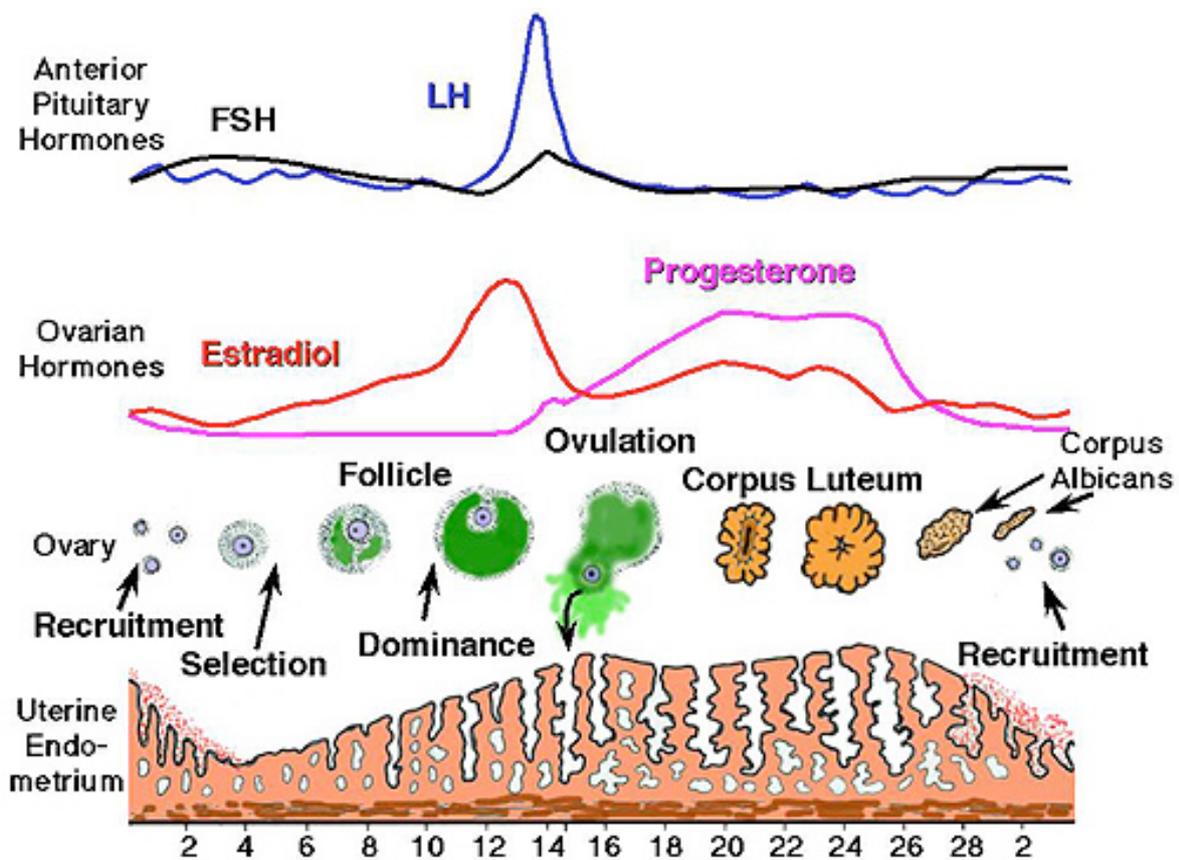


Figura 1. Ciclo mestruale nella donna. La “finestra mestruale” dell’emicrania va dal giorno -2 al giorno + 3 rispetto l’inizio del flusso mestruale.

STUDIO SPERIMENTALE

COMORBILITÀ EMICRANIA ASSOCIATA AL CICLO MESTRUALE E DISTURBI DEL SONNO- UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

Razionale

Vista la correlazione sonno e cefalee ampiamente dimostrata dalle evidenze cliniche, l'ipotesi alla base dello studio è verificare la reale comorbidità tra emicrania e disturbi del sonno. La verifica della associazione emicrania e ben definiti disturbi del sonno servirà per far luce sui possibili meccanismi fisiopatogenetici alla base di entrambi i disordini. L'emicrania è stata considerata, assieme alla narcolessia, alla cefalea a grappolo alla depressione ed alle ipersonnie periodiche, tra i così detti "disturbi cerebrali episodici", un gruppo di disturbi neurologici che condividono la ricorrenza in episodi parossistici separati da intervalli liberi da sintomi (Overeem et al 2002). L'osservazione di una possibile associazione narcolessia ed emicrania oltre al ruolo fondamentale svolto dall'ipotalamo in questi disturbi suggeriscono la necessità di verificare in particolare l'associazione tra emicrania ed alcuni sintomi dello spettro della narcolessia. Infine lo studio prevede la valutazione di altri sintomi sotto controllo ipotalamico (circadianità, comportamento alimentare, disturbi dell'umore). Tra le diverse forme emicraniche classificate dall'ICHD-2 è stata scelta l'emicrania associata al ciclo mestruale per la sua ricorrenza ciclica e chiara dipendenza dai ritmi biologici.

Scopo dello Studio

Obiettivo primario:

Valutare la frequenza e la tipologia delle parasonnie, in particolare paralisi nel sonno e allucinazioni ipnagogiche, in pazienti affette da emicrania associata al ciclo mestruale rispetto ad un gruppo di controllo.

Obiettivi secondari:

Valutare la presenza in pazienti affetti da emicrania associata al ciclo mestruale rispetto ad un gruppo di controllo di:

- eccessiva sonnolenza diurna
- fatica
- cataplessia
- russamento
- sindrome delle gambe senza riposo
- insonnia/cattivo sonno notturno
- circadianità specifica
- disturbi del comportamento alimentare
- disturbi dell'umore

Valutare la qualità di vita in pazienti affetti da emicrania associata al ciclo mestruale rispetto ad un gruppo di controllo.

Materiali e metodi

Etica

Dichiarazione di Helsinki

Questo studio è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki (ed integrazione della Repubblica del Sud Africa).

Foglio Informativo e Modulo di Consenso Informato per indagine epidemiologica

Il consenso informato firmato dal soggetto è stato richiesto a tutti i partecipanti allo studio che sono stati intervistati direttamente nel corso di una visita medica presso il nostro Dipartimento. Per i soggetti che sono stati intervistati solo telefonicamente l'assenso verbale è stato equiparato al consenso firmato. In entrambi i casi era compito del medico responsabile fornire esaurienti informazioni relative allo studio e alle sue procedure. Ogni soggetto è stato informato che la partecipazione allo studio era volontaria e che il rifiuto non avrebbe influenzato le cure future. Il soggetto veniva inoltre informato che i dati personali avrebbero potuto essere visionati dal personale che conduce lo studio senza violare la riservatezza del soggetto, nella misura permessa dalla legge (Legge 675/96) e dalle regolamentazioni applicabili. A questo riguardo il soggetto doveva esprimere per iscritto o verbalmente (per le persone contattate telefonicamente) il proprio consenso. Le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate nell'ambito del Centro di Studio e non saranno rese pubblicamente disponibili. I dati raccolti in corso di studio non saranno ulteriormente trattati se non in forma anonima ed aggregata e verranno utilizzati unicamente a fini di elaborazione statistica e di comunicazione scientifica. Qualora i risultati dello studio venissero pubblicati l'identità del soggetto resterà segreta.

Ritiro dei soggetti

In accordo con la Dichiarazione di Helsinki, ciascun soggetto poteva liberamente ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, senza l'obbligo di fornirne motivazione.

Il soggetto che, dopo reclutamento e dopo avere risposto all'intervista semistrutturata, rifiutava di proseguire nelle successive fasi che comportava la collaborazione alla costruzione di un albero genealogico, è stato considerato come ritiro.

Disegno dello studio

Studio caso-controllo

Potenza dello studio e dimensione del campione

Sulla base dei dati disponibili in letteratura il rischio di base di presentare parasonnie nella popolazione adulta è del 7% (Ohayon et al., 1999). Tale rischio è sicuramente sottostimato dal momento che gli autori si riferiscono soltanto a parasonnie che ricorrono frequentemente nella notte tanto da essere un problema per il sonno del soggetto.

Considerando come rilevante un OR di 3 nel gruppo di donne con emicrania mestruale rispetto al gruppo di controllo per lo sviluppo dell'esito primario (presenza di paralisi o allucinazioni ipnagogiche almeno una volta nel corso della vita), il numero di soggetti da reclutare è pari a 140 (70 gruppo casi e 70 gruppo controlli) per ottenere una potenza di studio pari a 80%, con livello di tolleranza per l'errore alfa del 5%.

Sede: Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna.

Popolazione

La popolazione oggetto dello studio è costituita dai seguenti gruppi:

- donne di età >18 anni, affette da emicrania mestruale pura (codice ICHD-2: A1.1.1- gli attacchi di emicrania ricorrono esclusivamente nei giorni -2 +3 dall'inizio delle mestruazioni in almeno due su tre cicli);
- donne di età >18 anni, affette da emicrania associata al ciclo mestruale (codice ICHD-2: A1.1.2- gli attacchi di emicrania senza aura ricorrono nei giorni -2+3 dall'inizio delle mestruazioni in almeno due su tre cicli ed anche in altri momenti del ciclo)
- controlli non affetti da cefalea

La popolazione di controllo è costituita da donne di età >18 anni in età fertile (escluse donne in menopausa), appaiate per età (± 5 anni) al gruppo dei casi.

I soggetti di controllo sono stati scelti direttamente dai casi nell'entourage dei propri conoscenti secondo il seguente ordine di priorità: vicino di casa, quartiere, collega di

lavoro, conoscente, amico. Qualora con questa modalità non fosse stato possibile reclutare alcun soggetto di controllo, sono state reclutate donne afferenti presso il nostro Dipartimento (studentesse, familiari di pazienti ricoverati per patologie non correlate al sonno o alle cefalee, personale dipendente) e donne afferenti allo studio di un medico di base nei pressi del Dipartimento. I controlli non dovevano aver alcun grado di parentela con i casi.

Il reclutamento dei pazienti è avvenuto prospetticamente e consecutivamente dal dicembre 2004 al dicembre 2006.

Tutti i casi sono stati reclutati presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Cefalee ed Algie facciali del nostro Dipartimento, dopo la compilazione di un diario clinico per almeno tre mesi volto a verificare la correlazione emicrania-mestruazioni. Tutte le pazienti sono state intervistate da un medico specialista del centro, il quale ha eseguito anche un esame obiettivo neurologico e richiesto eventuali esami strumentali per escludere eventuali cause secondarie di cefalea.

Per la diagnosi finale di emicrania si sono assunti come riferimento i criteri della ICHD-2. Un medico specialista ha intervistato tutti i controlli per escludere la presenza di cefalea.

Descrizione degli strumenti e procedure

Tutti gli individui partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad una intervista semistrutturata riguardante alcuni disturbi del sonno e alcuni disturbi dell'umore. Tutti hanno successivamente compilato alcuni questionari autosomministrati.

Intervista semistrutturata riguardante i disturbi del sonno

L'intervista è stata condotta da un medico addestrato nella diagnosi dei disturbi del sonno. L'intervista, condotta in maniera semistrutturata, era preceduta da una scheda anamnestica comprendente:

- Una breve sezione con domande riguardanti dati anagrafici e socio-demografici;
- Una sezione con domande riguardanti l'anamnesi fisiologica ed eventualmente patologica del ciclo riproduttivo della donna;
- Una sezione riguardante l'anamnesi patologica per convulsioni febbrili ed epilessia

L'intervista semistrutturata comprendeva:

- Una sezione relativa ad eventuali parasonnie principalmente costituita da un questionario basato sui criteri minimi per la diagnosi della ICSD-R (Vignatelli et al 2005). La presenza delle singole parasonnie veniva indagata con domande molto semplici, a tutti comprensibili. Qualora necessario ai fini diagnostici (perché previsto dai criteri ICSD-R) per ciascun soggetto è stato indicato un testimone ottimale informato sulla fenomenologia del sonno di quel singolo individuo. La diagnosi di parasonnia, come previsto dalla ICSD-R, si basa sulle informazioni cliniche raccolte dalla sola intervista (criteri minimi) oppure dalla somma di questi criteri minimi con il risultato della polisonnografia (PSG). Tenendo conto di tutti questi aspetti, uno studio epidemiologico come il nostro del tipo caso-controllo, finalizzato a verificare l'occorrenza di parasonnie durante tutto l'arco della vita del soggetto, può usare realisticamente soltanto i criteri diagnostici minimi. Durante l'esecuzione dello studio la ICSD-R è stata sostituita dalla ICSD-2 (2005). I risultati verranno discussi anche in base ai nuovi criteri.

- Una sezione relativa alla eventuale presenza della sindrome delle gambe senza riposo (RLS) basata sui 4 criteri dell' International Restless Legs Syndrome study group (Allen et al 2003). In caso di risposta affermativa a tutte le domande diagnostiche, la diagnosi clinica è stata confermata dal medico intervistatore.
- Una sezione relativa ad eventuali malattie internistiche pregresse o tuttora presenti

- Una intervista semistrutturata riguardante i disturbi dell'umore tramite la versione italiana della Mini International neuropsychiatryc interview (M.I.N.I) per depressione sotto soglia, depressione minore, episodio depressivo maggiore attuale o passato; Disturbo di panico attuale o passato; disturbo ossessivo compulsivo attuale o passato; ansia generalizzata attuale o passata.

Questionari autosomministrati

Ai casi ed ai controlli è stato inoltre richiesto di compilare i seguenti questionari:

- Questionari sulla sonnolenza diurna: 1) Questionario di Bologna sulla sonnolenza (QBS), che indaga principalmente la qualità del sonno e i sintomi diurni legati ad una eccessiva sonnolenza (Rinaldi et al., 2001); 2) Epworth Sleepiness Scale (ESP) versione italiana (Vignatelli et al 2003), semplice questionario che correla con la diagnosi polisomnografica di eccessiva sonnolenza diurna.
- Scale di valutazione della fatica: 1) Fatigue Severity Scale (FSS-Krupp et al 1989); 2) Scala di valutazione dell'impatto della fatica (MFIS): gli item della MFIS possono essere raggruppate in tre sotto scale: fisica, cognitiva e psicosociale, così come possono fornire un punteggio totale. Gli item sono organizzati in modo che ad un maggior punteggio corrisponde un maggiore impatto della fatica sulle attività della persona.
- Domande sul Sonno Notturmo del Centro Sonno di Bologna (Centro per lo studio e la cura del sonno, Università Bologna), che indaga principalmente il grado di soddisfazione e la qualità del sonno notturno, oltre all'utilizzo di farmaci ipnotici.
- Questionario Berlin sul russamento (BQ) (Netzer et al., 1999);
- Questionario di Bologna sulla cataplessia (QBC);
- Scala ridotta di mattutinità (Morningness-Eveningness Questionnaire-MEQ - versione italiana, Meccacci 1983), che consente di classificare gli individui secondo tipologie circadiane in base all'organizzazione del ciclo attività-riposo: mattutini estremi, mattutini moderati, intermedi, serotini moderati, serotini estremi.
- Scala per depressione: Beck Depression Inventory (BDI) che indaga la presenza di sintomatologia depressiva al momento della compilazione del questionario
- Questionario sullo stato di salute (SF 36, Apolone et al., 1997). E' stata fatta un'analisi descrittiva dell'occorrenza dei principali sintomi nelle due popolazioni. E' stato poi calcolato il punteggio di ciascuna delle 8 scale previste dal

questionario SF-36 (attività fisica, AF; ruolo e salute fisica, RF; dolore fisico, DF; salute generale, SG; vitalità, VT; attività sociali, AS; ruolo e stato emotivo, RE; salute mentale, SM) e dei 2 domini globali fisico e mentale.

- Scala sulla disabilità dipendente dall'emicrania (MIDAS)(Stewart 1999);
- Questionario sul comportamento alimentare: Eating disorder inventory-2 (EDI-2) (Garner et al, 1993), strumento capace di discriminare tra tratti rilevanti per la comprensione dei disturbi del comportamento alimentare: spinta verso la magrezza, bulimia, scontentezza per il corpo, inadeguatezza, perfezionismo, sfiducia interpersonale, consapevolezza interocettiva, paura della maturità, ascetismo, regolazione dell'impulso ed insicurezza sociale.

Database

Tutti i dati raccolti in cartaceo sono stati poi trasferiti in un database relazionale (figura 2) appositamente creato per questo studio che ha consentito poi una agevole estrapolazione dei dati per l'analisi statistica.

Il database è stato realizzato utilizzando il linguaggio di programmazione SQL Server 2000. Le maschere Utenti, GUI (Grafic User Interface) sono realizzati con Microsoft Project Access. Attualmente la statistica viene elaborata estrapolando i dati in formato Excell, poi elaborati con SPSS.

Lo scopo di questo Database, che è appunto un database "relazionale", è stato quello di acquisire in modo uniforme e al tempo stesso dettagliato il maggior numero di dati clinici possibile per consentirne poi un'agevole estrapolazione in base a criteri predefiniti, ma comunque modificabili, per una corretta analisi statistica. I dati sono estrapolati in due maniere diverse, una per la fase dell'osservazione, in cui i codici sono sostituiti da parole, l'altra per la statistica, con solamente i codici. Il codice è una entità numerica che rappresenta una parola in modo univoco [es. casi=1; controlli=2].

Analisi statistica

I dati sono rappresentati come percentuale o come media aritmetica con DS. L'analisi statistica è stata eseguita tramite test non-parametrici. Per i dati quantitativi è stato utilizzato il Mann-Whitney U-test, mentre per i dati qualitativi è stato utilizzato il test del χ^2 . E' stato inoltre calcolato l' Odds Ratio (OR) con il 95%-intervallo di confidenza (IC), secondo metodo di Mantel-Haenszel. Il livello di significatività è stato fissato per valori di $p=0.05$.

The screenshot displays a software interface for a medical database. At the top, there's a header with 'StartFormSchedeFrontale' and a 'Scheda Completata' status. Below this is a grid of buttons for various symptoms and conditions, organized into categories like 'Para Risveglio', 'Para Transizione', 'Para REM', 'Para Altre', and 'Notturnal PD'. The main area is a 'Questionario sulla mattutinità' form with several questions and corresponding input fields or dropdown menus. The questions relate to morning routines, sleep quality, and energy levels. The sidebar on the right contains buttons for 'Diagnosi', 'Anagrafe', 'Anamnesi Familiare', 'Anamnesi Fisiologica', 'Patologica Remota', 'Diagnostica', 'Epilettologica', 'Terapia', 'SF periodo libero', 'Diagnosi Finale', 'Poligrafia', 'Patologica', and 'Questionario'. At the bottom, there's a 'Stampa report' button and a navigation bar with 'Recordi: 1 di 1'.

Figura 2: Esempio di una delle maschere del database. In questa figura viene riportata la maschera inerente il questionario MEQ.

Risultati e discussione (1)

Caratteristiche socio-demografiche ed anamnesi ginecologica in donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale.

Sono state reclutate 93 donne (casi) affette da emicrania associata al ciclo mestruale, di cui 19 con emicrania mestruale pura e 10 con associata emicrania con aura, e 85 donne sane (controlli), non affette da alcun tipo di cefalea ricorrente, appaiate per età rispetto ai casi. L'età media dei casi è risultata 35.86 ± 7.25 mentre quella dei controlli è risultata 35.11 ± 8.04 . Nella Tabella 1 sono riportati i risultati dell'analisi statistica di confronto tra i casi ed i controlli inerente le caratteristiche generali delle due popolazioni. Come è possibile osservare non esistono differenze per ciò che concerne scolarità, preferenza manuale e BMI.

Emerge una differenza significativa per lo stato civile, con una prevalenza maggiore nei casi di donne sposate o conviventi, per l'abitudine al fumo, con una maggior presenza di fumatrici nel gruppo dei controlli, e per attività lavorativa. Le donne emicraniche sono risultate più occupate, mentre i controlli svolgono maggiormente un lavoro a turni. Nella Tabella 2 sono riportati i risultati dell'analisi inerente l'anamnesi fisiologica ginecologica e patologica. Come è possibile osservare non esistono differenze per ciò che concerne l'età del menarca, la regolarità dei cicli, il numero di gravidanze e la presenza di dismenorrea o di altri disturbi ginecologici.

Emerge una differenza significativa per l'assunzione attuale di estro-progestinici (E-P), essendo questa più frequente tra le donne emicraniche (OR 3.04; 95%IC 1.41-6.58). Solo 3 donne affette da emicrania hanno riferito una comorbilità con epilessia o convulsioni febbrili vs nessun controllo.

	Casi		Controlli		P<0.05
	N= 93		N= 85		
Età media (aa) ± DS	35.86 ± 7.25		35.11 ± 8.04		
Scolarità media (aa)	15,38 ± 3,37		15,42 ± 3,65		
BMI (media ± DS)	21.81 ± 3.69		22.49 ± 4.3		
Stato di famiglia					0.042
Libero	33	35.5%	43	50.6%	
De facto	21	22.6%	8	9.4%	
Coniugato	37	39.8%	32	37.6%	
Separato/divorziato	1	1.1%	2	2.4%	
Vedovo	1	1.1%	-	-	
Stato lavorativo					0.009
occupato	74	79.6%	50	58.8%	
disoccupato	1	1.1%	2	2.4%	
casalinga	1	1.1%	6	7.1%	
studente	9	9.7%	17	20%	
Studente lavoratore	5	5.4%	2	2.4%	
Turnista	3	3.2%	8	9.4%	
Scolarità					
Laurea	41	44.1%	34	40%	
Diploma	44	47.3%	50	50.6%	
Medie inferiori	8	8.6%	8	9.4%	
Fumo					0.006
Fumatore	19	20.4%	26	30.6%	
Ex fumatore	22	23.7%	6	7.1%	
Non fumatore	52	55.9%	53	62.4%	

Tabella1. Caratteristiche socio-demografiche

	Casi		Controlli		P<0.05
	N= 93		N= 85		
Menarca (aa) ± DS	12.54 ± 7.25		12.52 ± 8.04		
Cicli mestruali					
Regolari	77	82.8%	78	91.8%	
Non regolari	16	17.2%	7	8.2%	
Gravidanze					
sì	41 (63 figli)	44.1%	32 (46 figli)	37.6%	
no	52	55.9%	53	62.4%	
(media figli ± DS)	1.58 ± 0.74		1.48 ± 0.81		
Uso attuale di E-P	29	31.2%	11	12.9%	0.004
Dismenorrea	49	52.7%	35	41.2%	
Ovaio policistico	4	4.3%	2	2.4%	
Cisti ovariche	11	11.8	10	11.8	
Altri disturbi ginecol	31	33.3	21	24.7	
Andamento cefalea in gravidanza N=41					
Invariata	5	12.19%			
Migliorata	31	75.60%			
Peggiorata	1	2.44%			
Non noto	4	9.75%			

Tabella 2. Anamnesi fisiologica e patologica ginecologica.

Discussione

La popolazione in studio, composta da donne affette da emicrania mestruale, non differisce dal gruppo di controllo, composto da donne sane di pari età, per scolarità, età del menarca, numero di gravidanze e BMI. Non sono emerse differenze per la presenza di comuni disturbi ginecologici quali l'irregolarità mestruale, la dismenorrea e la presenza di cisti ovariche. Questo dato contrasta con gli studi condotti in ambito ginecologico (Tietjen et al 2007). Le donne del gruppo di controllo riportano più frequentemente un lavoro con turni rispetto alle donne emicraniche, e sono più disoccupate. I dati sulla scolarità e sull'attività lavorativa contrastano con pregressi dati della letteratura statunitense che riportavano un maggior rischio di emicrania nelle categorie socio-culturali più basse (Diamond 2007). Le donne emicraniche del nostro campione inoltre avevano una maggior probabilità di assumere estrogeno-progestinici rispetto ai controlli. Questo risultato concorda con il possibile ruolo dell' estrogeno sintetico sull'emicrania. La pillola E-P potrebbe peggiorare una emicrania già presente, soprattutto nei giorni di sospensione del contraccettivo, e quindi nei giorni di sanguinamento. La maggior frequenza dell'assunzione della pillola E-P potrebbe dipendere anche dal fatto che le donne emicraniche sono risultate maggiormente coniugate o conviventi, quindi con maggior necessità di contraccezione. Infine l'abitudine al fumo è risultata inferiore nelle emicraniche rispetto alle donne non cefalalgiche.

I fattori che potrebbero influire negativamente sul sonno, quali il lavoro turnista ed il fumo, sono quindi più frequenti nel gruppo di controllo, quindi non inficiano i risultati ottenuti e descritti nei paragrafi seguenti.

Risultati e discussione (2)

Sonnolenza diurna, fatica e qualità del sonno notturno nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale.

La presenza di sonnolenza diurna, fatica e la qualità del sonno notturno è stata studiata in 91 donne affette da emicrania mestruale e 83 controlli (tabella 1). Dall'analisi statistica dell' Epworth Sleepiness Scale (ESS) emerge una differenza dei valori medi tra casi e controlli, mentre non vi è alcuna differenza nella distribuzione di valori patologici, diagnostici per una eccessiva sonnolenza diurna (tabella 3).

	Casi		Controlli		P
	N= 91		N= 83		
ESS media ± DS	6.10± 3.81		4.78± 3.10		0.02
ESS>10	9	9.9	3	3.6	0.13

Tabella 3. Sonnolenza diurna in donne emicraniche e controlli.
EES>10: eccessiva sonnolenza diurna

Anche tramite il Questionario di Bologna sulla sonnolenza (QBS) non emergono differenze per la presenza di eccessiva sonnolenza diurna nelle donne affette da emicrania rispetto ai controlli (4.4% vs 2.4%; p=0.68) ma una differenza nel confronto dei valori medi (3.42± 2.34 vs 2.34 ± 1.99; p=0.001).

I due questionari volti ad indagare la presenza di fatica, la Fatigue Severity Scale (FSS) e la Scala di valutazione dell'impatto della fatica (MFIS), concordano per una maggior incidenza di tale sintomo nelle donne affette da emicrania rispetto ai controlli (tabella 4). Gli item della MFIS sono organizzati in modo che ad un maggior punteggio corrisponde un maggiore impatto della fatica sulle attività della persona. Dai risultati emerge che le donne emicraniche presentano un maggior impatto della fatica in tutti e tre le dimensioni indagate (fisica, cognitiva e psicosociale).

	Casi	Controlli	P
	N= 91	N= 83	
FSS media ± DS	31.62 ± 14.53	25.46 ± 13.45	0.004

MFIS media ± DS	27.56± 14.61	20.14± 14.4	0.00
Sottoscala fisica	12.85±7.38	8.22±6.66	0.00
Sottoscala cognitiva	11.8±6.76	9.94±6.92	0.019
Sottoscala psicosociale	2.91±2.00	1.99±1.80	0.001
MFIS >38	26 28.6%	9 10.8%	0.004

Tabella 4 Fatigue Severity Scale (FSS) e Scala di valutazione dell'impatto della fatica (MFIS) nella vita in donne emicraniche e controlli. Un valore di MFIS>38 indica fatica severa.

Le Domande sul Sonno Notturmo del Centro Sonno di Bologna evidenziano una insoddisfazione generale per il proprio sonno nelle donne emicraniche rispetto ai controlli (44% vs 20.5%; $p=0.001$). Il questionario non mostra differenze per la presenza di problemi all'addormentamento, frequenza di risvegli notturni e di risvegli precoci senza riuscire a riaddormentarsi. Infine il gruppo delle donne con emicrania associata al ciclo mestruale non differiscono dalle donne senza cefalea per quel che riguarda l'assunzione di farmaci ipnotici ($p=0.88$).

Il Questionario Berlin sul russamento (BQ) ha evidenziato un maggior rischio di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nelle donne emicraniche rispetto ai controlli ($p=0.03$). L'analisi dei tre domini del BQ evidenzia una differenza solo per il secondo dominio ($p=0.007$), inerente sintomi di sonnolenza e fatica.

Discussione

L'eccessiva sonnolenza diurna (ESD) è un sintomo molto frequente e disabilitante. La prevalenza della ESD nella popolazione varia dal 10% al 20% ed è maggiore nelle fasce di età giovanile e negli anziani (Young 2004). Generalmente l'ESD viene attribuita ad un sonno notturno di cattiva qualità, alla presenza di disturbi dell'umore, all'utilizzo di farmaci, a disturbi respiratori nel sonno, all'obesità e alla sindrome metabolica. Circa un quarto degli emicranici lamenta sonnolenza durante le diverse fasi dell'attacco emicranico ma la presenza di ESD nella vita quotidiana dei pazienti emicranici è stata valutata sino ad ora in soli due studi: il primo (Peres et al 2005) è uno studio non controllato che ha rilevato una alta percentuale di ESN sia nell'emicrania episodica (32.4%) che nell'emicrania cronica (39.8%); il secondo (Barbanti et al 2007) è uno studio caso-controllo che ha rilevato la presenza di una significativa ESD nei pazienti emicranici rispetto ai controlli (14% vs 5%), anche se il valore medio della scala utilizzata (ESS) per verificare il sintomo sonnolenza non differiva tra casi e controlli. L'ESD in questo studio correlava con la presenza di sonno

notturmo disturbato e con i livelli di ansia e depressione.

Il nostro studio non ha rilevato una aumentata prevalenza di ESD in un gruppo di donne affette da emicrania mestruale rispetto ad un gruppo di donne non cefalalgiche, sebbene la media dei valori della ESS si risultata differente nei due gruppi. Anche il QBS concorda perfettamente con la ESS riportando lo stesso risultato.

Il risultati dello studio, in contrasto con i precedenti, potrebbero dipendere dalla selezione del campione indagato (altamente omogeneo) e, come verrà descritto nei paragrafi seguenti, dalla esigua comorbidità psichiatrica. Nell'emicrania mestruale quindi non emerge una maggior prevalenza di ESD ma una maggior presenza di sintomatologia correlata alla sonnolenza. Questa sintomatologia potrebbe essere espressione della fatica, la cui prevalenza è risultata nettamente maggiore nelle donne emicraniche (29% vs 11%). Lo studio ha individuato importante fatica sia fisica che mentale. La differenza individuata per il rischio di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dipende verosimilmente dal fatto che il questionario indaga la presenza di sonnolenza e fatica, che fungono quindi da confondimento, e non per una reale maggior prevalenza del disturbo. La fatica è un sintomo comune di numerose patologie quali neoplasie, sclerosi multipla, HIV, fibromialgia e la depressione. In precedenza elevati livelli di fatica erano stati associati all'emicrania cronica in un unico studio non controllato (Peres et al 2002). Spesso il termine fatica viene confuso nella pratica clinica con la stanchezza, la sonnolenza o con la mancanza di forza. L'entità della fatica e l'impatto della fatica nella vita quotidiana delle donne emicraniche, misurata con due strumenti ampiamente validati nel nostro studio controllato, vanno ad aggravare il 'burden' dell'emicrania nelle donne. Infine le donne affette da emicrania mestruale risultano maggiormente insoddisfatte del proprio sonno notturno sebbene non emergano problemi di insonnia. Si ipotizza la presenza di meccanismi centrali comuni sia alla fisiopatogenesi della fatica che alla dispercezione della qualità del sonno. La fatica e l'emicrania possono condividere infine disturbi del metabolismo energetico.

Risultati e discussione (3)

Parasonnie, cataplessia e sindrome delle gambe senza riposo nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale.

Nella Tabella 5 sono riportati i risultati dell'analisi statistica di confronto tra i casi ed i controlli inerente la prevalenza lifetime delle parasonnie.

Riguardo alla distribuzione delle singole parasonnie nelle due popolazioni è emersa una differenza statisticamente significativa per la presenza di sogni terrifici, paralisi nel sonno (OR 3.45, IC 95%: 1.39-8.57) e allucinazioni ipnagogiche (OR 3.321, IC 95%: 1.74-6.33). Per tutte le parasonnie dell'arousal analizzate singolarmente, si osserva una maggior frequenza nella popolazione dei casi rispetto ai controlli ma non si raggiunge un valore statisticamente significativo. Se si considera, nelle due popolazioni, la somma dei soggetti con almeno una parasonnia associata alla REM emerge una differenza netta nella distribuzione di questi disturbi che sono più frequenti nelle emicraniche rispetto ai controlli (86% vs 55%, $p=0.001$) con un OR di 3.35 (IC 95%: 1.60-7.00).

E' emersa una differenza netta anche nella distribuzione dei crampi notturni (35.5% vs 15.3%, $p=0.001$), attualmente classificati tra i disturbi del movimento correlati al sonno e non più tra le parasonnie. Anche la prevalenza della s. delle gambe senza riposo, altro disturbo del movimento correlato al sonno, è risultata maggiore nelle emicraniche rispetto ai controlli (OR 2.89, IC 95%: 1.36-6.13).

Il questionario per la cataplessia infine, fornisce una scala in base alla quale è possibile indagare la comparsa di mancanza improvvisa della forza muscolare scatenata da intense emozioni. Non sono comparse differenze statisticamente significative nella distribuzione della suddetta scala (media nei casi 1.41 ± 2.12 ; media nei controlli 0.83 ± 1.68 ; $p=0.092$), sebbene vi sia una tendenza a valori maggiori nel gruppo dei casi.

	Casi		Controlli		p
	N=93		N=85		
PARASONNIE	N	%	N	%	
<u>Del risveglio</u>					
Risvegli confusi	11	11.8%	7	8.2%	0.12
Sonnambulismo	8	8.6%	5	5.9%	0.67
Terrore notturno	8	8.6%	1	1.2%	0.08
<u>Della transizione</u>					
iactatio	3	3.2%	3	3.5%	1.00
sursaut	43	46.2%	34	40%	0.40
sonniloquio	60	64.5%	48	56.5%	0.28
<u>Associate alla REM</u>					
Sogni terrifici	61	65.6%	41	48.2%	0.021
paralisi	22	23.7%	7	8.2%	0.008
RBD	16	17.2%	9	10.6%	0.28
<u>Altre</u>					
Allucinazioni	47	50.5%	20	23.5%	0.00
Bruxismo	43	46.2%	33	38.8%	0.36
Enuresi	13	14%	9	10.6%	0.64
Crampi notturni	33	35.5%	13	15.3%	0.001
S. delle gambe senza riposo	30	32.3%	12	14.1%	0.005
Cataplessia (media ± DS)	1.41±2.12		0.83±1.68		0.092

Tabella 5. Prevalenza “lifetime” parasonnie, disturbi motori correlati al sonno e cataplessia

Discussione

“Le parasonnie non costituiscono anomalie dei processi responsabili del sonno e della veglia, ma sono fenomeni indesiderati che si manifestano prevalentemente durante il sonno” (AASM, ICSD-R, 2001).

Le parasonnie si suddividono nella classificazione ICSD-R in disturbi dell'arousal, disturbi della transizione sonno-veglia, parasonnie solitamente associate alla fase REM e “altre parasonnie”. Le principali modifiche apportate nella nuova classificazione (ICSD-2) sono: 1) l'eliminazione della categoria delle parasonnie della transizione sonno-veglia; 2) l'inserimento del disturbo da crampi notturni alle gambe, del bruxismo e del disturbo da movimenti ritmici nella categoria dei disturbi del movimento correlati al sonno, assieme alla s. delle gambe senza riposo (RLS); 3) la creazione di una categoria di sintomi isolati, varianti apparentemente normali e questioni non risolte, in cui sono stati inseriti tra gli altri i sussulti del sonno ed il sonniloquio.

Le parasonnie, soprattutto quelle legate all'arousal, sono estremamente comuni nell'infanzia. Una percentuale variabile dal 5 al 15% dei bambini in età scolare ha avuto uno o più episodi di sonnambulismo o pavor (Kales et al., 1987; Guilleminaut, 1989). Le parasonnie sono “benigne” e tendono a scomparire spontaneamente nell'età adulta anche se circa il 2-3% degli adulti continua a riferire saltuariamente episodi di sonnambulismo (Cirignotta et al., 1983). Studi clinici condotti su bambini suggeriscono una maggior prevalenza di bruxismo, sonnambulismo, sonniloquio, terrore notturno negli emicranici (Bruni et al 1997, Miller et al 2003). Un recente studio di popolazione, non condotto quindi su campioni clinici altamente selezionati, ha confermato l'associazione parasonnie-emicrania anche se i dati sul sonnambulismo sono risultati borderline (Isik et al 2007). Il nostro studio, condotto su una popolazione adulta omogenea di donne affette da emicrania mestruale, non conferma l'associazione tra emicrania e parasonnie del risveglio ma evidenzia una maggior prevalenza di parasonnie associate alla REM, in particolare paralisi nel sonno e sogni terrifici, e di allucinazioni correlate al sonno che, sebbene non classificate tra le parasonnie REM, emergono prevalentemente dal sonno REM. Questo risultato è in linea con pregressi dati riportati in letteratura: una associazione con la fase REM (rapid eye movement) fu ipotizzata oltre trenta anni fa (Dexter and Weitzman 1970) mentre recentemente è stata individuata una riduzione dell'indice di arousal nel sonno REM dei pazienti emicranici (Della Marca et al 2006). Una disfunzione delle strutture neurali coinvolte sia nel controllo del sonno REM che nella fisiopatogenesi dell'emicrania, come ad esempio il tronco encefalico e l'ipotalamo, potrebbe essere alla base della associazione emicrania e parasonnie associate alla REM. E' stato inoltre individuata una

tendenza a mostrare sintomi di cataplessia nel gruppo delle emicraniche. Considerando la scarsa frequenza del fenomeno osservato probabilmente non si raggiunge un valore statisticamente significativo per insufficiente numerosità di campionamento. La maggior frequenza di sintomi solitamente associati alla narcolessia nelle donne affette da emicrania mestruale riapre il dibattito sulla associazione emicrania-narcolessia, dibattito che potrà essere risolto solo da ampi studi di popolazione (The DMKG Study Group 2003, Dhamen et al 2003). Il nostro studio infine conferma l'associazione RLS-emicrania (Rhode et al 2007) ed evidenzia per la prima volta una associazione crampi notturni alle gambe ed emicrania mestruale. La RLS è un disturbo sensitivo-motorio con una prevalenza del 5-12% nella popolazione generale. Essa colpisce due volte più frequentemente le donne degli uomini. I disturbi del movimento correlati al sonno sembrano quindi essere più frequenti nell'emicrania e possono essere la causa dell'insoddisfazione riguardo al sonno notturno lamentata dalle nostre pazienti. I meccanismi alla base di suddetta associazione sono ancora poco noti. E' stato ipotizzato sia una disfunzione comune del metabolismo dopaminergico sia una comune alterazione dell'eccitabilità corticale (Sabayan et al 2007). Non va dimenticato inoltre un possibile coinvolgimento del complesso sistema di controllo del dolore.

Risultati e discussione (4)

Cronotipo nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale.

Il Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) è il questionario più utilizzato nella ricerca cronopsicologica, è composto da 19 item riguardanti gli orari di addormentamento e di risveglio, gli orari preferiti per le attività fisiche e mentali, la prontezza e la facilità di risveglio. Esso permette il riconoscimento delle seguenti categorie circadiane:

- A) mattutini estremi
- B) mattutini moderati
- C) intermedi
- D) serotini moderati
- E) serotini estremi

Nelle prime due categorie si collocano gli individui che si svegliano spontaneamente presto al mattino e sono più attivi nella prima parte della giornata ed inclini a coricarsi presto la sera. I serotini, al contrario, mostrano difficoltà a svegliarsi al mattino e tendono ad essere più attivi nella seconda parte del giorno. Vengono infine definiti intermedi coloro che mostrano comportamenti che si collocano in una zona intermedia tra i due estremi di questo continuum.

La distribuzione dei cronotipi nel gruppo di donne emicraniche è risultata sovrapponibile a quella dei controlli (tabella 6).

	Casi		Controlli	
	N=93		N=85	
Mattutini estremi	3	3.29%	3	3.61%
Mattutini moderati	25	27.47%	22	26.5%
Intermedi	49	53.84%	48	57.83%
Serotini moderati	13	14.28%	9	10.84%
Serotini estremi	1	1.1%	1	1.20%
MEQ (media ± DS)	53.64 ± 10.02		56.61 ± 9.14	

Tabella 6. Cronotipo nelle donne affette da emicrania mestruale e controlli

Discussione

Sebbene gli attacchi emicranici abbiano un ricorrenza circadiana e stagionale (Fox and

Davies 1998 Alstadhaug et al 2005-2007) le donne affette da emicrania mestruale non presentano cronotipi differenti dai controlli. Uno studio precedente aveva individuato una minor prevalenza di tipi intermedi in un gruppo di cento emicranici rispetto soli trenta controlli (Gori et al 2005). La differenza individuata potrebbe dipendere unicamente dallo sbilanciamento dei campioni. La presenza di fatica e di insoddisfazione del sonno notturno descritta nei paragrafi precedenti non dipende quindi da differenze cronobiologiche. Le tipologie cronobiologiche estreme e le differenze tra orari di sonno preferiti e reali, dovuti generalmente a fattori sociali, potrebbero infatti rappresentare fattori di stress.

Risultati e discussione (5)

Comorbidità psichiatrica e qualità di vita nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale.

Numerosi studi epidemiologici e clinici concordano per la presenza di una comorbidità tra disturbi dell'umore, soprattutto depressione, ed emicrania. Gli studi di personalità, sebbene non ancora conclusivi, suggeriscono una tendenza al perfezionismo negli emicranici (Radat e Swendsen 2005) . La disabilità provocata dall'emicrania infine è ben nota, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha collocato l'emicrania al 9° posto tra le cause di disabilità nella donna (Stovner et al 2007).

In letteratura non sono presenti studi controllati riguardo l'impatto di un sottogruppo specifico dell'emicrania, l'emicrania associata al ciclo mestruale, sulla qualità di vita delle donne.

La presenza di sintomi di depressione corrente è stata studiata in 91 donne affette da emicrania mestruale e 83 controlli (tabella 1) tramite la Beck Depression Inventory (BDI), una scala autosomministrata. Una diagnosi psichiatrica per possibile depressione sottosoglia, possibile depressione minore, possibile depressione secondaria, episodio depressivo maggiore attuale o pregresso, attacchi di panico paucisintomatici lifetime, disturbo di panico lifetime o pregresso, disturbo ossessivo-compulsivo attuale o pregresso, probabile ansia da causa secondaria, ansia generalizzata attuale o pregressa, è stata condotta tramite la Mini International neuropsychiatric interview (M.I.N.I). L'impatto dell'emicrania mestruale sulla qualità di vita delle donne è stato valutato tramite la Scala sulla Disabilità dipendente dall'Emicrania (MIDAS), mentre un confronto globale dello stato di salute rispetto alle donne non cefalalgiche è stato condotto tramite Il Medical Outcome Study (MOS) 36 Item Short Form Health Survey (SF-36). Tale strumento permette di misurare sia la capacità funzionale che lo stato di benessere di un individuo, permettendo in tal modo di descrivere le sue condizioni generali di salute. La capacità funzionale si identifica con l'attività fisica, sociale e quella legata al ruolo; queste attività sono proporzionali al peggioramento intra individuale della salute. Il benessere viene identificato con la sensazione soggettiva di tale condizione nelle sue espressioni.

Nella tabella 7 sono riportati i valori della **BDI**: la prevalenza di sintomi depressivi non è risultata diversa nelle due popolazioni studiate. Emerge una tendenza verso la depressione nel gruppo dei casi che però non raggiunge la significatività statistica.

	Casi N= 91	Controlli N= 83	P
BDI media ± DS	4.54±4.51	3.57±4.23	0.059
Depressione lieve*	12 (13.2%)	10 (12%)	0.90
Depressione moderata°	1 (1.1%)	0	
Depressione grave	0	0	

Tabella 7. Risultati Beck Depression Inventory (BDI). *BDI=10-18: °BDI=19-29

I risultati della **M.I.N.I.** sono presentati in tabella 8. Dalla intervista psichiatrica non emergono differenze significative tra donne emicraniche e controlli.

	Casi N=93		Controlli N=85	
Possibile depressione sottosoglia	20	21.5%	18	21.17%
Possibile depressione minore	4	4.30%	2	2.35%
Possibile depressione secondaria	4	4.30%	1	1.17%
Episodio depressivo maggiore attuale	5	5.37%	4	4.7%
Episodio depressivo maggiore pregresso	23	24.7%	24	28.23%
Attacchi di panico paucisintomatici lifetime	0		0	
Disturbo di panico lifetime	11	11.82%	7	8.23%
Disturbo di panico attuale	1	1.1%	0	
Disturbo ossessivo-compulsivo attuale	2	2.15%	1	1.17%
Disturbo ossessivo-compulsivo pregresso	6	6.45%	3	3.52%
Probabile ansia da causa secondaria	1	1.1%	1	1.17%
Ansia generalizzata attuale	11	11.82%	5	5.88%
Ansia generalizzata pregressa	19	20.43%	12	14.11%
Nessun disturbo	29	31.2%	35	41.17%

Tabella 8. Diagnosi psichiatrica eseguita tramite la M.I.N.I.

Il Questionario sul comportamento alimentare, Eating disorder inventory-2 (**EDI-2**), non ha mostrato alcuna differenza tra donne affette da emicrania mensile e donne non cefalalgiche, per nessuno dei tratti associati ai disturbi del comportamento alimentare: spinta verso la magrezza, bulimia, scontentezza per il corpo, inadeguatezza, perfezionismo, sfiducia interpersonale, consapevolezza interocettiva, paura della maturità, ascetismo, regolazione dell'impulso ed insicurezza sociale (fig 3)

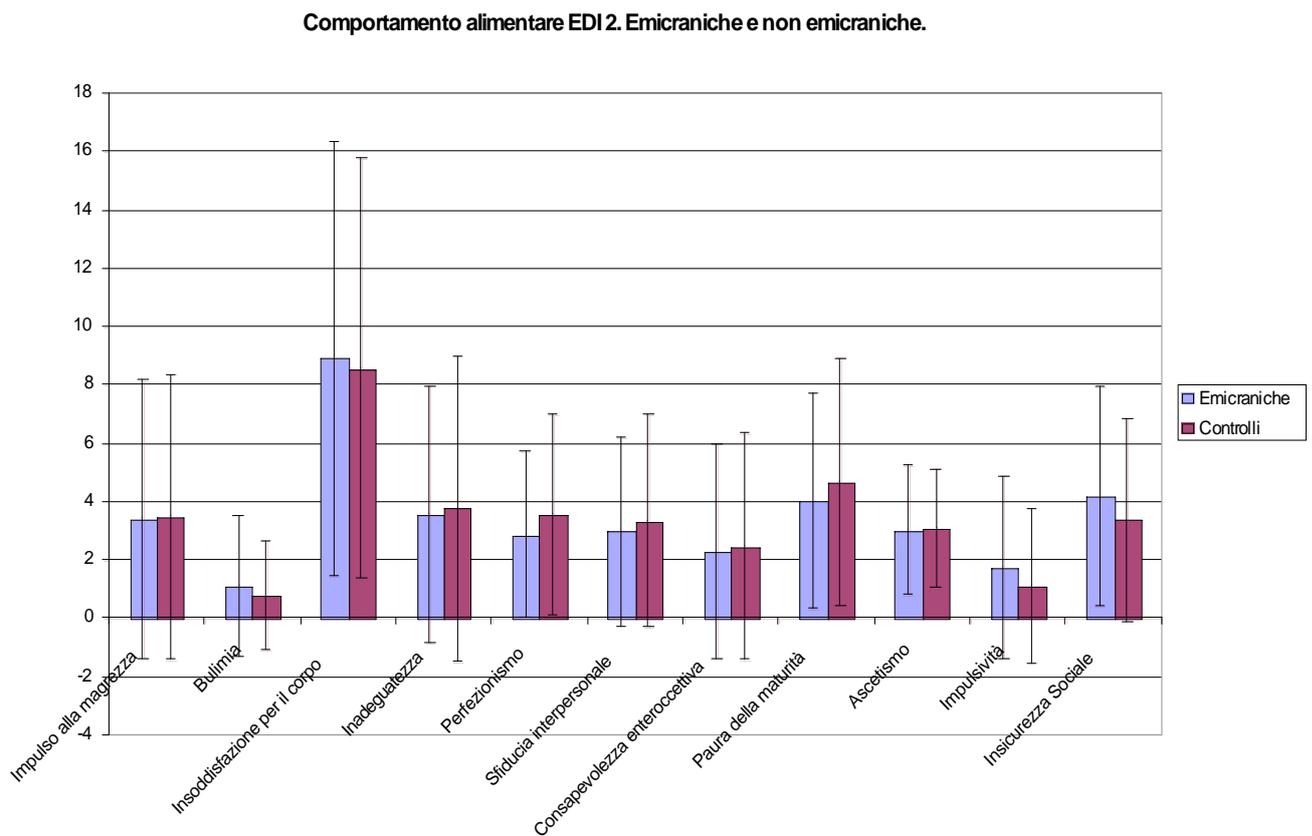


Fig. 3. Risultati EDI-2: le donne emicraniche non presentano disturbi del comportamento alimentare con maggior frequenza rispetto ai controlli.

Il punteggio della **MIDAS** nel nostro campione di donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale è risultato 31 ± 28.5 . In tabella 9 sono riportate le stratificazioni per grado di disabilità secondo il punteggio ottenuto. La maggioranza delle pazienti presenta il massimo grado di disabilità.

	Casi
	N= 93
MIDAS (media \pm DS)	30,98 \pm 28.48
GRADO I: 0-5	16 (17.6%)
GRADO II: 6-10	6 (6.6%)
GRADO III: 11-20	17 (18.7%)
GRADO IV: \geq 21	52 (57.1%)

Tabella 9. MIDAS in donne affette da emicrania mestruale.

I risultati della **SF-36** sono riportati in figura 4. E' stata fatta un'analisi descrittiva dell'occorrenza dei principali sintomi nelle due popolazioni. E' stato poi calcolato il punteggio di ciascuna delle 8 scale previste dal questionario SF-36 (attività fisica, AF; ruolo e salute fisica, RF; dolore fisico, DF; salute generale, SG; vitalità, VT; attività sociali, AS; ruolo e stato emotivo, RE; salute mentale, SM) e dei 2 domini globali fisico e mentale.

Il confronto il nostro campione di donne affette da emicrania mestruale ed il gruppo di controllo ha evidenziato che la popolazione delle pazienti emicraniche presenta un punteggio inferiore per i parametri:

- **attività fisica** (media \pm DS: 88,95 \pm 10,76 vs 92,59 \pm 14,29; p=0.000),
- **ruolo e salute fisica** (media \pm DS: 58,24 \pm 37,46 vs 82,53 \pm 31,41; p=0.000),
- **dolore fisico** (media \pm DS: 47,9 \pm 23,4 vs 77,97 \pm 21,53; p=0.000),
- **salute in generale** (media \pm DS: 61,57 \pm 20,4 vs 73,68 \pm 16,98; p=0.000),
- **vitalità** (media \pm DS: 50,27 \pm 17,94 vs 58,31 \pm 15,44; p=0.002),
- **attività sociali** (media \pm DS: 62,91 \pm 22,62 vs 69,87 \pm 22,26; p=0.032),
- **componente fisica standardizzata** (media \pm DS:45,82 \pm 7,92 vs 54,14 \pm 7,69; p=0.000).

Non sono emerse differenze per i parametri ruolo e stato emotivo, salute mentale e componente mentale standardizzata.

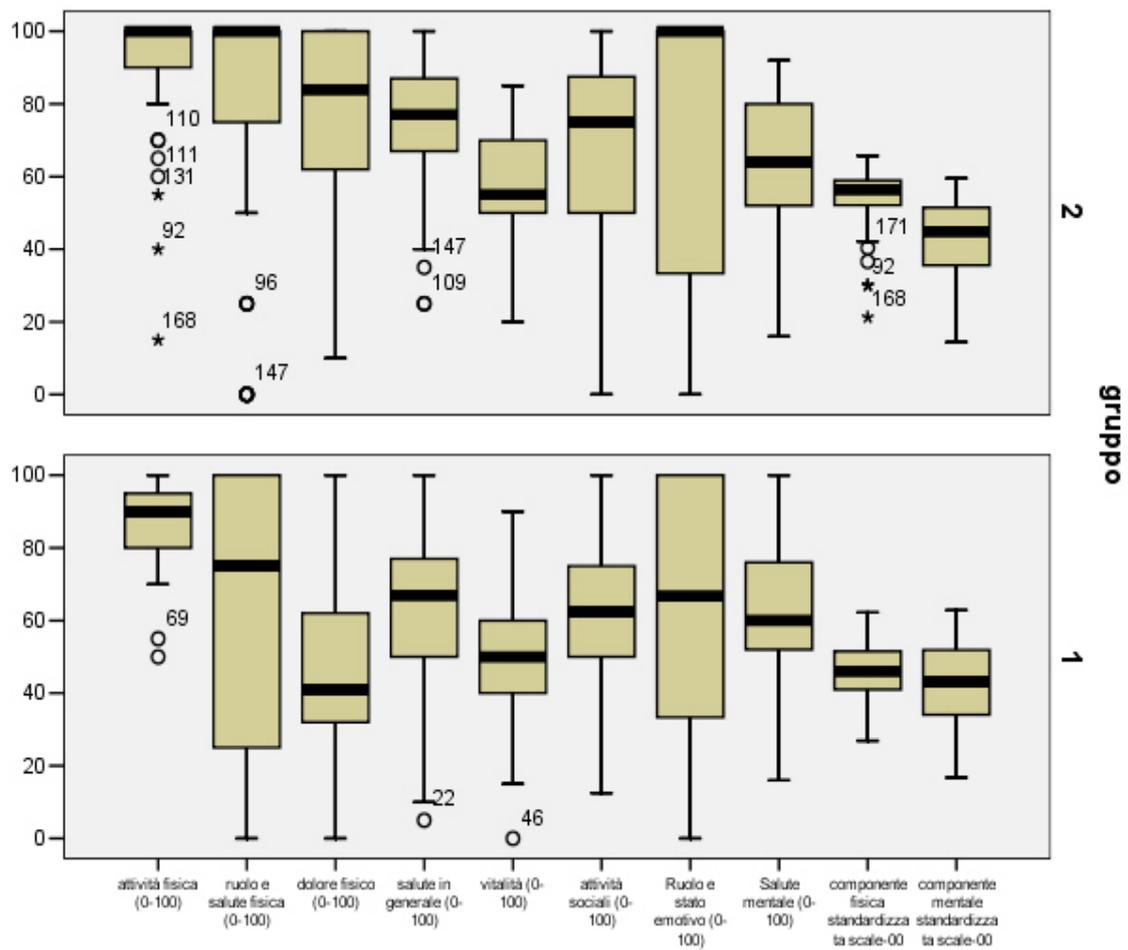


Figura 4. Distribuzione della SF-36 in una popolazione di donne emicraniche (gruppo 1) e controlli (gruppo 2)

Discussione

Le donne affette da emicrania mestruale coinvolte nello studio non presentano disturbi dell'umore con maggiore frequenza rispetto ai controlli, in contrasto con i dati della letteratura. Questo risultato potrebbe dipendere dal tipo di strumento utilizzato per giungere ad una diagnosi psichiatrica ma anche dalla selezione di una popolazione emicranica altamente omogenea e probabilmente diversa dalla popolazione generale di emicranici. Sino ad ora le donne emicraniche sono state descritte come passive, insicure, rigide, depresse, ossessive con alti livelli di ansia (Diamond 2007). La nostra valutazione psichiatrica ed i risultati ottenuti nei diversi domini dell'EDI-2 non evidenziano nessuna delle precedenti caratteristiche. Gli attacchi emicranici condividono alcuni sintomi con i disturbi del comportamento alimentare, come il vomito e alterazioni dell'appetito. Il nostro studio non evidenzia una maggior prevalenza di disturbi del comportamento alimentare nelle emicraniche. In precedenza un unico studio non controllato condotto su di un piccolo campione clinico aveva individuato un punteggio alto nelle sottoscale dell'EDI riguardanti il Perfezionismo, l'Insoddisfazione per il corpo, la Sfiducia interpersonale, e l'Inadeguatezza (Brewerton e Gorge 1993). La scarsa prevalenza di disturbi psichiatrici nel nostro campione non dipende dalla selezione di una forma di emicrania meno disabilitante come dimostrato dagli alti punteggi ottenuti dalla MIDAS. I risultati della Sf-36 confermano i risultati presenti in letteratura riguardo alla ridotta percezione di salute negli emicranici. La qualità di vita delle nostre donne è risultata compromessa per l'impatto dell'emicrania nelle attività fisiche e sociali, mentre la componenti mentale ed emotiva sono risultate preservate.

Limiti dello studio

Questo studio sebbene controllato presenta alcuni limiti: 1) il campione studiato è stato reclutato in un centro cefalee altamente specializzato e non dalla popolazione generale; 2) l'intervistatore non era in cieco rispetto alla diagnosi di emicrania; 3) non è stato possibile fare una analisi separata per l'emicrania mestruale pura vista l'esiguità del campione; 4) errore sistematico dipendente dal ricordo di sintomi passati.

Conclusioni

Questo è il primo studio controllato di comorbidità tra disturbi del sonno ed emicrania mestruale. Lo studio ha rilevato nelle emicraniche una prevalenza maggiore di parasonnie associate alla fase REM, di disturbi del movimento correlati al sonno, quali la sindrome delle gambe senza riposo ed i crampi notturni alle gambe, di insoddisfazione del sonno notturno e di fatica. Inaspettatamente non è stata rilevata una comorbidità psichiatrica nella popolazione studiata. L'associazione disturbi del sonno ed emicrania risulta specifica e non dipendente da comuni disturbi dell'umore, suggerendo un coinvolgimento di comuni meccanismi fisiopatogenetici. Questi risultati rappresentano lo spunto per futuri studi strumentali. Dal punto di vista clinico i disturbi del sonno si aggiungono alla disabilità dipendente dall'emicrania nel peggiorare la qualità di vita percepita dalle nostre pazienti. Essi vanno quindi presi in considerazione per migliorare l'approccio terapeutico del soggetto emicranico.

BIBLIOGRAFIA

Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev* 2006;10:431-437

Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S. Seasonal variation in migraine. *Cephalalgia* 2005;25:811-816.

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 2003;4:101-119.

Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S. 24-Hour distribution of migraine attacks. *Headache* 2007; Published article online: 19-Apr-2007.

American Academy of sleep medicine. ICSD-2-International classification of sleep disorders. Diagnosing and coding manual, 2nd edn. Westchester, IL, USA: American Academy of sleep medicine; 2005: 1-288.

Apolone G, Mosconi P, Ware JE jr, Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida dell'interpretazione dei risultati. Guerini e associati Ed. 1997

Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol* 1999;277: E1013-E1021.

Baker FC, Waner JI, Vieira EF, Taylor SR, Driver HS, Mitchell D. Sleep and 24 hour body temperature: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *J Physiol* 2001;503.3:565-574.

Baer FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep medicine* 2007;8:613-622

Barabas G, Ferrari M, Matthews WS. Childhood migraine and sonnambulism. *Neurology* 1983;33:948-9.

Barbanti P, Fabbrini G, Aurilia C, Vanacore N, Cruccu G. A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:1115–1119.

Blau JN. Resolution of migraine attacks: sleep and recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:223-6.

Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle, and

comorbid associations with headache. *Headache* 2005;45:657-669.

Brewerton TD, George MS. Is migraine related to the eating disorders? *International J of Eating Disorders* 1993;14:75-79.

Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, Cortesi F, Giannotti F, Guidetti V. Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescences with headache: a case-control study. *Cephalalgia* 1997;492-498.

Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nicodemo M, Cortelli P, Montagna P. Chronic daily headache: risk factors and pathogenetic considerations. *Neurol Sci*. 2006 May;27 Suppl 2:s168-73.

Cirignotta F, Zucconi M, Mondini S, et al. Enuresis, sleep walking and nightmares: an epidemiological survey in the Republic of San Marino. In: *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology and long term evolution*. Edited by Guilleminault C, Lugaresi E. New York, Raven Press 1983; 237-41.

Cortelli P, Pierangeli G. Hypothalamus and headaches. *Neurol Sci* 2007;28:s198-s202.

Couturier EGM, Bomhof MAM, Knuistingh Neven A, van Duijn. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003;23:302-308.

Dahmen N, Querings K, Grun B, Bierbrauer J. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology* 1999;52:1291-1293.

Dahmen N, Kasten M, Wieczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia* 2003;23:14-19.

Della Marca G, Vollono C, Rubino M, Di Trapani G, Mariotti P, Tonali PA. Dysfunction of arousal systems in sleep-related migraine without aura. *Cephalalgia* 2006;26:857-864.

Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; Published article online: 19-Apr-2007.

Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology* 1970;20:513-518.

Dexter JD, The relationship between stage III + IV + REM sleep and arousal with migraine. *Headache* 1979;19:364-9.

Dexter JD. Headache as a presenting complaint of the sleep apnea syndrome. *Headache* 1994;24:171.

Diamond M. The impact of migraine on the health and well-being of women. *Journal of women's health* 2007;9:1269-1280.

Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache. Clinical features, pathophysiology, and

treatment. *Neurology* 2003;60:905-909.

Fox AW, Davies RL. Migraine chronobiology. *Headache* 1998;38:436-441.

Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001;10:337-341.

Gans M. Part II. Treating migraine by "sleep rationing". *J Nerv Ment Dis* 1951; 113:405-429.

Garner DM: Eating disorder inventory-2 professional manual. Psychological assessment resources, Odessa, FL, 1993.

Goder R, Fritzer G, Kapsokalyvas A, Kropp P, Niederberger U, Streng H, et al. Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack. *Cephalalgia* 2001; 21: 31-37.

Gori S, Morelli N, Maestri M, Fabbrini M, Bonanni E, Murri L. Sleep quality, chronotypes and preferential timing of attacks in migraine without aura. *J Headache Pain* 2005;6:258-260.

Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, Brundu B, Facchinetti F, Nappi G. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 2004; 24:707-716.

Guilleminault C. Sleepwalking and night terrors. In: Principles and practice of sleep medicine. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia, Saunders. 1989; 379-84

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (suppl 1): 9-160.

Isik U, Ersu RH, Ay P, Save D, Arman AR, Karakoc F, Dagli E. Prevalence of headache and its association with sleep disorders in children. *Pediatr Neurol* 2007;36:146-151.

Jennum P, Sjol A. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics. An epidemiological study of 1.504 females and males aged 30-60 years: the Dan-MONICA II Study. *Eur Neurol* 1994;34:204-208.

Jennum O, Jensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev* 2002;6:471-479.

Kales A, Soldatos CR, Kales JD. Sleep disorders: insomnia, sleepwalking, night terrors, nightmares and enuresis. *Ann Internal Med* 1987; 106: 582-92

Kayed K, Godtlibsen OB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania IV: REM sleep locked nocturnal headache attacks. *Sleep* 1978;1:91-95.

Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaint in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904-10.

Kesler A, Gadoth N, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Kleine Levin Syndrome (KLS) in young females. *Sleep* 2000;23:563-567.

Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995;15:224:229.

Living E. On Megrin, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London Churchill; 1873.

MacGregor AE. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004;3:354-361.

MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67:2154-2158.

Maizels M, Burchette R. Somatic symptoms in headache patients: the influence of headache diagnosis, frequency and comorbidity. *Headache* 2004;44:983-993.

May A. The role of imaging in the pathophysiology and diagnosis of headache. *Curr Opin Neurol* 2005;18:293-297.

Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540-555.

Manni R, Sances G, Terzaghi M, Ghiotto N, Nappi G. Hypnic headache. PSG evidence of both REM and NREM related attacks. *Neurology* 2004;62:1411-13.

Mecacci L, Zani A. Morningness-eveningness preferences and sleep-waking diary data of morning and evening types in student and worker samples. *Ergonomics* 1983;26: 1147-1153.

Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache* 2003;43: 362-368.

Montagna P. Hypothalamus, sleep and headaches. *Neurol Sci* 2006;27:s138-s143.

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 485-91.

Ohayon MM. Prevalence and risk factors of morning headache in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164:97-102.

Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60: 268-76

Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Symptoms. *AM J Respir Crit Care Med* 1995; 152:707-710.

Overeem S, van Vliet JA, Lammers J, Zitman FG, Swaab DF, Ferrari MD. The

hypothalamus in episodic brain disorders. *Lancet Neurol* 2002;1:437-44.

Parry LB, LeVeau B, Mostofi N, Naham HC, Loving R, Clopton P, Gillin JC. Temperature circadian rhythms during the menstrual cycle and sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12:34-46.

Pavia T, Martins P, Batista A, Esperanca P, Martins I. Sleep disturbance in chronic headache patients: a comparison with healthy controls. *Headache Q* 1994;5:135-41.

Pavia T, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache* 1995;35:590-596.

Pavia T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997; 157:1701-05.

Penzien DB, Rains JC, Andrew ME, Galovski T, Mohammad Y, Mosely T. Relationship of daily stress, sleep and headache: a time series analysis. *Cephalalgia* 2001;21:262-3.

Peres MFP, Zukerman E, Young WB, Silberstein SD. Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia* 2002;22:720-724.

Peres MFP, Stiles MA, Siow HC, Silberstein SD. Excessive daytime sleepiness in migraine patients. *JNNP* 2005;76:1467-1468.

Peres MFP. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005;25:403-11.

Pfaffenrat V, Pollmann W, Ruther E, Lund R, Hajak G. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurol Scand* 1986;73:403-7.

Pradalier A, Goround M, Dry J. Sonambulism, migraine and propranolol. *Headache* 1987; 27:143-145.

Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005;25:165-178.

Rasmussen BK. Migraine and tension type headache in the general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993;53:65-72.

Rhode AM, Hosing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome- a case-control study. *Cephalalgia* 2007; 27:1255-60.

Rinaldi R, Vignatelli L, D'Alessandro R, Bassein L, Sforza E, Plazzi G, Provini F, Lugaresi E. Validation of symptoms related to excessive daytime sleepiness. *Neuroepidemiology*. 2001; 20: 248-56.

Rothrock J, Patel M, Lyden P, Jackson C. Demographic and clinical characteristics of patients with episodic migraine versus chronic daily headache. *Cephalalgia* 1996;16:44-

49.

Sabayan B, Bagheri M, Haghghi AB. Possible joint of restless leg syndrome (RLS) and migraine. *Medical Hypotheses* 2007;69:64-66.

Sabota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. *Headache* 1990;30:80-84.

Sancisi E, Cevoli S, Pierangeli G, Torelli P, Zanigni S, Grimaldi D, Nicodemo M, Cortelli P, Montagna P. Sleep disturbances in patients with chronic daily headache. *Neurol Sci* 2006; 27(S2);211.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.

Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003;60:1366-68.

Silberstein SD. Headache and female hormones: what you need to know. *Headache* 2001;14:323-333.

Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53:988-94.

Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27,193-210.

The DMKG Study Group. Migraine and idiopathic narcolepsy- a case-control study. *Cephalalgia* 2003;23:786-789.

Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley CU, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007;47:1069-1078.

Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Headache, snoring and sleep apnoea. *J Neurol* 1996; 243:621-625.

Van der Linden J. *De Hemicrania Menstrua*. London 1666.

Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, D'Alessandro R; GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia Studio Epidemiologico Nazionale). Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci*. 2003; 23: 295-300.

Vignatelli L, Bisulli F, Zaniboni A, Naldi I, Fares JE, Provini F, Vetrugno R, Plazzi G, Tinuper P, Montagna P. Interobserver Reliability of ICSD-R Minimal Diagnostic Criteria for the Parasomnias. *J Neurol* 2005; Mar 23.

Young TB. Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology and

prevalence. J Clin Psychiatry 2004; 65 (S16):12-6.

Introduzione

- La Relazione Sonno e Cefalee	2
- La Relazione Emicrania e ipotalamo	7
- Emicrania mestruale	10
- Relazione sonno ed ormoni femminili	12
- Ciclo mestruale	16

Studio sperimentale: *Comorbilità emicrania associata al ciclo mestruale e disturbi del sonno- uno studio caso-controllo*

- Razionale	17
- Scopo dello studio	18
- Materiali e metodi	19
- Risultati e discussione (1): Caratteristiche socio-demografiche ed anamnesi ginecologica in donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale	27
- Risultati e discussione (2): Sonnolenza diurna, fatica e qualità del sonno notturno nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale	31
- Risultati e discussione (3): Parasonnie, cataplessia e sindrome delle gambe senza riposo nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale	34
- Risultati e discussione (4): Cronotipo nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale	38
- Risultati e discussione (5): Comorbilità psichiatrica e qualità di vita nelle donne affette da emicrania associata al ciclo mestruale	40
- Limiti dello studio	45
- Conclusioni	46
- Bibliografia	47