

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
MEDICINA DEL SONNO**

**Ciclo XXV°**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/d6**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/26**

**TITOLO TESI**

**STUDIO DI POPOLAZIONE SULL'ASSOCIAZIONE TRA  
SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO ED EMICRANIA**

**Presentata da: Dott. Stefano Zanigni**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Pietro Cortelli**

**Prof. Pietro Cortelli**

**Esame finale anno 2013**

SOMMARIO:

1. Introduzione.....	2
2. Obiettivi dello studio.....	18
3. Materiali e metodi.....	19
4. Risultati.....	23
5. Discussione.....	32
6. Bibliografia.....	36

## **1.INTRODUZIONE**

### **1.2 SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO**

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo sensitivo-motorio caratterizzato da una sensazione spiacevole localizzata in genere agli arti inferiori e descritta come “smania”, dolore e disestesie. Tali disturbi si manifestano a riposo, in genere al momento di coricarsi alla sera, provocando disagio ed insonnia a chi ne soffre. I sintomi migliorano o regrediscono completamente con il movimento. In casi più gravi la RLS può manifestarsi anche nelle ore diurne quando il soggetto si sdraia o si siede, e colpire gli arti superiori.

Una recente revisione degli studi epidemiologici sulla RLS condotti in Europa occidentale ed in Nord America ha riportato una prevalenza nella popolazione generale variabile dal 4 al 29%, con maggiore prevalenza nelle fasce di età adulto-anziane e nelle donne (Innes et al. 2011).

La RLS é classificata tra i disturbi del movimento in sonno nella International Classification of Sleep Disorders ICSD-II (AASM 2005) ed i criteri diagnostici correnti sono stati sanciti da una task force internazionale nel 2003 (International Restless Legs Syndrome Study Group – IRLSSG) (Tabella 1).

**Tabella 1: criteri essenziali e di supporto della RLS (IRLSSG 2003; Allen RP 2003)**

*Criteri essenziali:*

1. Impellenza a muovere le gambe, usualmente accompagnata da sensazione spiacevole o sconfortevole alle gambe
2. La sensazione spiacevole o l'impellenza a muovere le gambe inizia o peggiora durante periodi di inattività come stare sdraiati o seduti
3. La sensazione spiacevole o l'impellenza a muovere le gambe sono parzialmente o completamente alleviati da movimenti come il camminare, piegare o stirare le gambe etc almeno finché l'attività motoria persiste
4. La sensazione spiacevole o l'impellenza a muovere le gambe peggiorano di sera o notte rispetto al giorno o si presentano solo di sera o notte

*Criteri di supporto:*

- Risposta positiva alla terapia dopaminergica
- Movimenti periodici degli arti (durante la veglia o il sonno)
- Familiarità positiva per RLS suggestiva per ereditarietà autosomica dominante

Circa l'80% dei pazienti con RLS presentano anche movimenti periodici degli arti in sonno (PLMS) (Trenkwalder C et al. 2005). I PLMS sono un disturbo motorio caratterizzato da movimenti stereotipi degli arti inferiori, di breve durata, che si presentano in sequenza periodica e che fenotipicamente ricordano il riflesso di Babinski con dorsiflessione dell'alluce o delle dita dei piedi. Questi movimenti sono misurati tramite EMG di superficie dei muscoli tibiali e per la diagnosi sono necessarie almeno 4 attivazioni muscolari della durata di 0,5-5 secondi in sequenze ripetute ad intervalli di 5-90 secondi (AASM 2005). Nonostante questi movimenti siano frequenti nella RLS, non sono specifici per la sua diagnosi in quanto possono accompagnare altre patologie o essere isolati.

Da un punto di vista eziologico si distinguono forme primarie e secondarie di RLS. La RLS primaria è ereditaria in un terzo dei casi con una modalità di trasmissione mendeliana autosomica dominante. La penetranza variabile e l'anticipazione genetica in alcune famiglie ha fatto ipotizzare che la base genetica del disturbo sia eterogenea. Le forme secondarie invece possono essere legate a differenti patologie sia neurologiche che sistemiche. La carenza marziale rappresenta una causa di RLS piuttosto frequente ma anche l'uremia, l'artrite reumatoide, la fibromialgia, le neuropatie e radicolopatie, il diabete mellito o la gravidanza possono causarla (Trenkwalder C et al. 2005). Inoltre anche alcuni farmaci, come antidepressivi, neurolettici ed antiepilettici possono causare una forma iatrogena. Da un punto di vista fenotipico si possono distinguere una RLS ad esordio precoce ( $\leq 36$  anni) caratterizzata da forte familiarità e sintomatologia severa ed una RLS ad esordio tardivo ( $> 36$  anni) con una storia familiare meno evidente e sintomi meno severi (Cohen De Cock V et al. 2010).

La patogenesi della RLS non è ancora del tutto nota. Sia le caratteristiche cliniche che gli studi neurofisiologici e di neuroimmagini hanno mostrato un possibile coinvolgimento sia del sistema nervoso centrale (SNC) che periferico (SNP).

Nonostante la RLS possa essere associata a neuropatie periferica, suggerendo un interessamento del SNP, il ritmo circadiano della sindrome e la periodicità dei movimenti degli arti in sonno (PLMS), testimoniano l'interessamento anche del SNC presupponendo un generatore a livello più rostrale. Studi elettrofisiologici hanno mostrato come questi movimenti involontari siano organizzati a livello del tronco encefalico o spinale (Martinelli P et al. 1987, Trenkwalder C et al. 1996, Bucher et al. 1997). Studi effettuati tramite RMN morfometrica hanno evidenziato nei soggetti con RLS riduzioni di volume a livello della sostanza grigia delle aree sensorimotorie, dell'ippocampo ventrale e del giro orbitofrontale mediale bilateralmente in soggetti con RLS rispetto ai controlli sani (Etgen et al 2005, Hornyak et al. 2007). Nonostante il riscontro di queste alterazioni volumetriche, non vi è evidenza di disfunzione corticale nei soggetti affetti da RLS (Paulus W et al. 2007a). Inoltre anche l'interessamento dei gangli della base e del sistema dopaminergico è stato ipotizzato: studi di neuroimmagine morfologica e funzionale hanno evidenziato un'alterazione funzionale di questo sistema senza chiari aspetti di "neurodegenerazione" (Paulus W 2007a; Paulus W 2007b). Studi SPECT e PET hanno evidenziato una normalità del rilascio pre-sinaptico della dopamina con un legame al trasportatore pressoché conservato. Alterazioni sono state invece trovate sia a livello del metabolismo dopaminergico che nel legame al recettore D2 post-sinaptico a livello del caudato e del putamen. In particolare il diverso ruolo dei recettori D1 e D2, i primi aumentando ed i secondi riducendo lo stimolo nocicettivo, sembra avere implicazioni notevoli sia nella genesi dei disturbi della RLS che nel fenomeno dell'augmentation, ovvero dell'incremento della severità del disturbo in correlazione alla

terapia dopaminergica. Anche i dati riguardanti alterazioni morfologiche-funzionali della sostanza nera sono contrastanti (Paulus W et al. 2007b). Ulteriore conferma del coinvolgimento della dopamina nella genesi della RLS è testimoniato dalla efficacia della terapia dopaminergica nel controllo dei sintomi.

Negli ultimi anni è stata posta particolare attenzione ad un'area ipotalamica dopaminergica, il nucleo A11. Questa struttura è connessa ai nuclei dorsali spinali attraverso efferenze inibitorie dopaminergiche e svolge quindi un ruolo nella modulazione degli stimoli sensitivi provenienti dalla periferia. Inoltre modelli animali hanno dimostrato che proiezioni dopaminergiche inibitorie provenienti da questo nucleo inibiscono anche gli impulsi provenienti dal complesso trigemino-vascolare (Trigemino-Cervical Complex – TCC).

L'ipotesi della genesi dopaminergica della RLS prevede quindi che una disfunzione verosimilmente localizzata a livello dello striato, dei neuroni dopaminergici spinali e del nucleo ipotalamico A11 (che fornisce proiezioni spinali dopaminergiche) potrebbe spiegare una ipereccitabilità spinale con conseguente alterazioni delle vie sensitive afferenti al SNC provenienti dalla periferia.

Numerosi studi hanno mostrato inoltre che il metabolismo del ferro cerebrale risulta essere deficitario nei soggetti con RLS. È noto da tempo che la sindrome correla direttamente con bassi livelli di ferritina, in particolare a livello liquorale (Trenkwalder C et al. 2005). Studi neuropatologici hanno mostrato nei soggetti con RLS un'anomala acquisizione del ferro da parte delle cellule contenenti neuromelanina (Connor et al 2003) e a livello della barriera emato-encefalica (Connor et al. 2011). La causa di questa disfunzione potrebbe essere legata ad anomalie nelle proteine regolatrici del metabolismo del ferro, come ad esempio il recettore per la transferrina. Inoltre modelli animali con lesioni del nucleo A11 hanno mostrato una ridotta capacità di immagazzinare ferro nel SNC (Paulus W et al. 2007b).

Nonostante negli ultimi anni siano stati individuati diversi loci e fattori di rischio genetici, non è ancora stata identificata una mutazione genetica causa di RLS. Considerata la elevata familiarità della RLS, i primi studi genetici sono stati svolti all'interno di famiglie, dimostrando linkage sui cromosomi 12q, 14q e 9p (Dhawan et al. 2006). Successivamente indagini tramite Genome Wide Association (GWAS) hanno trovato associazioni significative con Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) nei geni MAP2K5, PTPDR, MEIS1 e BTBD2 (Winkelmann J 2008; Schormair B et al. 2008). Recentemente uno studio di Next Generation Sequencing (NGS) ha eletto il gene PCDHA3 come implicato nella genesi della RLS (Weissbach A et al. 2012).

La diagnosi di RLS è clinica e prevede una dettagliata raccolta anamnestica dei sintomi, della familiarità, delle terapie concomitanti (che possono provocare o accentuare il disturbo) e delle comorbidità (in particolare per cause di RLS secondarie). L'obiettività neurologica deve essere volta in primis ad escludere patologie che possono mimare la RLS quali radicolopatie lombosacrali e neuropatie sensitive. Ulteriori approfondimenti ematochimici sono necessari per escludere cause secondarie come carenza marziale, anemia, insufficienza renale. Da un punto di vista strumentale, la polisonnografia notturna può essere di ausilio sia nel determinare le alterazioni del sonno legate alla malattia, sia alla diagnosi confermativa di PLMS.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento della RLS sono molteplici (Garcia-Borreguero et al. 2012). I farmaci considerati di prima scelta sono rappresentati dai dopaminoagonisti non ergot derivati come pramipexolo, rotigotina e ropinirolo, e da farmaci neuromodulatori come gabapentin e pregabalin. Opzioni di seconda scelta sono rappresentate da agenti adrenergici (clonidina), benzodiazepine (clonazepam), oppiacei (tramadolo), implementazione di ferro.

Evidenze insufficienti sono invece state riportate per esercizio aerobico, fisioterapia, folati, vitamina B12 e vitamina E.

## 1.2 EMICRANIA

L'emicrania è un forma comune di cefalea primaria caratterizzata da dolore al capo di moderata-severa entità, spesso unilaterale, di qualità pulsante, della durata di 4-72 ore. Il dolore è accompagnato da sintomi come nausea, vomito, foto-fonofobia ed è esacerbato dalla attività fisica. L'emicrania può essere ulteriormente distinta in emicrania con aura quando la cefalea è preceduta da disturbi visivi come scotomi scintillanti, spettri di fortificazione, disturbi sensitivi a tipo parestesia, del linguaggio o motori transitori di durata dai 5 ai 60 minuti. La prevalenza dell'emicrania nella popolazione generale è di circa 7% negli uomini e 16% nelle donne (Stovner et al. 2010). La diagnosi di emicrania è esclusivamente clinica e si avvale di criteri internazionali della International Headache Society (IHS) la cui ultima versione è stata redatta nel 2004 (International Classification of Headache Disorders II- ICHD II). Anche la fisiopatologia dell'emicrania non è completamente chiara e negli anni numerose ipotesi fisiopatologiche sono state avanzate. Si ipotizza che l'attacco emicranico origini a livello corticale con successiva attivazione del sistema trigemino-vascolare e rilascio di sostanze pro-infiammatorie a livello dei vasi della dura madre con genesi della cosiddetta "infiammazione sterile". Numerosi mediatori tra cui serotonina, CGRP, NOS, sostanza P sono stati implicati nella genesi dell'emicrania, e sulla base di dati clinici e sperimentali, un ruolo della dopamina è stato ipotizzato (Akerman & Goadsby 2007; Charbit et al. 2010).

Innanzitutto i sintomi premonitori dell'attacco emicranico come sbadiglio, nausea, vomito e "food craving" hanno una probabile genesi dopaminergica; questo è suffragato dal fatto che

la somministrazione di dopaminoagonisti comporta un incremento di tali sintomi in soggetti emicranici (Charbit et al. 2010). Questo dato suggerisce che i pazienti con emicrania presentino una ipersensibilità alla dopamina, testimoniata anche dal fatto che antagonisti dei recettori D2 (metoclopramide, proclorperazina, aloperidolo, domperidone) sono efficaci nel trattamento di questi sintomi e dell'attacco emicranico. Inoltre è stata riscontrata negli emicranici una maggiore densità e sensibilità dei recettori D2 piastrinici (D'Andrea et al. 2006; Shukla et al. 2009). Studi animali hanno mostrato che la dopamina svolge un ruolo diretto sulla nocicezione attraverso proiezioni toniche inibitorie sul complesso trigemino-vascolare la cui origine potrebbe essere riconducibile al nucleo ipotalamico A11 (Charbit et al. 2010). L'effetto della ipofunzione di questo nucleo avrebbe quindi un effetto pronocicettivo predisponendo ad un'ipersensitivizzazione del SNC. A suffragare l'importanza della dopamina nella patogenesi dell'emicrania è anche il riscontro di possibili fattori genetici, in particolare varianti nei geni per il recettore dopaminergico DRD2, per il DBH, per COMT e per DAT1 sono state riscontrate negli emicranici (de Vries et al. 2009).

### 1.3 COMORBIDITÀ TRA RLS ED EMICRANIA

Sia l'emicrania che la RLS presentano numerose comorbidity sia per disturbi psichiatrici, cardiovascolari e del sonno (Yeh P et al. 2012; Cevoli et al. 2012; Sancisi et al. 2010; Giannini G et al. 2012; Innes KW et al. 2012).

Molteplici studi hanno indagato l'associazione tra emicrania e RLS evidenziando che gli emicranici presentano un maggior rischio di soffrire di RLS rispetto ai controlli sani (Tabella 2). Altri studi inoltre hanno dimostrato che cefalee primarie come TTH e CH non si associano a RLS rendendo quindi ancora più specifica questa relazione.

Nel 2003 Young et al. pubblicarono un primo lavoro in cui veniva riportata una prevalenza di RLS del 34% in pazienti con cefalea „intrattabile“, valore quindi superiore a quello atteso nella popolazione generale (Young WB et al. 2003). Nonostante il piccolo campione e la mancanza di controlli, questo studio fu il primo ad evidenziare tale associazione. Successivamente, Rhode et al., in uno studio caso-controllo condotto su 411 emicranici e 411 controlli appaiati per sesso ed età, hanno riportato una maggiore prevalenza di RLS nei primi (17,3% vs. 5,6%,  $p < 0,001$ , OR= 3,5; CI = 2,2-5,8) (Rhode et al. 2007).

D’Onofrio et al. hanno analizzato consecutivamente 200 cefalalgici afferenti a tre centri terziari delle cefalee, e 120 controlli non cefalgici (appaiati per sesso ed età), trovando una maggiore frequenza di RLS nei pazienti con cefalea (22,4% vs. 8,3%;  $p = 0,002$ ). Nel gruppo cefalea-RLS, l’emicrania era la più frequente tra le cefalee primarie (D’Onofrio et al. 2008).

In uno studio condotto da Chen et al. su 1041 cefalgici è stata evidenziata una maggiore frequenza di RLS negli emicranici ( $n = 772$ ), rispetto a coloro che soffrivano di cefalea di tipo tensivo ( $n = 218$ ) e cefalea a grappolo ( $n = 51$ ). (11,4% vs. 4,6% vs. 2,0%;  $p = 0,002$ ) (Chen et al. 2010).

Suzuki et al., in uno studio trasversale caso-controllo, hanno evidenziato una maggiore frequenza di RLS negli emicranici ( $n = 262$ ) rispetto ai controlli sani ( $n = 163$ ) con prevalenze pari a 13,7% vs. 1,8% rispettivamente. Dal loro lavoro è emerso inoltre che gli emicranici con RLS presentavano più frequentemente una ridotta qualità di sonno con maggiore utilizzo di farmaci ipnotici e ridotta qualità di vita (Suzuki et al. 2011).

In un recente lavoro, Lucchesi e colleghi hanno riportato una maggiore prevalenza di RLS in pazienti emicranici rispetto a controlli sani (22,7% vs. 7,5%;  $p < 0,0001$ ). In particolare hanno notato che soffrivano di emicrania cronica presentavano più frequentemente RLS rispetto a quelli con emicrania episodica (34,3% vs. 16,0%;  $p = 0,0006$ ) e che la presenza di RLS

correlava direttamente con una maggiore disabilità legata alla cefalea misurata attraverso scala MIDAS (Lucchesi et al. 2012). Oltre ai succitati studi, altri lavori hanno indagato l'associazione tra RLS e altri tipi di cefalee primarie non evidenziando una significativa correlazione.

Uno studio condotto da D'Onofrio et al. su 50 pazienti con cefalea a grappolo non ha evidenziato associazione con RLS (D'Onofrio et al. 2011a). Sempre lo stesso gruppo ha trovato risultati analoghi su un campione di 63 emicranici con aura (D'Onofrio et al. 2011b).

Attualmente solo due studi di popolazione si sono focalizzati su questo argomento. Il primo studio, prospettico e cross-sectional, è stato condotto da Schürks e collaboratori nel contesto del Womens' Health Study (WHS). Il campione era costituito da 31370 donne professioniste sanitarie, di età superiore a 45 anni e senza comorbidità maggiori. La presenza di emicrania è stata determinata al baseline ed al follow-up attraverso questionario autosomministrato inviato per via postale alle partecipanti contenente le seguenti domande: 1- "Ha mai avuto attacchi di emicrania?"; 2- "Nell'ultimo anno ha avuto attacchi di emicrania?". A coloro che avessero risposto positivamente alla seconda domanda è stato inviato un secondo questionario contenente informazioni più dettagliate a riguardo delle caratteristiche degli attacchi di cefalea come frequenza attacchi, presenza di aura/sintomi prodromici, unilateralità e pulsatilità del dolore, inibizione delle attività quotidiane, presenza di nausea/vomito, fotofobia, fonofobia, durata dell'attacco tra le 4 e le 72 ore e peggioramento con attività fisica. La presenza di RLS è stata determinata attraverso 3 domande basate sui criteri IRLSSG, contenute in un questionario presentato alle partecipanti al follow-up. Sulla base della domanda di screening sono state individuate 6857 donne emicraniche (21,9%). Grazie al disegno longitudinale in cui è stata prevista una valutazione sia della presenza di emicrania "attiva" (presente al follow-up) che di emicrania precedente (presente al T0), è stato possibile determinare il

rischio di avere RLS in tre gruppi differenti: 1- coloro che soffrivano di emicrania al baseline o al follow-up (“any migraine”); 2- coloro che hanno avuto emicrania di recente esordio (emicrania al solo al follow-up – “new migraine”); 3- coloro che avevano segnalato di avere emicrania solo al baseline (“previous migraine”). I risultati hanno mostrato una significativa associazione nei primi 2 gruppi e non nel terzo con OR pari a 1,22 nel gruppo “any migraine” (95% CI: 1.13-1.32;  $p < 0,0001$ ) e 1,35 in quello “new migraine” (95%CI: 1.10-1.54;  $p < 0,0001$ ).

Il secondo studio di popolazione di tipo cross-sectional è stato condotto da Winter e colleghi nel contesto del Physicians’ Health Study (PHS). In questo studio sono stati analizzati 22926 professionisti sanitari di sesso maschile, con arruolamento di soggetti diversi in due fasi differenti: la prima ha arruolato solo soggetti di età compresa tra i 40 e gli 84 anni e la seconda con età uguale o superiore a 55 anni. La presenza di emicrania è stata determinata attraverso una diagnosi auto-riportata dai partecipanti, mentre la RLS è stata determinata attraverso un questionario a 3 items basati sui criteri IRLSSG. Unendo nelle analisi i due gruppi di partecipanti delle due fasi gli autori hanno determinato che il 12,3% ( $n = 2816$ ) dei partecipanti era emicranico. Dall’analisi di regressione logistica multivariata è risultato un aumentato rischio di soffrire di RLS negli emicranici con OR pari a 1.20 (CI 95%: 1.04-1.38). Nonostante la numerosità campionaria ed il disegno longitudinale in un caso, questi studi presentano però un limiti metodologici rappresentati dalla selezione dei partecipanti in base a sesso, età adulto-anziana, professione e presenza di patologie maggiori, considerando che questi rappresentano fattori confondenti per le due patologie e dalla determinazione delle due variabili in studio attraverso questionari di screening.

Tabella 2: studi di associazione tra emicrania e RLS.

<b>Autore (anno)</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Setting</b>	<b>Campione</b>	<b>Risultati</b>
<b>Young et al. (2003)</b>	Cross-sectional	Clinico	50 emicranici	RLS 34% in emicranici
<b>Rhode et al. (2007)</b>	Caso-controllo	Clinico	411 emicranici 411 controlli	RLS 17,3% emicranici vs. 5,6% controlli (p <0,001)
<b>D'Onofrio et al. (2008)</b>	Caso-controllo	Clinico	200 cefalalgici 120 controlli	RLS 22,4% cefalalgici vs. 8,3% controlli (p <0,002)
<b>Chen et al. (2010)</b>	Cross-sectional	Clinico	1041 cefalalgici (772 emicranici)	RLS 11,4% emicranici, maggiore che in TTH e CH (p=0,002)
<b>Suzuki et al. (2011)</b>	Cross-sectional	Clinico	262 emicranici 163 controlli	RLS 13,7% emicranici vs. 1,8% controlli (p <0,0001)
<b>Lucchesi et al. (2012)</b>	Cross-sectional	Clinico	277 emicranici 200 controlli	RLS 22,7% emicranici vs. 7,5% controlli (p<0.0001)
<b>Schürks et al. (2012)</b>	Cross-sectional e di coorte longitudinale	Popolazione ( donne ≥ 45 anni)	31370	OR 1,22-1,35 (p < 0,0001)
<b>Winter et al.(2012)</b>	Cross-sectional	Popolazione (analisi combinata di soggetti differenti tra i 40-84 anni e ≥ 55 anni)	22926	OR 1,20 (p value non riportato)

I dati presenti in letteratura suggeriscono quindi una probabile associazione tra RLS ed emicrania. Diverse ipotesi sono state avanzate al fine di spiegare questo legame (Cannon et al. 2011):

- a. *Disfunzione dopaminergica e del ferro*: come precedentemente indicato, il sistema dopaminergico è stato implicato sia nella patogenesi di entrambe le patologie. È quindi plausibile che una disfunzione di questo sistema possa esprimersi fenotipicamente sia come attacco emicranico che come RLS. In particolare, come supporto a questa ipotesi, uno studio condotto da Cologno et al. ha evidenziato che i sintomi premonitori dopaminergici sono più frequenti negli emicranici con associata RLS rispetto agli emicranici senza RLS (Cologno D et al. 2008). Anche alterazioni dell'omeostasi del ferro cerebrale, riscontrate in entrambe le patologie, potrebbero essere la base di questa comorbidità. Infatti diversi studi hanno mostrato una implicazione del ferro nella genesi della RLS (Connor JR et al. 2011) e un recente lavoro ha supposto che la deposizione di ferro a livello cerebrale possa essere coinvolta nella patogenesi dell'attacco emicranico (Kruit MC et al. 2010).
- b. *Linkage genetico*: considerando che sia la RLS che l'emicrania sono patologie in cui la familiarità gioca un ruolo importante, è plausibile che alla base di questa associazione possa essere presente una predisposizione genetica. Questa ipotesi è supportata dal riscontro di linkage sul cromosoma 14 in una famiglia con RLS ed una con emicrania (Bonati MT et al. 2003; Soragna D et al. 2003) e dalla descrizione di una famiglia con entrambe le patologie (Larner AJ 2007).
- c. *Disturbi del sonno*: è noto che la privazione di sonno rappresenta uno dei principali fattori trigger per l'attacco emicranico. Il disturbo del sonno causato dalla RLS

potrebbe quindi, in un individuo predisposto, essere fattore scatenante i sintomi di emicrania.

#### 1.4 PRINCIPAL COMPONENTS ANALYSIS APPLICATA ALLO STUDIO DELLE CEFALIE PRIMARIE

L'emicrania e le altre cefalee primarie rappresentano disturbi clinicamente molto eterogenei, in cui i diversi sintomi e segni possono variabilmente associarsi.

Nella pratica clinica spesso i sintomi riferiti da un paziente non riescono ad essere inquadrati in un'unica diagnosi oppure non sono sufficienti a definire completamente un particolare tipo di cefalea primaria. Inoltre alcuni soggetti presentano caratteristiche tipiche per una forma di cefalea associate a sintomi specifici di altre (ad es. presenza di fenomeni vegetativi locali o dolore bilaterale negli emicranici).

Ciò è testimoniato dal fatto che le diverse caratteristiche delle cefalee primarie, seppur con frequenza differente, possono essere riscontrate anche in altre forme dei cefalea (Young WB et al. 2001). È possibile quindi che questi limiti nella descrizione della effettiva realtà biologica rendano conto della non univocità degli studi epidemiologici e genetici in questo ambito. Metodi alternativi di classificazione delle cefalee sono quindi stati proposti al fine di spiegare questa variabilità poiché l'ICHD-II non sempre è esaustiva (Young WB et al. 2001).

Nell'ambito di disturbi così eterogenei da un punto di vista fenotipico come le cefalee primarie, si è tentato un approccio tramite metodi statistici in grado di rendere conto il più possibile della reale variabilità biologica del disturbo. I metodi principalmente utilizzati sono rappresentati dalla Cluster Analysis (CA), Latent Class Analysis (LCA) e Principal Components Analysis (PCA). Questi metodi matematici, anche se con presupposti, tecniche e

risultati differenti, permettono di “raggruppare” le diverse osservazioni in maniera non artificialmente predisposta dall’osservatore (come ad esempio attraverso classificazioni) ma mediante un approccio più “naturalistico” legato alla effettiva distribuzione delle diverse variabili in ogni singola osservazione (“tratti” o “fenotipi intermedi” o “endofenotipi”). Già un anno dopo la stesura della prima classificazione IHS delle cefalee (Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988) venne pubblicato un lavoro su 616 cefalalgici in cui la CA fu utilizzata al fine di validare i criteri diagnostici IHS. Da questa analisi emersero due cluster distinti: il primo caratterizzato da dolore unilaterale, pulsante, peggiorato dall’attività fisica ed associato a foto e fonofobia; il secondo caratterizzato da dolore bilaterale gravativo, di lieve-moderata entità senza nausea e vomito. Gli autori conclusero quindi che i risultati della CA indicavano che i due cluster erano in linea con la distinzione tra emicrania e TTH e che quindi supportavano la classificazione IHS (Bruehl S et al. 1999). Successivamente queste metodiche sono state anche utilizzate allo scopo di trovare varianti genetiche coinvolte nella genesi dell’emicrania con risultati incoraggianti (Dale R et al. 2005; Lea RA et al. 2005; Anttila V et al. 2006) a tal punto da essere suggerite come metodo alternativo di “riclassificazione” dei fenotipi di cefalea a fini di studi genetici (Wessman M et al. 2007). Inoltre alcuni studi hanno analizzato anche la possibilità che alcune entità nosologiche sancite dalla classificazione IHS non siano in realtà distinte ma rappresentino un continuum all’interno della medesima patologia, come ad esempio emicrania con e senza aura (Nyholt DR et al. 2004; Ligthart L et al. 2006).

La PCA è un metodo matematico basato su una trasformazione ortogonale attraverso matrici algebriche che permette di generare “componenti riassuntive” della variabilità tra individui facenti parte di un campione partendo da un gruppo di variabili osservate tramite modelli di regressione. Attraverso la PCA si ottengono diverse componenti in numero uguale o inferiore

alle variabili considerate, in cui ogni singola variabile ha un peso differente (detto *load*) nel determinare la componente stessa. Ogni componente invece è caratterizzata da una *varianza*, ovvero la distanza che ogni singola variabile ha dalla media, ed un *eigenvalue*. La prima componente per definizione possiede la maggior varianza per cui rende ragione della maggior parte della variabilità delle osservazioni mentre le componenti seguenti hanno valori sempre inferiori. La somma delle varianze delle singole componenti (valore cumulativo) è pari a 1. Il valore di *eigenvalue* superiore a 1 significa che la componente “spiega” la variabilità tra osservazioni meglio che una singola variabile.

Nell’ambito clinico essa permette di differenziare i diversi individui sulla base dei sintomi ed è stata utilizzata in diversi ambiti medici di ricerca, come ad esempio la depressione (van Loo et al. 2012).

In particolare, Schürks et al. hanno recentemente applicato questa metodica su un numeroso campione di donne cefalalgiche (n = 9427) facenti parte del WHS. Le caratteristiche e la selezione del campione e delle variabili sono analoghe a quelle precedentemente descritte per questo studio. Gli autori hanno evidenziato tre componenti principali rappresentate da variabili che complessivamente sono state denominate “CNS sensitization”, “attack-frequency/pain location” and “aura/visual phenomena” (Schürks M et al. 2011).

## **2.OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **1. OBIETTIVO PRIMARIO**

- a. Valutare, nella popolazione adulta della Val Venosta, l'associazione tra RLS ed emicrania diagnosticata attraverso classificazione IHS (ICHD-II).

### **2. OBIETTIVI SECONDARI**

- a. Valutare l'associazione tra RLS, cefalea e TTH
- b. Valutare associazione tra RLS e differenti tipi di cefalee primarie fenotipizzate attraverso Principal Components Analysis (PCA).

### 3. MATERIALI E METODI

Questa indagine rappresenta una analisi trasversale nel contesto di una fase preliminare di uno studio sulla popolazione adulta ( $\geq 18$  anni) in corso in Val Venosta, una valle bilingue (italiano-tedesco) in Alto Adige (BZ), il cui obiettivo principale è quello di valutare l'effetto dell'associazione tra fattori genetici ed ambientali su patologie neurologiche, cardiovascolari e metaboliche. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale. Tutta la popolazione eligibile è stata invitata ad aderire e tutti i partecipanti hanno sottoscritto consenso informato. L'analisi in studio si riferisce ai primi 1567 partecipanti arruolati da agosto 2011 ad ottobre 2012, con una partecipazione del 35%. L'arruolamento dei soggetti è condotto attraverso sia campagne di comunicazione nella popolazione generale che con i medici di medicina generale al fine di arruolare il numero maggiore di individui. Il protocollo di studio prevede una parte in cui i soggetti vengono sottoposti a prelievi ematochimici (sia per analisi biochimiche che molecolari), prelievo urine, registrazione algometrica, ECG, ed una parte di raccolta anamnestica attraverso questionari incentrati sia sulle abitudini di vita che sullo stato di salute, tra cui l'ambito neurologico.

Valutazione della cefalea: la presenza e le caratteristiche della cefalea sono state determinate attraverso un questionario computerizzato somministrato da una study-nurse. Per distinguere tra cefalagici e non cefalalgici, i partecipanti hanno risposto alla domanda di screening: "ha sofferto di mal di testa negli ultimi 12 mesi?". In caso di risposta positiva, i soggetti sono stati invitati a rispondere ad ulteriori domande riguardanti:

- frequenza e durata degli attacchi di cefalea;
- qualità, severità e localizzazione del dolore;

- presenza di sintomi associati (aura visiva, sensitiva, afasica, motoria, nausea e/o vomito, foto-fono-osmofobia, sintomi vegetativi locali, effetto dell'attività fisica sul dolore e impatto sulle attività quotidiane).

La frequenza della cefalea è stata determinata in giorni di cefalea/mese. La diagnosi di emicrania e di TTH è stata posta sulla base dei criteri ICHD-II per emicrania senz'aura, emicrania con aura, TTH. A causa di insufficienti informazioni contenute nei questionari, non è stato possibile determinare la presenza di cefalea a grappolo.

Valutazione della RLS: la presenza di RLS è stata determinata attraverso un questionario autosomministrato composto dalla traduzione dei 4 criteri essenziali IRLSSG (Tabella 1). Sono stati considerati come positivi i partecipanti che avessero risposto affermativamente alle seguenti domande in riferimento all'ultimo mese:

- 1- “accusa un bisogno irresistibile di muovere le gambe o le braccia oppure formicolio, dolore, o sensazione di “stiramento” o “di spilli”?”;
- 2- “i disagi iniziano o peggiorano quando lei è a riposo (sdraiato, seduto) o quando non si muove?”;
- 3- “i disagi si alleviano in parte o completamente grazie al movimento (p.es. correre o stretching)?”;
- 4- “Rispetto a durante il giorno i disagi aumentano di sera o di notte (cioè sono più forti di sera che di giorno o si presentano solo di sera o di notte)?”.

Valutazione delle co-variate: la presenza di depressione è stata valutata attraverso la Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D) (Radloff LS 1977) considerando punteggi  $\geq 23$  come patologici e suggestivi di depressione maggiore (Ruiz-Grosso P et al.

2012). La qualità del sonno è stata determinata attraverso la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse DJ et al. 1989) considerando come “sonno di cattiva qualità” punteggi totali > 5. La presenza di ansia è stata determinata attraverso STAI trait scale (Spielberger CD 1970). CES-D, PSQI e STAI sono state autosomministrate. Abbiamo inoltre considerato le possibili cause di RLS secondaria valutando la presenza di ipoferritinemia (ferritina < 20 ng/ml) e di insufficienza renale moderata-severa (creatinina > 2 mg/dl) attraverso gli esami ematochimici effettuati al momento dell'arruolamento. La presenza di diabete mellito e di stato di gravidanza sono state determinate attraverso domande specifiche espresse nei questionari anamnestici a cui vengono sottoposti tutti i partecipanti allo studio.

Analisi statistica: abbiamo comparato le caratteristiche cliniche e demografiche basali con t-test per variabili continue e test  $\chi^2$  per variabili categoriali. Abbiamo eseguito analisi esplorative per determinare la associazione tra RLS e sottotipi di emicrania (con e senza aura). L'OR di associazione tra MwA e RLS è risultato 2.48 (95% CI: 1.12-5.53; p = 0.026) e quello tra MwoA e RLS 1.35 (95% CI: 0.72-2.53; p = 0.354). L'esecuzione di un post-hoc Wald test di comparazione tra questi coefficienti non ha però determinato una loro equivalenza (p = 0.22), per cui abbiamo considerato MwA ed MwoA insieme nel modello finale di analisi. Le analisi finali sono state condotte attraverso modello di regressione logistica ponendo RLS come variabile dipendente ed emicrania come variabile indipendente ed aggiustando per età, sesso, presenza di depressione maggiore, punteggio alla scala STAI (variabile continua) e qualità del sonno. Questo modello è stato anche eseguito tra RLS e TTH considerando le medesime co-variate.

Analisi attraverso PCA è stata eseguita utilizzando le seguenti variabili: dolore unilaterale, qualità pulsante del dolore, qualità gravativa del dolore, limitazione delle attività quotidiane, peggioramento del dolore con lo sforzo fisico, nausea/vomito/osmofobia, foto/fonofobia, aura visiva, sintomi/segni vegetativi locali. Alcune delle variabili sopraelencate sono state considerate insieme a causa del comune significato clinico-fisiopatologico o perché hanno mostrato un medesimo andamento nelle analisi statistiche preliminari. Nelle analisi finali sono state considerate solo le componenti con eigenvalue > 1 ed, all'interno delle componenti, abbiamo considerato come maggiormente rappresentative le variabili con load > 0.3 oppure < - 0.3. L'associazione è stata espressa in OR e intervallo di confidenza (CI) al 95%. La significatività statistica è stata posta per valori di  $p < 0.05$ . Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il programma STATA® versione 12.0.

## **4.RISULTATI**

### **4.1 CARATTERISTICHE CLINICO-DEMOGRAFICHE DEL CAMPIONE**

Dei 1567 partecipanti considerati nell'analisi finale, 159 (10.2%) soffrivano di RLS, 63 maschi (9.4%) e 96 femmine (10.8%) (Tabella 3). L'emicrania era presente in 133 partecipanti (8.5%): 21 maschi (3.1%) e 112 femmine (12.6%). L'analisi dei sottotipi di emicrania ha evidenziato la presenza di 38 M<sub>w</sub>A (28.6%) e 95 M<sub>w</sub>oA (71.4%). TTH é stata diagnosticata in 355 partecipanti (22.7%), di cui 148 maschi (22%) e 207 femmine (23.2%).

Tabella 3: caratteristiche cliniche del campione

		<b>Totale</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Etá</b>
		n (%)	n (%)	n (%)	media (range)
<b>Campione</b>		1567	673 (43%)	892 (57%)	46.5 (18.0-90.2)
<b>RLS</b>		<b>159 (10.2%)</b>	63 (9.4%)	96 (10.8%)	55.4 (19.1-83.4)
<b>Cefalea</b>		784 (50.2%)	277 (35.3%)	507 (64.7%)	41.7 (18.1-83.2)
<b>Emicrania</b>		<b>133 (8.5%)</b>	21 (3.1%)	112 (12.6%)	43.3 (18.5-68.0)
	<i>Con aura</i>	38 (28.6%)	7 (18.4%)	31 (81.6%)	46.1 (20.5-68.0)
	<i>Senza aura</i>	95 (71.4%)	14 (14.7%)	81 (85.3%)	42.1 (18.5-67.9)
<b>Cefalea tensiva</b>		<b>355 (22.7%)</b>	148 (22.0%)	207 (23.2%)	40.3 (18.1-78.5)

I partecipanti con RLS erano più vecchi (età media  $\pm$  SD:  $55.4 \pm 13.31$  anni vs.  $45.5 \pm 16.13$  anni;  $p < 0.001$ ), mostravano una maggior prevalenza di depressione maggiore (6.45% vs. 2.85%;  $p = 0.015$ ) e una peggiore qualità del sonno (47.13% vs. 23.44;  $p < 0.001$ ) rispetto ai controlli (Tabella 4). Gli emicranici invece erano significativamente più giovani ( $43.27 \pm 12.55$  anni vs.  $46.78 \pm 16.41$  anni;  $p = 0.016$ ) e presentavano simile prevalenza di depressione maggiore (5.60% vs. 3.02%;  $p = 0.119$ ) e scarsa qualità del sonno (30.00% vs. 25.48%;  $p = 0.260$ ) rispetto ai non emicranici (Tabella 4).

Il nostro campione RLS ha mostrato la seguente distribuzione di severità analizzata mediante scala IRLS. Dei 159 soggetti con RLS, 154 hanno completato il questionario sulla severità da cui è emerso:

- RLS lieve (score 0-10): 31 soggetti (20,1%);
- RLS moderata (score 11-20): 87 soggetti (56,5%);
- RLS severa (score 21-30): 32 soggetti (20,8%);
- RLS molto severa (score 31-40): 4 soggetti (2,6%).

Inoltre la frequenza dei sintomi determinata su 157 soggetti con RLS è risultata:

- $\leq 1$  giorno/settimana: 43 (27,2%);
- 2-3 giorni/settimana: 68 (43,0%);
- 4-5 giorni/settimana: 23 (14,6%);
- 6-7 giorni/settimana: 23 (14,6%).

Tabella 4: caratteristiche cliniche e demografiche del campione con RLS

	<b>RLS +</b> n= 159 (10.15%)	<b>RLS -</b> N = 1408 (89.85%)	<b>p value</b>
Sesso femminile (%)	96 (10.76)	796 (89.24)	p = 0.36
Età (media ± SD)	55.39 ± 13.31	45.47 ± 16.13	<b>p &lt; 0.001</b>
Cefalea (%)	86 (54.43)	698 (49.75)	p = 0.27
Emicrania (%)	20 (12.58)	113 (8.03)	<b>p = 0.05</b>
TTH (%)	31 (19.5)	324 (23.01)	p = 0.32
Depressione (%)	10 (6.54)	37 (2.85)	<b>p = 0.015</b>
Ansia (media ± SD)	45.83 ± 0.41	45.65 ± 0.12	p = 0.63
Scarsa qualità del sonno (%)	74 (47.13)	322 (23.44)	<b>p &lt; 0.001</b>

#### 4.2 ANALISI DI ASSOCIAZIONE TRA RLS E CEFALEA

L'analisi di regressione logistica ha mostrato una significativa associazione tra emicrania e RLS con un OR di 2.03 (95% CI = 1.19-3.45; p= 0.009) dopo aggiustamento per sesso ed età (Tabella 5). Questa associazione rimane significativa anche dopo aggiustamento per qualità del sonno, ansia e depressione maggiore (OR = 1.79; CI = 1.00-3.19; p = 0.049). Nel nostro campione non è emersa un'associazione tra TTH e RLS, anche dopo aggiustamento per età, sesso, depressione, ansia e qualità del sonno (OR = 1.04; CI = 0.66-1.63; p = 0.873). Tra gli emicranici, la presenza di RLS non è risultata essere associata alla frequenza di attacchi (OR = 1.40; CI = 0.86- 2.31; p = 0.179). Tra i 159 partecipanti con RLS, abbiamo trovato 6 soggetti con diabete, 13 con insufficienza renale moderata-severa, 15 con bassi livelli di ferritina ed una donna in stato di gravidanza. Considerando solo i partecipanti senza queste possibili cause secondarie di RLS (n = 124), l'associazione con l'emicrania, aggiustata per età, sesso, qualità del sonno, depressione ed ansia, è rimasta significativa (OR = 1.94; CI = 1.01-3.72; p = 0.045).

Tabella 5: modelli di regressione logistica multivariata sull'associazione tra RLS ed emicrania

		Non aggiustato		Modello 1		Modello 2		Modello 3	
	n (%)	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
<b>Emicrania</b>	20 (15.04)	1.65 (0.99-2.74)	0.053	<b>2.03</b> <b>(1.19-3.45)</b>	<b>0.009</b>	<b>1.78</b> <b>(1.00-3.16)</b>	<b>0.049</b>	<b>1.79</b> <b>(1.00-3.19)</b>	<b>0.049</b>
<b>Non emicrania</b>	139 (9.69)	1		1		1		1	

Legenda: **modello 1**: aggiustamento per sesso ed età; **modello 2**: aggiustamento per sesso, età, depressione ed ansia; **modello 3**: aggiustamento per sesso, età, depressione, ansia e qualità del sonno.

#### 4.3 PRINCIPAL COMPONENTS ANALYSIS

Dalla PCA eseguita su 599 osservazioni, sono risultate 9 componenti principali di cui solo 3 con eigenvalue > 1 tali da spiegare il 68% circa della variabilità (vedi tabella 4).

Tabella 4: componenti emerse dalla PCA (n = 599)

<b>Componente</b>	<b>Eigenvalue</b>	<b>Cumulative</b>
<b>Componente 1</b>	3.438	0.382
<b>Componente 2</b>	1.592	0.559
<b>Componente 3</b>	1.093	0.680
Componente 4	0.859	0.776
Componente 5	0.665	0.850
Componente 6	0.451	0.900
Componente 7	0.375	0.942
Componente 8	0.290	0.974
Componente 9	0.237	1.000

Sulla base dei loads, sono state identificate le variabili più esplicative per ogni singola componente (Tabella 5):

- *Componente 1*: limitazione delle attività quotidiane, peggioramento con attività fisica, nausea/vomito/osmofobia, foto/fonofobia, aura visiva;
- *Componente 2*: dolore oppressivo, dolore pulsante (in senso negativo);
- *Componente 3*: dolore unilaterale, peggioramento con attività fisica (in senso negativo), fenomeni vegetativi locali.

Tabella 5: loads delle variabili nelle componenti principali

Variable	Comp 1	Comp 2	Comp 3
<b>Dolore unilaterale</b>	0.2203	-0.0389	<b>0.3533</b>
<b>Dolore pulsante</b>	0.2732	<b>-0.5804</b>	0.1903
<b>Dolore oppressivo</b>	0.0056	<b>0.7188</b>	-0.1174
<b>Limitazione attività quotidiane</b>	<b>0.4393</b>	0.0588	-0.1923
<b>Peggioramento con attività fisica</b>	<b>0.3155</b>	-0.2213	<b>-0.6043</b>
<b>Nausea/vomito/osmofobia</b>	<b>0.4243</b>	0.1307	-0.0586
<b>Foto/fonofobia</b>	<b>0.4564</b>	0.0852	-0.1054
<b>Aura visiva</b>	<b>0.3493</b>	0.2360	0.1413
<b>Fenomeni vegetativi locali</b>	0.2720	0.1114	<b>0.6233</b>

La *componente 1* è rappresentata da sintomi caratteristici dell'emicrania che riflettono una sensitivizzazione del sistema nervoso centrale (SNC). La *componente 2* invece è prevalentemente determinata dalla qualità del dolore, mentre la *componente 3* da sintomi e segni peculiari delle cefalee autonomico trigeminali (TACs dall'acronimo inglese di Trigeminal Autonomic Cephalalgias), come ad esempio la cefalea a grappolo.

Al fine di confrontare i risultati della PCA con la classificazione ICHD-II, è stata eseguita una regressione logistica con l'emicrania come variabile dipendente e le diverse componenti come variabili indipendenti. Lo score della componente 1, su 782 osservazioni, ha mostrato una correlazione significativa con l'emicrania con OR 8.91 (CI = 6.08-13.06;  $p < 0.001$ ). La componente 2 non ha mostrato associazione significativa (  $n = 782$ ; OR = 0.98; CI = 0.69-1.40;  $p = 0.914$ ) mentre la componente 3 ha presentato una significativa associazione inversa

(n = 782; OR = 0 .46; CI = 0.29 - 0.72; p = 0.001) con la presenza di emicrania. Successivamente abbiamo analizzato attraverso regressione logistica semplice la relazione tra la presenza di RLS e gli score delle tre componenti principali osservando che la componente 1 è l'unica a presentare una significativa associazione (OR = 1.44; CI = 1.06 – 1.96; p = 0.021).

## 5. DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato la presenza di una significativa associazione tra RLS ed emicrania, anche dopo correzione per noti fattori confondenti come età, sesso, qualità del sonno, ansia e depressione. Nella nostra analisi la presenza di aura e la frequenza degli attacchi di emicrania non hanno alterato questa relazione. Anche dopo avere eliminato le possibili RLS secondarie a diabete mellito, insufficienza renale moderata-severa, ipoferritinemia, gravidanza, l'associazione è rimasta significativa.

I nostri risultati hanno confermato quelli ottenuti da Schürks et al. (Schürks M et al. 2012) e Winter et al. ( Winter AC et al. 2013) in altri due studi di popolazione, il Women's Health Study ed il Physicians' Health Study rispettivamente.

È da notare inoltre che la RLS non è risultata correlata alla presenza di cefalea "per se" o a TTH, ma unicamente all'emicrania, aumentando quindi la specificità di questa associazione.

La possibile spiegazione di questi risultati potrebbe risiedere in un comune substrato patogenetico. Come precedentemente esposto, una disfunzione del sistema dopaminergico o del metabolismo del ferro a livello del SNC potrebbe sottendere entrambi le patologie. In particolare è possibile ipotizzare che alla base di questi disturbi vi sia un'alterazione del controllo dopaminergico inibitorio sulla nocicezione mediata dal TCC e sulle afferenze sensorimotorie periferiche, probabilmente a livello di un generatore comune. In questo senso la disfunzione del nucleo A11 potrebbe rappresentare una caratteristica comune a RLS ed emicrania, anche se la loro patogenesi è sicuramente più complessa coinvolgendo ulteriori neurotrasmettitori e strutture cerebrali.

Inoltre, benché i geni coinvolti nella genesi della RLS e dell'emicrania non siano ancora stati chiariti, è ipotizzabile l'esistenza di una comune base genetica.

Dall'analisi condotta attraverso PCA è emerso innanzitutto che la prima componente, caratterizzata da sintomi di "sensitivizzazione del SNC" quali nausea/vomito/osmofobia, fotofobia, aura visiva, correla altamente con la diagnosi di emicrania effettuata attraverso i criteri IHS, mentre le restanti componenti in cui predominano la qualità del dolore ed i sintomi vegetativi locali non sono connesse significativamente. Questo dato corrobora l'ipotesi secondo cui proprio questi sintomi di iperattivazione del SNC siano altamente specifici per l'emicrania e che quindi permettano di distinguerla dalle altre forme di cefalea primaria.

Questo dato è in linea con la teoria modulare dell'emicrania postulata da Young. Secondo questa teoria, ogni sintomo della "sindrome emicranica" avrebbe una base neurologica caratterizzata dalla attivazione/inibizione di alcuni circuiti cerebrali (moduli), che potrebbero esprimersi in tempi ed in associazioni differenti all'interno dello stesso attacco o in attacchi diversi (Young WB et al. 2001). Questa ipotesi suggerisce quindi di caratterizzare i pazienti sulla base dei diversi sintomi e non sulla base della diagnosi, al fine di poter meglio considerare la eterogeneità biologica tra individui. La classificazione IHS rappresenterebbe quindi un tentativo di sintesi statistica di questa associazione tra sintomi (o moduli) (Young WB et al. 2001). Partendo da questo presupposto, il fatto che la componente 1 correli significativamente con la presenza di RLS, come dimostrato dal modello di regressione logistica, potrebbe significare che i soggetti in cui esista questa predisposizione ad una ipereccitabilità del SNC, l'emicrania e la RLS possano coesistere. L'espressione quindi dei sintomi di entrambe le patologie potrebbe essere sottesa da una comune "disinibizione" del sistema di controllo della nocicezione/processazione delle afferenze sensitive e della eccitabilità corticale.

Ad oggi, questo è il primo studio incentrato sulla associazione tra emicrania e RLS condotto in una popolazione adulta non selezionata. Inoltre la cefalea è stata indagata attraverso una intervista personale computer-assisted basata sui criteri attuali ICHD-II e non sulla base di una diagnosi auto riportata.

Molteplici sono anche i limiti di questo studio. Innanzitutto il disegno di studio trasversale non ha permesso di stimare la causalità del rapporto tra emicrania e RLS. Inoltre la diagnosi di RLS è stata eseguita attraverso i criteri IRLSSG che non permettono di distinguerla dai suoi mimics<sup>35</sup> e quindi la nostra prevalenza di RLS potrebbe essere sovrastimata. Anche la prevalenza dell'emicrania nel nostro campione è risultata inferiore al previsto, in particolare negli uomini: questo risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che nel nostro campione la fascia di età giovane-adulta nel sesso maschile è meno rappresentata. In fine non è ancora stata considerata la genealogia del nostro campione che, considerando l'area geografica particolarmente ristretta da cui provengono i partecipanti e trattandosi di due patologie con elevata aggregazione familiare, dovrà sicuramente essere considerata, anche nell'ottica di ulteriori analisi di tipo genetico.

Analisi future longitudinali saranno necessarie per poter determinare la relazione temporale tra la comparsa di RLS ed emicrania al fine di poter verificare una relazione causale oppure una relazione bidirezionale suggestiva di comorbidità.

In conclusione, le attuali evidenze mostrano una significativa associazione tra emicrania e RLS che potrebbe testimoniare la presenza di un substrato patogenetico comune. La possibilità che alcuni neurotrasmettitori (dopamina) e circuiti cerebrali (efferenze dopaminergiche provenienti dal nucleo ipotalamico A11) producano una alterata regolazione della nocicezione e della sensitivizzazione del SNC potrebbe aprire nuove prospettive sulla

patogenesi di RLS ed emicrania con importanti risvolti sulla gestione clinica di questi disturbi.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Akerman S & Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1308-1314.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2): 101-119.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL, 2005.
- Anttila V, Kallela M, Oswell G, Kaunisto MA, Nyholt DR, Hamalainen E, Havanka H, Ilmavirta M, Terwilliger J, Sobel E, Peltonen L, Kaprio J, Farkkila M, Wessman M, Palotie A. Trait components provide tools to dissect the genetic susceptibility of migraine. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1) :85-99.
- Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126(6):1485-1492.
- Bruehl S, Lofland KR, Semenchuk EM, Rokicki LA, Penzien DB. Use of cluster analysis to validate IHS diagnostic criteria for migraine and tension-type headache. *Headache* 1999; 39 (3): 181-189.
- Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 1997; 41(5): 639-645.

- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
- Cannon PR & Lerner AJ. Migraine and restless legs syndrome: is there an association? *J Headache Pain* 2011; 12(4): 405-409.
- Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Cortelli P. Migraine and sleep disorders. *Neurol Sci* 2012; 33 (S1): S43-S46.
- Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010; 23(3): 275-281.
- Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(5): 524-528.
- Cochen De Cock V, Dauvilliers Y. [Restless legs syndrome: a genetic disease?]. *Presse Med.* 2010 May; 39: 579-586.
- Cologno D, Cicarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of dopaminergic premonitory symptoms in migraine patients with restless legs syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci* 2008; 29(S1): S166-S168.
- Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134: 959-968.
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* 2003; 61(3): 304-309.
- Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain.* 2011; 134( 4): 959-968.

- D'Onofrio F, Bussone G, Cologno D et al. Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci* 2008; 29(S1): S169-S172.
- D'Onofrio F, Cologno D, Petretta V et al. Restless legs syndrome is not associated with migraine with aura: a clinical-study. *Neurol Sci* 2011; 32 (S1): S153-S156.
- D'Andrea G, Granella F, Perini F, Farruggio A, Leone M, Bussone G. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache. *Headache* 2006; 46(4): 585-591.
- Dhawan V, Ali M, Chaudhuri HR. Genetic aspects of restless legs syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 626-629.
- Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schröder M, Geisler P, Hajak G, Eisensehr I, Sander D, May A. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005; 24(4): 1242-1247.
- Florindo D, Daniela C, Giulio C et al. Cluster headache patients are not affected by restless legs syndrome: an observational study. *Clin Neurol Neurosurgery* 2011; 113(4): 308-310.
- Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 2012; 19(11):1385-1396.

- Giannini G, Cevoli S, Sambati L, Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity. *Neurol Sci* 2012; 33 (S1): S37-S41.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 1-96.
- Headache classification subcommittee of the international headache society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24(S1): S1-S160.
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions (“mimics”). *Sleep Med* 2009; 10(9): 976-981.
- Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, Riemann D, Voderholzer U, Feige B, van Elst LT. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007; 9(1): 22-26.
- Innes KE, Terry KS, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med* 2011; 12(7): 623-634.
- Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2012; 16(4): 309-339.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30(2): 129-136.

- Lerner AJ. Migraine with aura and restless legs syndrome. *J Headache Pain* 2007; 8(2): 141-142.
- Lea RA, Nyholt DR, Curtain RP, Ovcacic M, Sciascia R, Bellis C, Macmillan J, Quinlan S, Gibson RA, McCarthy LC, Riley JH, Smithies YJ, Kinrade S, Griffiths LR. A genome-wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. *Neurogenetics* 2005; 6(2): 67-72.
- Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR. Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities: further evidence from a large Dutch population study. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9(1): 54-63.
- Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, Siciliano G, Murri L, Gori S. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Funct Neurol* 2012; 27(2): 91-94.
- Martinelli P, Coccagna G, Lugaresi E. Nocturnal myoclonus, restless legs syndrome, and abnormal electrophysiological findings. *Ann Neurol*. 1987; 21(5): 515.
- Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG. Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 2004; 26(3): 231-44.
- Nyholt DR, Morley KI, Ferreira MA, Medland SE, Boomsma DI, Heath AC, Merikangas KR, Montgomery GW, Martin NG. Genomewide significant linkage to migrainous headache on chromosome 5q21. *Am J Hum Genet* 2005; 77(3): 500-512.
- Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007a; 22(10): 1451-1456.

- Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome . *Mov Disord* 2007b; 22(18): S431-S439.
- Radloff LS. The CES-D: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1 (3):385-401.
- Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome – a case-control study. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1255-1260.
- Ruiz-Grosso P, Loret de Mola C, Vega-Dienstmaier JM. Validation of the Spanish center for epidemiological studies depression and Zung self-rating depression scale: a comparative validation study. *PLoS One* 2012; 7(10): e45413.
- Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010; 50: 1464-1472.
- Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, Ripke S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Högl B, Frauscher B, Gschliesser V, Poewe W, Peglau I, Vodicka P, Vávrová J, Sonka K, Nevsimalova S, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T, Winkelmann J. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet.* 2008; 40(8): 946-948.
- Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine features, associated symptoms and triggers: a principal component analysis in the Women's Health Study. *Cephalalgia.* 2011; 31(7): 861-869.

- Schürks M, Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalagia* 2012; 32(5): 382-389.
- Shukla R, Khanna VK, Vinod P, Sankhwar ML, Yadav RS. Platelet dopamine D2 receptor binding in patients with migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(5): 532-538.
- Soragna D, Vettori A, Carraro G et al. A locus for migraine without aura maps on chromosome 14q21.2-q22.3. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 161-167.
- Spielberger CD, Gorsuch RL & Lushene RE. (1970). *The State-Trait Anxiety Inventory manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stovner LJ and Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11(4): 289-299.
- Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M et al. Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011; 258(11): 2026-2035.
- Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4: 465-475.
- Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve*. 1996; 19(2): 155-162.
- van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med*. 2012; 10:156
- Weissbach A, Siegesmund K, Brüggemann N, Schmidt A, Kasten M, Pichler I, Muhle H, Lohmann E, Lohnau T, Schwinger E, Hagenah J, Stephani U, Pramstaller PP, Klein C, Lohmann K. Exome sequencing in a family with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2012; 27(13) :1686-9.
- Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007; 6(6): 521-532.

- Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8(3): 211-216.
- Winter AC, Schürks M, Berger K, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. Migraine and restless-legs syndrome in men. *Cephalalgia* 2013; 33(2): 130-135.
- Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath* 2012; 16(4): 987-1007.
- Young WB, Peres MFP and Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia* 2001; 21: 842-849.
- Young WB, Piovesan E, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr* 2003; 8(6): 450-456.