

UNIVERSITÀ DI PISA
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE
IN NEUROFISIOPATOLOGIA



TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**PROFILO CLINICO E RISCHIO DI CRONICIZZAZIONE
DELL'EMICRANIA: IL RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE
CON LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO.**

Relatore:
Prof. Gabriele Siciliano

Candidato:
Dott.ssa Cinzia Lucchesi

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

INDICE

1. RIASSUNTO.....	3
2. INTRODUZIONE: EMICRANIA E SONNO.....	5
3. ASSOCIAZIONE TRA EMICRANIA E SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO: EVIDENZE CLINICHE.....	8
4. POSSIBILI BASI BIOLOGICHE DELL'ASSOCIAZIONE TRA EMICRANIA E SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO: IL RUOLO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO.....	13
5. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	21
6. MATERIALI E METODI.....	22
7. RISULTATI.....	26
8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	32
9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	38

1. RIASSUNTO

La relazione tra emicrania e sonno fisiologico è certamente complessa e pluridirezionale; da un lato gli attacchi emicranici possono, infatti, presentare emergenza preferenziale durante il sonno notturno, dall'altro ben noto è il ruolo del sonno nell'interruzione dell'episodio emicranico. Alcuni studi hanno, inoltre, documentato l'esistenza di un'associazione tra emicrania e disturbi del sonno, suggerendo, addirittura, un loro possibile contributo nel processo di trasformazione dell'emicrania da episodica a cronica.

Recenti indagini hanno supportato l'esistenza di un'associazione tra emicrania e sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS), tuttavia, le possibili implicazioni sulla presentazione clinica e sul rischio di cronicizzazione dell'emicrania non sono state tuttora definite.

L'obiettivo di questo studio è stato verificare l'esistenza di un'associazione tra emicrania e RLS e valutarne le possibili implicazioni sul profilo clinico dell'emicrania, esaminando in particolare descrittori di malattia quali: stima di frequenza, severità e disabilità conseguente agli episodi, pattern cronobiologico degli attacchi ed infine presenza di sintomi premonitori dopaminergici.

Sono stati arruolati presso il Centro Cefalee della Clinica Neurologica dell'Università di Pisa 180 pazienti consecutivi (142 femmine e 38 maschi), di età compresa tra 19 e 77 anni, rispondenti ai criteri diagnostici per emicrania senza e con aura (IHS, 2004).

Il campione è risultato costituito da 165 pazienti con emicrania senz'aura, 10 con diagnosi di emicrania senza e con aura e 5 pazienti affetti esclusivamente da emicrania con aura. 48 pazienti rispondevano ai criteri per emicrania cronica (frequenza maggiore di 15 giorni/mese negli ultimi 3 mesi), mentre i restanti 132 pazienti presentavano emicrania episodica. I pazienti sono stati, infine, suddivisi in base al pattern di emergenza temporale preferenziale in 3 gruppi: "sottotipo notturno" (>75% degli episodi ad esordio notturno e/o al risveglio, n=47), "sottotipo diurno" (>75 % degli attacchi ad esordio durante il giorno, n=62) e "sottotipo indifferente" (n= 71).

Un quadro di RLS è stato diagnosticato, in accordo agli attuali criteri diagnostici (IRLSSG, 2003), in 41 pazienti (22,7%), 36 affetti da emicrania senz'aura e 5 da

emicrania senza e con aura; l'occorrenza di RLS risultava, pertanto, maggiore rispetto alla prevalenza nella popolazione generale europea (10% circa).

Una conferma strumentale con esame polisonnografico è stata ottenuta in un sottogruppo di 13 dei 20 pazienti con diagnosi clinica di RLS e pattern notturno-mattutino a conferma della, peraltro già nota, sensibilità dei criteri diagnostici clinici vigenti.

La diagnosi di RLS è stata posta nel 18,1% dei pazienti con emicrania episodica e nel 35,4% degli emicranici cronici e l'associazione tra la presenza di RLS ed emicrania cronica è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$). I pazienti con RLS presentavano, inoltre, maggior grado di disabilità associata all'emicrania, così come stimata dal questionario MIDAS.

La diagnosi di RLS è risultata maggiormente rappresentata nei soggetti con "sottotipo notturno", seguita dai soggetti con "sottotipo indifferente", con occorrenza rispettivamente del 42,5% e 21,1%, mentre solo il 9,6% dei soggetti con sottotipo diurno rispettava i criteri diagnostici per RLS.

Nella nostra casistica non veniva, invece, rilevata un'associazione significativa tra diagnosi di RLS e presenza di sintomi premonitori dopaminergici, sebbene questi fossero altamente rappresentati nella popolazione dei soggetti emicranici (63,8%).

L'occorrenza di RLS è risultata quindi maggiormente rappresentata nei soggetti di sesso femminile, nei pazienti con più elevata frequenza e severità di malattia e negli emicranici con pattern cronobiologico notturno-mattutino.

L'associazione tra emicrania e RLS merita di essere indagata nello screening diagnostico dei pazienti emicranici, poiché, oltre a condizionare il profilo clinico del paziente, può comportare importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche; farmaci come Gabapentin e Pregabalin dovrebbero essere considerati di prima scelta, vista l'efficacia nel trattamento di entrambe le condizioni, mentre gli antidepressivi, sia triciclici che SSRI, dovrebbero essere, per quanto possibile, evitati, essendone ben noto il possibile effetto peggiorativo sulla RLS. La correlazione, infine, tra frequenza degli attacchi emicranici e RLS, potrebbe suggerire che l'identificazione e l'adeguato trattamento del disturbo del sonno, oltre che migliorare direttamente la qualità di vita del paziente, possano svolgere un importante ruolo nel prevenire la trasformazione dell'emicrania da episodica a cronica.

2. INTRODUZIONE: EMICRANIA E SONNO

La relazione tra cefalee e sonno è certamente complessa e pluridirezionale, anche se rimane ancora in gran parte enigmatica.

L'esistenza di una relazione tra sonno e cefalee è nota da oltre un secolo; nel 1853, Romberg scriveva "l'attacco di cefalea generalmente finisce con un sonno profondo e ristoratore" e nel 1873 Liveing sottolineava il ruolo del sonno nel terminare l'attacco emicranico, inoltre, sia l'eccesso che la deprivazione di sonno, venivano riconosciute come cause scatenanti l'attacco emicranico (1-3).

Un'emergenza preferenziale degli attacchi emicranici durante la notte o al risveglio, è stata ampiamente documentata nell'emicrania senz'aura.

Fox e Davis (4) nel 1998 hanno investigato su un ampio campione di pazienti emicranici (3582 attacchi emicranici di 1698 pazienti) la presenza di un eventuale pattern circadiano nella presentazione dell'attacco emicranico, evidenziando come la massima probabilità di verificarsi dell'attacco emicranico, si presentasse tra le 4:00 e le 9:00 del mattino. Risultati simili sono stati confermati in un campione selezionato di pazienti con bassa frequenza mensile degli attacchi; in base ai diari clinici dei 3 mesi precedenti, il 42% degli emicranici presentava più del 75% degli attacchi durante la notte o al mattino presto, specialmente tra le 3:00 e le 7:00 del mattino (5).

Inoltre Galego et al. nel 2002 (6), valutando una popolazione di pazienti emicranici, 40 con emicrania episodica e 40 con emicrania "trasformata", al fine di evidenziare fattori coinvolti nella cronicizzazione della cefalea, hanno evidenziato come il 55% dei pazienti emicranici episodici ed il 62,5% dei cronici, riportassero di svegliarsi al mattino o di essere svegliati molto presto al mattino dalla cefalea.

In seguito Kelman e Rains nel 2005 (7), in uno studio condotto su un campione di 1283 pazienti emicranici per valutare la relazione tra sonno e cefalea, evidenziavano come il 71% dei pazienti emicranici presentasse attacchi notturno-mattutini che causavano risveglio (nel 13% dei pazienti erano molto frequenti, nel 22% erano frequenti, nel 36% occasionali ed il 29% dei pazienti non riportava mai attacchi notturni che causavano risveglio).

Studi polisonnografici, seppure limitati, hanno infine mostrato come gli attacchi emicranici tendano ad emergere preferenzialmente in associazione al sonno REM ed in maniera minore agli stadi 3 e 4 NREM (8-10).

Vari studi hanno supportato l'esistenza di un'associazione tra cefalee primarie e disturbi del sonno, suggerendo, in relazione all'emicrania, anche un loro possibile ruolo nel processo di trasformazione da forme episodiche a croniche; specularmente dati isolati hanno consentito di ipotizzare come il miglioramento del pattern di sonno potrebbe essere in grado di riportare l'emicrania da cronica a episodica, suggerendo un'interazione bidirezionale tra emicrania e sonno (11).

Inizialmente Scher et al. nel 2003 (12) hanno evidenziato un'aumentata prevalenza di russamento nei soggetti con cefalea cronica, rispetto a quelli con cefalea episodica.

Calhoun et al. (13) hanno documentato in un gruppo di 147 donne consecutive con emicrania trasformata, un'alta prevalenza di sonno non ristoratore.

Kelman e Rains (7) in uno studio condotto su un'ampia casistica di pazienti emicranici, hanno evidenziato come circa la metà dei pazienti riportasse difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno, almeno occasionalmente. I pazienti con emicrania cronica, presentavano un tempo di sonno notturno più breve rispetto ai soggetti con emicrania episodica, riportando, inoltre, con maggior frequenza difficoltà ad addormentarsi, a mantenere il sonno e cefalea ad esordio durante il sonno; questo studio suggeriva, pertanto, l'esistenza di un'associazione tra emicrania e disturbi del sonno, che sarebbe particolarmente frequente nel sottogruppo di pazienti con emicrania cronica.

Successivamente, Sancisi et al. (14) hanno condotto uno studio per verificare l'esistenza di una relazione tra cefalee croniche e disturbi del sonno su 105 pazienti consecutivi con cefalea cronica (80 cefalea da uso eccessivo di farmaci, 21 emicrania cronica, 4 cefalea tensiva cronica) e 102 pazienti con cefalea episodica, abbinati per età, sesso e tipo di cefalea all'esordio. I pazienti con cefalea cronica mostravano un'alta prevalenza di disturbi del sonno rispetto ai soggetti di controllo; in particolare nei soggetti con cefalea cronica erano maggiormente rappresentati l'insonnia (67,7% vs. 39,2%), l'eccessiva sonnolenza diurna (36,2% vs. 23,5%) e la presenza di russamento (48,6% vs. 37,2%). Inoltre, il 42,9% dei pazienti con cefalea cronica rispetto al 26,5% dei soggetti con cefalea episodica presentavano comorbidità psichiatrica (disturbi d'ansia o depressivi). I disturbi del sonno risultavano maggiormente rappresentati nei soggetti con cefalea

cronica e l'insonnia rappresenterebbe un fattore di rischio indipendente associato alla cronicizzazione; il riconoscimento di disturbi del sonno, da soli o in associazione alla presenza di comorbidità psichiatrica, potrebbe pertanto giocare un ruolo nel prevenire la trasformazione da forme episodiche a croniche di cefalea.

Più recentemente Lateef et al. (15) hanno condotto uno studio sulla popolazione generale degli Stati Uniti, selezionando soggetti con cefalea frequente e severa e valutandone l'associazione con la presenza di disturbi del sonno. Obiettivo dello studio era, inoltre, quello di verificare l'esistenza di differenze tra soggetti emicranici senza e con aura e cefalee non emicraniche, in termini di associazione con i disordini del sonno. Da questo studio emergeva come gli adulti con cefalea severa e frequente riportassero più frequentemente difficoltà ad iniziare e a mantenere il sonno, risvegli la mattina presto e fatica diurna, rispetto ai soggetti della popolazione generale senza cefalea, senza correlazione con il tipo specifico di cefalea; pertanto i soggetti adulti con cefalea frequente e severa sarebbero, secondo i risultati di questo studio, a maggior rischio di presentare disturbi del sonno, rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dal tipo di cefalea.

L'esistenza di un'associazione tra disturbi del sonno e cefalee è stata quindi ampiamente documentata, seppur con marcate limitazioni metodologiche, rappresentate dalla composizione eterogenea delle casistiche indagate e dalla non sempre adeguata adesione ai criteri classificativi previsti dalla classificazione internazionale delle cefalee e dei disturbi del sonno (16, 17); sotto il termine generico di "cefalea" venivano spesso incluse condizioni cefalalgiche molto eterogenee tra loro.

Ulteriori studi sono, pertanto, necessari al fine di una maggiore comprensione della relazione tra emicrania e disturbi del sonno ed il ruolo di questa associazione nel processo di cronicizzazione dell'emicrania.

Recentemente un numero limitato di studi ha evidenziato l'esistenza di un'associazione clinica tra emicrania e sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS), ipotizzando una base biologica comune, cioè una possibile disfunzione del sistema dopaminergico; l'esatta natura di questa relazione appare comunque ad oggi ancora incerta.

3. ASSOCIAZIONE TRA EMICRANIA E SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO: EVIDENZE CLINICHE.

L'esistenza di una relazione tra cefalee e RLS è stata inizialmente suggerita da indagini condotte su limitati ed eterogenei gruppi di soggetti cefalalgici.

Questa associazione è stata supportata, per quanto riguarda l'emicrania, da due studi caso-controllo condotti, rispettivamente, su una popolazione tedesca ed italiana e confermata, inoltre, su casistiche asiatiche.

Recenti dati suggeriscono l'esistenza di un'associazione della RLS solamente con l'emicrania senz'aura, mentre i soggetti con emicrania con aura "pura" presenterebbero una prevalenza di RLS simile alla popolazione generale.

La cefalea a grappolo sembrerebbe, invece, svolgere un ruolo protettivo nei confronti della sviluppo di RLS.

Inizialmente Jacome et al. (18), in un piccolo ed eterogeneo gruppo di pazienti cefalalgici, segnalavano la presenza di RLS in 8 su 30 pazienti con cefalea. Un'associazione tra RLS e cefalee è stata suggerita anche da Ulfberg et al. (19), in uno studio su un campione di soggetti di sesso maschile, condotto per valutare la prevalenza di RLS nella popolazione generale svedese e l'esistenza di un'associazione con patologie somatiche e sintomi neuropsichiatrici; i soggetti con RLS (5,8% del campione) riferivano da 3 a 5 volte più frequentemente la presenza di cefalea al risveglio o durante la giornata. Successivamente, Young et al. (20) hanno valutato la presenza di RLS in un gruppo di 50 pazienti con cefalea severa (82% dei pazienti presentavano emicrania episodica o cronica, i restanti new daily persistent headache, cefalea a grappolo o cefalea post-traumatica); 17 pazienti (34% del campione) presentavano comorbidità con RLS.

Più recentemente, Rhode et al. (21) hanno condotto uno studio caso-controllo per verificare l'esistenza di una specifica associazione tra emicrania e RLS in una popolazione tedesca. Sono stati inclusi 411 pazienti emicranici (154 maschi, 257 femmine) e 411 soggetti di controllo abbinati per età e sesso; le diagnosi di emicrania e RLS sono state, rispettivamente, poste in accordo ai criteri previsti dalla International Headache Society (IHS, 2004) e la RLS in accordo ai criteri dell'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG, 2003). Sono state, inoltre, somministrate la

RLS Severity Scale, scala mirata a valutare la severità dei sintomi della RLS e la Beck Depression Inventory (BDI), per definire la presenza di depressione.

La diagnosi di RLS risultava maggiormente rappresentata, in maniera significativa, nei soggetti emicranici rispetto ai soggetti di controllo (17,3% vs. 5.6%).

I pazienti emicranici con RLS erano di età significativamente maggiore (47.1 ± 11.8 anni) rispetto ai pazienti che presentavano solo emicrania (40.7 ± 12.4 anni); una possibile spiegazione era fornita dal fatto che la prevalenza di RLS tende ad incrementare con l'età, mentre l'emicrania si manifesta principalmente tra i 20 e i 50 anni di età. Inoltre, i pazienti emicranici con RLS presentavano una maggiore durata di malattia dell'emicrania, rispetto ai soggetti senza RLS. In questo campione non veniva trovata un'associazione significativa tra emicrania e depressione, per quanto valutato dal punteggio ottenuto alla scala BDI. Non venivano documentate, infine, differenze statisticamente significative nelle caratteristiche di presentazione della RLS nel gruppo di pazienti con e senza emicrania.

Questo studio caso-controllo confermava, pertanto, l'esistenza di un'associazione significativa tra emicrania e RLS, seppure con i limiti costituiti dalla mancanza di screening per le forme secondarie di RLS e la mancata valutazione anamnestica circa l'assunzione di farmaci sintomatici o di profilassi in grado di influenzare l'occorrenza di RLS; non venivano, infine, valutate le possibili ripercussioni della presenza di RLS sulla presentazione clinica dell'emicrania.

D'Onofrio et al. (22) hanno valutato la prevalenza di RLS in una popolazione italiana di soggetti adulti con cefalee primarie comparata ad un gruppo di controllo. Sono stati arruolati 200 pazienti consecutivi con cefalea (149 femmine, 51 maschi). I pazienti inclusi nello studio non avevano assunto terapie di profilassi o antidepressivi nei 3 mesi antecedenti all'inizio dell'osservazione clinica. Dei 200 pazienti, 114 pazienti erano affetti da emicrania senza aura, 22 pazienti da cefalea tensiva, 10 pazienti da emicrania con aura, 12 pazienti da cefalea a grappolo episodica e 2 pazienti da cefalea trafittiva primaria. I restanti 40 pazienti soffrivano contemporaneamente di 2 cefalee primarie (emicrania con e senz'aura e cefalea tensiva episodica in varia combinazione).

La prevalenza di RLS era del 22.4% (n=44) nei pazienti cefalalgici e dell' 8.3% (n=10) nei soggetti di controllo, con preponderanza femminile in entrambi i gruppi. Nel gruppo di pazienti con cefalea e RLS, l'emicrania era il tipo più frequente di cefalea primaria

(emicrania senz'aura n=27, emicrania con aura n=2, gruppo misto n=13); il 25,6% dei pazienti emicranici presentava comorbidità con RLS. Nelle restanti forme di cefalee primarie, la RLS era presente in un solo paziente con cefalea tensiva e in un caso di cefalea trafittiva primaria. In questo studio non venivano rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche cliniche dei diversi tipi di cefalea nel gruppo di soggetti con e senza RLS; in particolare, non veniva documentata un'associazione tra presenza di RLS ed età di esordio e durata di malattia della cefalea, frequenza mensile degli attacchi ed intensità del dolore.

Chen et al. (23) hanno condotto uno studio per investigare in pazienti con emicrania, cefalea tensiva e cefalea a grappolo la comorbidità con RLS. Sono stati reclutati 1041 pazienti taiwanesi, di cui 772 con emicrania, 218 con cefalea tensiva e 51 con cefalea a grappolo. La frequenza di RLS risultava maggiormente rappresentata nei pazienti con emicrania (11,4%), rispetto ai pazienti con cefalea tensiva (4,6%) e cefalea a grappolo (2%). Nei pazienti emicranici, la comorbidità con RLS era associata ad una maggiore frequenza di fotofobia, fonofobia, peggioramento dovuto all'attività fisica, vertigine, instabilità, tinnito e dolore al collo, ad un punteggio medio superiore al questionario MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) e alla HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). La frequenza di utilizzo di farmaci come antidepressivi triciclici, antagonisti dopaminergici, mirtazapina, SSRI o SNRI, in grado di influenzare la presentazione della RLS, erano rappresentati in maniera sovrapponibile nei soggetti cefalalgici con e senza RLS. Questo studio, pertanto, evidenziava una maggiore prevalenza di RLS nei pazienti emicranici, rispetto ai pazienti con cefalea tensiva o a grappolo; la frequenza di RLS nei pazienti emicranici (11,4%), sebbene minore rispetto alle casistiche condotte su popolazione europea di emicranici (17,3-25,6%), risultava nettamente maggiore rispetto a quella riportata in un recente studio sulla popolazione generale taiwanese (1,5%) (24).

Un ulteriore studio caso-controllo è stato condotto su una popolazione asiatica (giapponese) da Suzuki et al. (25) per verificare la comorbidità tra emicrania e RLS ed i possibili fattori che contribuiscono a questa associazione.

La prevalenza di RLS nei pazienti emicranici è risultata pari al 13,7%, rispetto all'1,8% dei soggetti di controllo; quest'ultimo dato in accordo a dati di prevalenza di RLS nella popolazione generale in precedenti studi condotti in Giappone. I pazienti emicranici con

RLS presentavano maggiore disabilità, incidenza di depressione, scarsa qualità soggettiva del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna rispetto ai soggetti senza RLS. L'utilizzo di farmaci antidepressivi ed antiepilettici era simile nel gruppo di pazienti emicranici con e senza RLS ed i pazienti emicranici con RLS avevano una maggiore familiarità per RLS.

Questo studio suggeriva, pertanto, come la comorbidità con RLS potrebbe svolgere un ruolo nel determinare insonnia, depressione e disabilità correlata all'emicrania.

E' stata, inoltre, valutata da Cologno et al. (26) la prevalenza dei cosiddetti "sintomi premonitori dopaminergici" in pazienti emicranici con diagnosi di RLS.

I sintomi premonitori sono definiti come "sintomi che precedono o seguono un attacco emicranico di 2-48 ore, che si verificano prima dell'aura nei pazienti con emicrania con aura e prima dell'esordio del dolore nell'emicrania senz'aura".

In questo studio venivano esaminati 164 pazienti emicranici, 114 con emicrania senz'aura, 10 con emicrania con aura e 40 emicrania con o senz'aura in varia combinazione tra loro o con cefalea tensiva ("gruppo misto").

Il 20% circa dei pazienti emicranici riferiva la presenza di almeno un sintomo premonitore dopaminergico tra: sbadigli, nausea, sonnolenza o desiderio incontrollabile per un cibo. Tra i pazienti emicranici con diagnosi di RLS (25,6% del campione), i sintomi premonitori venivano riferiti da circa la metà dei pazienti (47,6%), rispetto a quelli senza RLS (13,1%). In base al sottotipo clinico: i pazienti con emicrania senz'aura riferivano sintomi prodromici più frequentemente rispetto a quelli con emicrania con aura e al gruppo misto, soprattutto in presenza di RLS.

In questa casistica, i sintomi premonitori risultavano maggiormente rappresentati nei pazienti emicranici con RLS e questo sembrava supportare l'ipotesi di uno squilibrio dopaminergico alla base di entrambe le condizioni.

Per quanto riguarda l'emicrania con aura, inizialmente casi clinici isolati hanno suggerito l'esistenza di un'associazione con RLS; in particolare Larnet et al. (27) hanno descritto una famiglia con comorbidità tra emicrania con aura e RLS, suggerendo una base genetica comune e Tartarotti et al. (28) hanno riportato una famiglia con associazione di RLS, disturbo motorio cronico da tic ed emicrania con aura.

La prevalenza di RLS in una popolazione di pazienti affetti solamente da emicrania con aura, è stata recentemente valutata da D'Onofrio et al. (29): 63 pazienti con emicrania

con aura (33 femmine, 30 maschi) sono stati inclusi nello studio. La prevalenza di RLS in questo gruppo di pazienti era del 9,5%, simile a quanto osservato in un precedente studio in soggetti italiani senza cefalea (8,3%) e pertanto l'emicrania con aura non sembrerebbe associata alla RLS.

D'Onofrio et al. (30) hanno, inoltre, valutato l'esistenza di un'associazione tra cefalea a grappolo e RLS. 50 pazienti con cefalea a grappolo sono stati confrontati con 50 soggetti liberi da cefalea; nessuno dei pazienti con cefalea a grappolo presentava RLS, mentre 6 pazienti del gruppo di controllo presentavano RLS (12%).

La prevalenza di RLS nei soggetti di controllo sembrava rappresentativa della popolazione generale, mentre l'assenza di RLS nei soggetti con cefalea a grappolo ha consentito di suggerire un ruolo "protettivo" della cefalea a grappolo nello sviluppo di RLS.

In merito ai possibili meccanismi fisiopatologici, diversi studi hanno evidenziato come fisiologiche concentrazioni di melatonina siano in grado di inibire la secrezione di dopamina in diverse aree del sistema nervoso centrale (ipotalamo, ippocampo, bulbo-ponte, retina) (31,32). Nella cefalea a grappolo è descritta in maniera specifica una riduzione nel picco notturno della melatonina e un'alterazione dei ritmi circadiani (33,34). Dall'altro lato, una ridotta attività dopaminergica sarebbe implicata nella patogenesi della RLS. Gli autori per spiegare la mancata associazione della cefalea a grappolo con la RLS hanno ipotizzato che la riduzione della melatonina notturna, descritta nei pazienti con cefalea a grappolo, possa risultare in un'attività dopaminergica sostenuta, che rappresenterebbe un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di RLS. Inoltre, a supporto di questa ipotesi, recenti dati hanno evidenziato il possibile ruolo di dosaggi terapeutici di melatonina nei pazienti con cefalea a grappolo (35,36), mentre la melatonina potrebbe addirittura peggiorare i sintomi della RLS (37).

I dati presenti in letteratura suggeriscono, quindi, un'associazione della RLS esclusivamente con l'emicrania senz'aura; tuttavia, le possibili implicazioni sulla presentazione clinica e sul rischio di cronicizzazione dell'emicrania stessa non sono state tuttora definite.

Alla base di questa associazione sono stati ipotizzati meccanismi patogenetici comuni, come una disfunzione del sistema dopaminergico e, in minor misura, dell'omeostasi del ferro encefalico.

4. POSSIBILI BASI BIOLOGICHE DELL'ASSOCIAZIONE TRA EMICRANIA E SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO: IL RUOLO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO.

La dopamina (DA) appartiene al gruppo di neurotrasmettitori delle catecolamine, inizialmente identificate nell'encefalo da Carlsson (38). Le catecolamine derivano dalla tirosina e, oltre alla dopamina, includono la noradrenalina e l'adrenalina.

La loro sintesi inizia con la conversione della fenilalanina a tirosina attraverso la fenilalanina idrossilasi. La tirosina idrossilasi ossida e poi converte la tirosina a L-DOPA (L-diidrossi-fenilalanina) e rappresenta l'enzima limitante la velocità nella sintesi di DA, noradrenalina e adrenalina nell'encefalo; pertanto fin dagli anni '70 la tirosina idrossilasi è stata utilizzata come marcatore per la dopamina all'immunoistochimica. La L-DOPA viene successivamente convertita in dopamina dall'enzima decarbossilasi degli L-amminoacidi aromatici (DOPA decarbossilasi) (39). Uno studio sulla distribuzione delle monoamine nell'encefalo, utilizzando marcatori per la tirosina idrossilasi, ha così evidenziato l'esistenza di nove gruppi principali di cellule dopaminergiche nell'encefalo, che includono il sistema nigro-striatale, mesolimbico e mesocorticale e tubero-infundibolare; questi siti sarebbero coinvolti nel movimento, nei processi cognitivi, in processi psichici e nel controllo della secrezione della prolattina e dell'ormone della crescita da parte della ghiandola pituitaria (40-44).

I recettori dopaminergici possono essere divisi principalmente in due classi (45-47): i D1-like, attivano l'adenilato ciclasi, mentre i D2-like inibiscono l'enzima adenilato ciclasi. La famiglia dei recettori D1 include i recettori D1 e D5, la famiglia dei recettori D2, include i recettori D2, D3 e D4.

Un possibile ruolo della dopamina nella patogenesi dell'attacco emicranico è stato inizialmente ipotizzato nel 1976 da Sicuteri (48,49); basandosi sull'osservazione che i farmaci dopamino-agonisti sono in grado di causare sintomatologia, caratterizzata da sbadigli, nausea e cambiamenti pressori, molto simile ad alcuni dei "sintomi premonitori" dell'attacco emicranico, Sicuteri ipotizzava che fosse la dopamina stessa a provocare questi sintomi nei soggetti emicranici.

E' stata, inoltre, ampiamente documentata nei pazienti emicranici, ipersensibilità ai farmaci dopamino-agonisti, soprattutto per quanto riguarda i sintomi premonitori.

Blin et al. (50) hanno evidenziato come la somministrazione di Apomorfina, alla dose di 5 microgrammi/Kg, somministrata per via sottocutanea, provocasse la comparsa di sbadigli, presenti in maniera statisticamente superiore nei pazienti emicranici rispetto ai soggetti di controllo.

Del Bene et al. (51) in uno studio in doppio-cieco, controllato con placebo, che coinvolgeva 14 pazienti emicranici e 8 soggetti di controllo hanno mostrato come la somministrazione di 0.25 mg di Apomorfina per via sublinguale inducesse un numero medio di sbadigli significativamente maggiore rispetto al placebo in entrambi i gruppi, ma questo era significativamente maggiore negli emicranici rispetto ai soggetti di controllo.

Cerbo et al. (52) hanno valutato l'effetto della somministrazione di Apomorfina a due differenti dosi (2-10 microgrammi per Kg sottocute), in 35 emicranici in un periodo libero da cefalea e in 20 soggetti di controllo abbinati per età. Alla dose di 10 microgrammi per Kg gli emicranici mostravano una maggiore incidenza di sintomi dopaminergici (nausea, vomito, stanchezza, sbadigli, sensazione vertiginosa) rispetto ai controlli.

Fanciullacci et al. (53) hanno evidenziato come la Bromocriptina (2,5 mg) fosse in grado di indurre una reazione ipotensiva in emicranici normotesi, ma non nei soggetti di controllo.

Inoltre uno studio strumentale (54), effettuato con monitoraggio Doppler Transcranico, ha esaminato gli effetti dell'Apomorfina sui valori velocimetrici dell'arteria cerebrale media in pazienti con emicrania, cefalea tensiva e volontari sani; dopo la somministrazione di Apomorfina, veniva rilevato un incremento significativo della velocità sistolica e media, con riduzione dell'indice di pulsatilità nei pazienti emicranici, rispetto al placebo ed al gruppo di controllo; il differente effetto dell'apomorfina nei soggetti emicranici, rispetto ai soggetti con cefalea tensiva e di controllo, suggeriva un'augmentata sensibilità dei pazienti emicranici agli agenti dopaminergici.

L'esistenza di un coinvolgimento del sistema dopaminergico nella patogenesi dell'emicrania è ulteriormente supportato dall'efficacia dei farmaci antagonisti dei recettori della famiglia D2 nel trattamento acuto dell'attacco emicranico. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci sia nel trattamento del dolore che dei sintomi associati all'emicrania, come sbadigli, irritabilità, nausea, vomito e disfunzione della motilità

gastrica e attualmente vengono ampiamente utilizzati nel trattamento sintomatico dell'attacco emicranico, non solamente in associazione ad altri analgesici, ma anche in monoterapia, in particolare Proclorperazina, Clorpromazina, Metoclopramide, Droperidolo, Aloperidolo e Domperidone sono stati tutti utilizzati con successo per il trattamento dell'attacco emicranico (55-60). Inoltre la Flunarizina, un calcio-antagonista ampiamente utilizzato per il trattamento profilattico dell'emicrania, possiede un'azione dopamino-antagonista, specifica per i recettori della famiglia D2, e pertanto l'efficacia antiemicranica, potrebbe essere, almeno in parte, mediata dall'azione bloccante dopaminergica (61-64).

Oltre ai dati clinico-farmacologici, alterazioni di geni coinvolti nella trasmissione dopaminergica sono state chiamate in causa per spiegare l'ipersensibilità dopaminergica dei pazienti emicranici. In particolare nei pazienti emicranici, sono state descritte mutazioni di geni che codificano per i recettori della dopamina, per la dopamina beta-idrossilasi e per le molecole di trasporto della dopamina (65-72); tuttavia ad oggi questi dati risultano contrastanti ed ulteriori studi sono necessari per determinare il contributo della genetica nel determinare l'ipersensibilità dopaminergica presente nei pazienti emicranici.

Recentemente studi su modelli animali hanno evidenziato una possibile azione modulante diretta della dopamina sul sistema trigemino-vascolare.

Bergerot et al. nel 2007 (73) hanno inizialmente evidenziato come la dopamina fosse in grado di ridurre la trasmissione nocicettiva quando applicata direttamente a livello del complesso trigemino-cervicale nel ratto. La dopamina intravenosa non produceva effetti sui neuroni trigemino-cervicali, mentre quando la dopamina veniva applicata direttamente a livello del complesso trigemino-cervicale per mezzo di tecniche di microionoforesi, veniva osservata una potente inibizione dei neuroni del complesso trigemino-vascolare. In questo studio venivano, inoltre, evidenziati, per mezzo di metodiche di immunoistofluorescenza, recettori D1, ma soprattutto D2, a livello del complesso trigemino-cervicale del ratto.

Un candidato per l'origine di una modulazione tonica dopaminergica dei neuroni del complesso trigemino-cervicale era rappresentato dal nucleo dopaminergico ipotalamico A11, identificato inizialmente da Dahlstrom e Fuxe (74), che è distribuito lungo l'asse rostro-caudale nella regione periventricolare posteriore dell'ipotalamo e nella sostanza

grigia periventricolare del talamo caudale. Il nucleo A11 fornisce proiezioni inibitorie dirette al midollo spinale e rappresenta l'unica fonte conosciuta di innervazione dopaminergica discendente per la sostanza grigia spinale (75).

Charbit et al. (76-78) ipotizzando un ruolo del nucleo A11 nella modulazione dopaminergica del complesso trigemino-cervicale, hanno mostrato nell'animale da esperimento come la stimolazione elettrica del nucleo A11 inibisse la trasmissione nocicettiva dei neuroni del complesso trigemino-cervicale (TCC, trigeminocervical complex), evocata dalla stimolazione della dura madre e dalla stimolazione cutanea dolorosa a livello del territorio cutaneo corrispondente alla prima branca del trigemino (V1) e come questo effetto fosse reversibile dopo somministrazione di un antagonista dei recettori della famiglia D2 (eticlopride). La lesione elettrica del nucleo A11 facilitava invece il firing nel TCC evocato dalla stimolazione durale, dalla stimolazione dolorosa della cute corrispondente a V1, ma anche dallo strofinamento innocuo della cute, suggerendone un possibile ruolo nella genesi dell'allodinia. La perdita della funzione del nucleo A11, in accordo a questi dati, potrebbe pertanto svolgere un ruolo pro-nocicettivo.

A livello del nucleo A11 sono stati identificati non solo neuroni dopaminergici, ma anche cellule contenenti contemporaneamente dopamina e CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) e cellule contenenti esclusivamente CGRP (78-80); essendo quest'ultima molecola un mediatore fondamentale nella patogenesi dell'emicrania (81,82), questi dati supportano ulteriormente un coinvolgimento del nucleo A11 nella patogenesi dell'emicrania.

Il nucleo A11, contenente cellule dopaminergiche e CGRPergiche sembrerebbe svolgere un importante ruolo di modulazione sul sistema trigemino-vascolare sia in senso anti-nocicettivo che pro-nocicettivo.

In conclusione, le evidenze circa un coinvolgimento della dopamina nella patogenesi dell'emicrania, includono rilievi clinici (somiglianza di alcuni dei sintomi premonitori dell'emicrania, come nausea, vomito, stasi gastrica, sbadigli, agli effetti avversi dei farmaci dopamino-agonisti), farmacologici (ipersensibilità degli emicranici agli agenti dopaminergici, efficacia dei farmaci antagonisti dei recettori D2 nel trattamento dell'attacco emicranico), genetici (descrizione di mutazioni in geni coinvolti nella trasmissione dopaminergica) ed, infine, studi su modelli animali, che mostrano

proiezioni discendenti dal nucleo A11 (neuroni dopaminergici e CGRPergici) al complesso trigemino-cervicale, presenza di recettori dopaminergici a questo livello ed evidenze di un effetto pro-nocicettivo derivante dalla lesione del nucleo A11 nei ratti.

Il sistema dopaminergico sembra svolgere un ruolo di fondamentale importanza anche nella patogenesi della RLS; già nel 1982, Akpınar (83) descriveva gli effetti benefici della Levo-Dopa sulla RLS e da allora la Levo-Dopa ed i farmaci dopamino-agonisti sono stati ampiamente utilizzati nel suo trattamento (84-86). Inoltre vari studi hanno evidenziato come i farmaci antagonisti dopaminergici siano in grado di peggiorare i sintomi della RLS o addirittura di favorirne la comparsa (87-89).

Per valutare l'esistenza di un coinvolgimento del sistema dopaminergico nigro-striatale nella patogenesi della RLS, sono stati condotti un numero limitato di studi PET/SPECT, che hanno fornito risultati contrastanti. Sul lato presinaptico, due studi PET hanno mostrato una ridotta utilizzazione della ¹⁸F-dopa a livello striatale (90-91), mentre uno studio non mostrava differenze rispetto ai controlli (92). Studi SPECT e PET hanno valutato la capacità di legame ai recettori D2 a livello striatale: tre studi mostravano una riduzione, uno studio mostrava un aumento, due studi nessun cambiamento (90, 93-97). Studi autoptici hanno, inoltre, mostrato una riduzione dei recettori D2 nel putamen di soggetti con RLS, che correlavano con la severità della RLS (98). Tre studi hanno invece studiato il trasportatore della dopamina (DAT) nei pazienti con RLS, utilizzando tecniche SPECT, senza evidenziare variazioni rispetto a soggetti di controllo (93, 94, 99). Recentemente due studi indipendenti (100), condotti con metodica PET, hanno evidenziato una riduzione significativa nella capacità di legame al DAT nei pazienti con RLS. Le tecniche PET sono in grado di identificare in tempo reale il DAT legato alla membrana, mentre gli studi SPECT misurano la capacità di legame al DAT dopo 24 ore dalla somministrazione del radiofarmaco; studi su colture cellulari hanno evidenziato come il DAT legato alla membrana vada incontro a rapido turnover con potenziale internalizzazione del radioligando e, pertanto, la determinazione a 24 ore, rappresenterebbe una stima grossolana del pool totale di DAT. Gli autori ipotizzavano che nei pazienti con RLS potrebbe essere ridotto il DAT striatale legato alla membrana, ma non il DAT cellulare totale. Ulteriori studi sono certamente necessari per verificare l'effettivo contributo di una disfunzione del sistema dopaminergico nigro-striatale nella patogenesi della RLS.

La risposta alla terapia dopaminergica associata all'assenza di chiare evidenze di un coinvolgimento diretto del sistema nigro-striatale nella patogenesi della RLS, ha fatto spostare l'attenzione dei ricercatori sullo studio di vie dopaminergiche extra-striatali, tra cui il nucleo A11.

Inizialmente Ondo et al. (101-102) hanno ipotizzato un coinvolgimento del sistema dopaminergico A11, i cui corpi cellulari sono situati a livello dell'ipotalamo e i cui assoni proiettano al midollo spinale, nella patogenesi della RLS.

Per verificare questa ipotesi, Ondo et al. hanno provocato nel ratto una lesione a livello del nucleo A11, mediante iniezione di 6-idrossi-dopamina con metodiche stereotassiche direttamente a livello di questo nucleo bilateralmente e hanno valutato la comparsa di risposte comportamentali simili a quelle della RLS. I risultati di questo studio hanno evidenziato che i ratti lesionati presentavano disturbi del sonno ed irrequietezza motoria che miglioravano con la somministrazione di un farmaco ad azione dopamino-agonista; questi dati, erano, pertanto, compatibili con un modello clinico di RLS.

Successivamente Qu et al. (103) hanno sviluppato un ulteriore modello animale di RLS, caratterizzato da lesione stereotassica bilaterale del nucleo A11, ottenuta utilizzando la 6-idrossi-dopamina, associata ad una dieta carente di ferro nel topo. L'attività locomotoria era significativamente aumentata nei topi deprivati di ferro e in quelli con lesione del nucleo A11, rispetto ai controlli; la combinazione di deprivazione di ferro e lesione nel nucleo A11, provocava un ulteriore aumento dell'attività motoria, che veniva ridotta dalla somministrazione di agenti agonisti dopaminergici ed incrementata da dopamino-antagonisti. La deprivazione di ferro era, quindi, da sola in grado di aumentare l'attività motoria nel topo, ma veniva significativamente accentuata dalla lesione del nucleo A11.

In uno studio autoptico, condotto da Earley et al. (104), il nucleo A11 è stato identificato in 6 pazienti con RLS e 6 soggetti di controllo abbinati per età; questo studio non mostrava tuttavia significative differenze tra i casi di RLS ed i controlli negli indicatori presi in esame, cioè il volume delle cellule tirosino-idrossilasi positive, la colorazione per la proteina gliofibrillare acida e l'esame istologico generale. Questi risultati non supportavano il concetto di una drammatica perdita di cellule o processi neurodegenerativi nella regione ipotalamica A11 nei pazienti con RLS; tuttavia cambiamenti a livello cellulare nel metabolismo dopaminergico o a livello sinaptico con

cambiamenti recettoriali o dei trasportatori, non valutate in questo studio, potrebbero essere coinvolti nella genesi della RLS.

Un ulteriore modello proposto per la RLS è il topo knock-out per il recettore D3 (105, 106). Vari studi hanno evidenziato come i recettori D1, D2 e D3 siano espressi a livello del midollo spinale, in particolare il recettore D3 sarebbe espresso ad alta densità sugli strati superficiali delle colonne dorsali delle regioni cervicali e dorsali. Il topo knock-out per il recettore D3, mostra iperattività, aumentata attività locomotoria e ipertensione; questo suggerisce un possibile ruolo del recettore D3 nei processi di integrazione sensitiva e nocicettiva a livello spinale.

Questi modelli animali evidenziano, quindi, certamente un ruolo del sistema dopaminergico e della carenza di ferro nella patogenesi della RLS, anche se con delle limitazioni, ad esempio in un modello animale di RLS non è possibile valutare le componenti sensitive della sindrome e la sintomatologia soggettiva, quale il desiderio di muovere le gambe.

Il ruolo di un'alterata omeostasi del ferro nella patogenesi della RLS, è ulteriormente supportata da dati clinici; la carenza di ferro è una causa ben riconosciuta di RLS secondaria, che viene corretta dalla supplementazione con ferro (107). Inoltre il ferro è un importante elemento nella neurotrasmissione dopaminergica, infatti il ferro è cofattore della tirosina idrossilasi, l'enzima limitante la velocità nella produzione della dopamina. Tecniche di RMN hanno fornito evidenze circa un ridotto contenuto di ferro a livello della sostanza nera di pazienti con RLS di recente insorgenza, che correlavano con la severità della patologia (108, 109). Questi dati sono, inoltre, in accordo con le evidenze neuropatologiche di riduzione del ferro e della catena pesante della ferritina nella sostanza nera di pazienti con RLS rispetto ai soggetti di controllo (110).

Ulteriori studi sono certamente necessari per comprendere con maggiore chiarezza i meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della RLS, così come da definire sono le basi biologiche dell'associazione clinica recentemente descritta tra emicrania e RLS.

Dati clinici e farmacologici supportano l'esistenza di disfunzioni del sistema dopaminergico in entrambe le patologie e dati sperimentali suggeriscono un ruolo del nucleo dopaminergico A11 in entrambe le condizioni.

Da un lato questo nucleo sembrerebbe svolgere un'azione modulatoria in senso antinocicettivo sul sistema trigemino-vascolare, dall'altra lesioni a questo livello provocherebbero una sintomatologia simile a quella della RLS in modelli sperimentali animali; disfunzioni a questo livello potrebbero spiegare l'associazione clinica tra emicrania e RLS.

Recenti dati indicano, infine, come anomalie del metabolismo del ferro, di cui è ben noto l'importante ruolo nella trasmissione dopaminergica e nella patogenesi della RLS, potrebbero essere coinvolte anche nella patogenesi dell'emicrania e nel processo di trasformazione da forme episodiche a croniche; studi mediante RM hanno mostrato un accumulo di ferro a livello della sostanza grigia periacqueduttale, del caudato, del putamen e del nucleo rosso, rispetto ai controlli di pari età, e questi correlavano con una più lunga storia di malattia e con un'elevata frequenza di attacchi negli emicranici (111-112).

Disfunzioni del sistema dopaminergico, in particolare del nucleo A11, e dell'omeostasi del ferro potrebbero, pertanto, giocare un ruolo nel determinare l'associazione tra RLS ed emicrania; ulteriori dati, sono certamente necessari per comprendere le basi biologiche di questa associazione, e l'eventuale influenza di ulteriori mediatori.

5. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Recentemente è stata riportata un'associazione clinica tra emicrania senz'aura e RLS e sono state avanzate ipotesi circa una possibile disfunzione dopaminergica e, in misura minore, dell'omeostasi del ferro, come substrato biologico comune.

Le implicazioni di questa comorbidità sulla presentazione clinica e sul rischio di cronicizzazione dell'emicrania non sono, tuttavia, state adeguatamente indagate e appaiono in gran parte sconosciute.

L'obiettivo di questo studio è stato verificare, nella nostra casistica ambulatoriale, l'esistenza di un'associazione tra emicrania, sia senza che con aura, e RLS e valutarne le possibili implicazioni sul profilo clinico dell'emicrania.

Sono stati esaminati, in particolare, descrittori di malattia quali frequenza, severità e disabilità conseguente agli episodi emicranici, pattern cronobiologico degli attacchi, presenza di sintomi premonitori dopaminergici; sono stati, inoltre, valutati la presenza di scarsa qualità soggettiva del sonno, eccessiva sonnolenza diurna e, infine, l'eventuale ruolo di questo specifico disturbo del sonno nel processo di trasformazione dell'emicrania da forma episodica a cronica.

6. MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 180 pazienti consecutivi afferenti al Centro Cefalee della Clinica Neurologica, dell'Università di Pisa.

La diagnosi di emicrania senza o con aura, è stata posta in accordo ai criteri dell'International Headache Society (IHS) del 2004 (16).

Ulteriori criteri di inclusione sono stati:

- 1) RMN encefalo o TAC cranio con mdc nella norma;
- 2) Assenza di significative condizioni mediche generali concomitanti, con particolare attenzione ad anemia da carenza di ferro, insufficienza renale, patologie reumatologiche;
- 3) Assenza di patologie psichiatriche note;
- 4) Assenza di terapia con farmaci antidepressivi, gabaergici e/o farmaci bloccanti dopaminergici nei 3 mesi precedenti la valutazione;
- 5) Assenza di cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (IHS, 2004);
- 6) Adeguata compliance alla compilazione del diario delle cefalee nei 3 mesi antecedenti lo studio.

Sono stati valutati i diari clinici dei pazienti, al fine di stabilire con precisione il numero di giorni al mese con cefalea ed il numero medio di assunzioni mensili di farmaci sintomatici; sono stati esclusi i soggetti che presentavano un quadro di cefalea da uso eccessivo di sintomatici.

L'emicrania è stata suddivisa in episodica o cronica, in base alla presenza di attacchi con frequenza superiore o uguale a 15 giorni/mese, da almeno 3 mesi (16).

Per valutare il grado di disabilità dovuto al mal di testa, i pazienti hanno compilato il questionario MIDAS (Migraine Disability Assessment Score) (113), uno strumento per misurare la disabilità correlata alla cefalea nei 3 mesi precedenti, che varia tra 0 (non disabilità) a 270 (il peggior grado di disabilità).

In base al punteggio al questionario MIDAS, la disabilità correlata alla cefalea viene suddivisa in: grado I (disabilità minima o assente, punteggio MIDAS 0-5), grado II (disabilità lieve, punteggio tra 6-10), grado III (disabilità moderata, tra 11 e 20) e grado IV (disabilità grave, punteggio >20).

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi, in accordo al pattern temporale di emergenza preferenziale degli attacchi emicranici.

I pazienti sono stati inclusi nel gruppo con “sottotipo notturno”, se presentavano oltre il 75% degli episodi cefalalgici alla notte o al risveglio, nel “sottotipo diurno”, se presentavano oltre il 75% degli attacchi di giorno e “sottotipo indifferente”, se gli episodi si presentavano indifferentemente di giorno o di notte.

E' stata valutata la presenza di sintomi premonitori dopaminergici nei pazienti emicranici con e senza RLS, al fine di verificare l'associazione tra la presenza di RLS e sintomi premonitori; in particolare è stata esaminata la presenza di almeno uno tra: sbadigli frequenti, desiderio incontrollabile per un cibo, nausea e sonnolenza, da 2 a 48 ore prima dell'inizio del dolore nell'emicrania senz'aura o dell'aura nell'emicrania con aura.

La qualità del sonno è stata valutata per mezzo della Pittsburgh Sleep Quality Index (114), uno strumento che fornisce una misura riproducibile e standardizzata della qualità del sonno e che permette una distinzione tra soggetti con buona e scarsa qualità soggettiva del sonno (“good sleepers ” e “poor sleepers”), permettendo, inoltre, una breve valutazione di vari disturbi del sonno che possono compromettere la qualità del sonno. La Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) è un questionario di auto-somministrato che valuta la qualità del sonno e i disturbi del sonno, in un intervallo di tempo di 1 mese. 19 items separati generano il punteggio di 7 componenti: la qualità soggettiva del sonno, la latenza del sonno, la durata del sonno, l'efficienza abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci per dormire e la disfunzione diurna. La somma del punteggio di queste sette componenti genera un punteggio globale.

Un punteggio globale alla PSQI >5 ha una sensibilità del 89,6% e un specificità del 86,5% nel distinguere i soggetti che presentano una buona (“good sleepers”) o una scarsa (“poor sleepers”) qualità soggettiva del sonno.

L'eccessiva sonnolenza diurna è stata valutata per mezzo della Epworth Sleepiness Scale (ESS) (115, 116), un questionario di auto-somministrazione che fornisce una misura del livello generale di sonnolenza diurna del soggetto. Viene valutata in particolare la possibilità di appisolarsi o di addormentarsi del soggetto in 8 differenti situazioni, comunemente riscontrate nella vita quotidiana. Il soggetto deve in particolare scegliere un punteggio tra 0 e 3 per ciascuna situazione, che indica il grado di

probabilità di addormentarsi del soggetto nella specifica situazione. La somma dei singoli punteggi fornisce il punteggio globale alla ESS; un punteggio totale superiore a 10 è indicativo di eccessiva sonnolenza diurna.

La diagnosi di RLS è stata posta in base ai criteri clinici essenziali proposti dalla International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) nel 1995 ed aggiornati nel 2003 (117, 118).

Questi includono:

- 1) Bisogno irresistibile ed intenso di muovere le gambe, associato a sintomi sensitivi (parestesie o disestesie);
- 2) Irrequietezza ed agitazione motoria, espressa con il movimento, che fornisce sollievo alla sensazione di bisogno irresistibile ed intenso di muovere le gambe;
- 3) Netta accentuazione dei sintomi con il riposo;
- 4) Peggioramento serale, al momento di coricarsi e/o nelle prime ore della notte.

A conferma della diagnosi clinica di RLS è stato condotto, in un sottogruppo di pazienti, un esame polisonnografico, al fine di verificare la presenza di movimenti periodici degli arti durante il sonno (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS).

I PLMS sono stati classicamente descritti come movimenti ritmici di estensione dell'alluce e di dorsiflessione della caviglia, con flessione occasionale del ginocchio e dell'anca, anche se il pattern dei PLMS può presentarsi altamente variabile.

La classificazione vigente dei disturbi del sonno include la presenza di movimenti involontari agli arti durante il sonno o durante la veglia rilassata tra i criteri di supporto alla diagnosi di RLS; anche se non specifici, studi polisunnografici hanno mostrato la presenza di PLMS in oltre l'80% dei soggetti con diagnosi clinica di RLS (118).

Per verificare la presenza di PLMS, a conferma della diagnosi clinica di RLS, ed escludere la presenza di ulteriori disturbi del sonno, in un sottogruppo di pazienti con attacchi ad emergenza preferenziale notturno-mattutina, è stata effettuata una registrazione notturna video-polisunnografica.

La registrazione includeva: 6 derivazioni EEG (F4-A1, C4-A1, O2-A1, F3-A2, C3-A2, O1-A2), con gli elettrodi posizionati in accordo al sistema internazionale 10-20, due canali elettrooculografici (EOG), un canale elettromiografico del mento, un sensore di flusso oro-nasale, una fascia toraco-addominale, un pulsossimetro ed elettrodi elettromiografici di superficie a livello dei muscoli tibiali anteriori bilateralmente (119).

I PMLS sono definiti come movimenti stereotipati agli arti inferiori durante il sonno di durata compresa tra 0.5–10 secondi, con un intervallo tra i movimenti compreso tra 5-90 secondi, presenti in serie di almeno 4 movimenti consecutivi durante il sonno, con ampiezza minima di un movimento corrispondente ad un aumento superiore a 8 μ V rispetto all'attività EMG a riposo.

E' stato calcolato l'indice PLMS, che corrisponde al numero di movimenti periodici agli arti inferiori in un'ora di sonno.

Secondo la nuova classificazione ICSD-2 (17), la presenza di PLMS è significativa se l'indice PLMS risulta $\geq 15/h$.

Oltre alla valutazione della presenza di PLMS, è stata effettuata una valutazione poligrafica per escludere concomitanti disordini del sonno, in particolare è stata verificata l'assenza di disordini respiratori correlati al sonno, in accordo ai criteri ICSD-2 (17).

Ai pazienti con diagnosi di RLS è stata somministrata la International RLS Study Group Rating Scale (IRLS) (120), che consiste in dieci domande che investigano l'intensità, la frequenza e l'impatto dei sintomi sull'umore del paziente e sul livello di funzionamento diurno; ciascuna domanda contiene 5 opzioni come risposta, da 0 (nessun impatto) a 4 (impatto molto severo) e il punteggio totale varia tra 0 e 40.

I sintomi della RLS vengono considerati, in base al punteggio ottenuto in: lievi (1-10), moderati (11-20), severi (21-30) e molto severi (31-40).

7. RISULTATI

Sono stati arruolati presso il Centro Cefalee della Clinica Neurologica dell'Università di Pisa 180 pazienti consecutivi, 142 femmine e 38 maschi, di età compresa tra 19 e 77 anni, rispondenti ai criteri diagnostici per emicrania senza e con aura (IHS, 2004).

Il campione è risultato costituito da 165 pazienti con emicrania senz'aura, 10 con diagnosi di emicrania senza e con aura e 5 pazienti affetti esclusivamente da emicrania con aura.

Un quadro di RLS è stato diagnosticato, in accordo ai criteri proposti dalla International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG, 2003) (117), in 41 pazienti (22,7% dei pazienti emicranici), tra i quali 36 presentavano emicrania senz'aura e 5 emicrania senza e con aura.

Il gruppo di pazienti con RLS era composto da 36 femmine e 5 maschi, pertanto il 25,3% delle femmine ed il 13,1% dei maschi presentava comorbidità con RLS.

E' stata, inoltre, osservata la distribuzione dei pazienti con RLS, in base alle decadi di età; in particolare abbiamo suddiviso le fasce di età in: 19-29 anni (39 pazienti), 30-39 anni (32 pazienti), 40-49 anni (54 pazienti), 50-59 anni (38 pazienti), 60-69 anni (10 pazienti), 70-79 anni (7 pazienti).

L'occorrenza di RLS in funzione delle epoche di vita è riportata in Tab. 1.

Tab. 1.

Fascia d'età	Presenza di RLS
19-29 anni (n=39)	5 (12,8%)
30-39 anni (n=32)	10 (31,2%)
40-49 anni (n=54)	11 (20,3%)
50-59 anni (n=38)	11 (28,9%)
60-69 anni (n=10)	2 (20%)
70-79 anni (n=7)	2 (28,5%)

La severità dei sintomi della RLS, valutata per mezzo dell'IRLS Rating Scale, è risultata lieve in 8 pazienti, moderata in 21 pazienti e severa in 12 pazienti.

In relazione alla frequenza degli attacchi emicranici dei pazienti con RLS, 24 presentavano emicrania episodica, 17 emicrania cronica, pertanto la comorbidità con

RLS era presente nel 18,1% dei pazienti con emicrania episodica (n=132) e nel 35,4% dei pazienti con emicrania cronica (n=48) (Tab. 2).

E' stata, in particolare, rilevata l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra emicrania cronica e RLS, impiegando il Test del Chi-Quadrato con la correzione di Yates ($\chi^2= 5.0$, significatività > 3.84 , con $P<0.05$).

Tab. 2.

	Presenza di RLS	Assenza di RLS
Emicrania episodica (n=132)	24 (18,1%)	108
Emicrania cronica (n= 48)	17 (35,4%)	31

Per quanto riguarda il grado di disabilità causato dalla cefalea, misurata con il punteggio del MIDAS, la disabilità era minima o assente per 26 pazienti, lieve per 49 pazienti, moderata per 52 pazienti e severa per 53 pazienti.

I pazienti con RLS presentavano: 2 pazienti disabilità minima o assente, 6 pazienti disabilità lieve, 11 pazienti disabilità moderata, 22 pazienti disabilità severa (Tab. 3).

Tab. 3.

Grado di disabilità (MIDAS)	Presenza di RLS	Assenza di RLS
Grado I (n=26) Disabilità minima o assente	2 (7,7)	24 (92,3%)
Grado II (n=49) Disabilità lieve	6 (12,2%)	43 (87,8%)
Grado III (n=52) Disabilità moderata	11 (21,2%)	41 (78,8%)
Grado IV (n=53) Disabilità severa	22 (41,5%)	31 (58,5%)

In base al punteggio alla scala MIDAS, i pazienti sono stati, inoltre, suddivisi in due gruppi (Tab. 4): pazienti con disabilità assente, minima o lieve (Grado I e II) e pazienti con grado di disabilità moderato-severo (Grado III-IV).

E' stato effettuato un Test del Chi Quadrato con la correzione di Yates e l'associazione tra la presenza di RLS e disabilità degli attacchi emicranici di grado moderato-severo è risultata statisticamente significativa ($\chi^2= 9,5$, significatività $> 6,63$, con $P<0.01$).

Tab. 4.

Grado di disabilità (MIDAS)	Presenza di RLS	Assenza di RLS
Grado I-II (n=75)	8	67
Grado III-IV (n=105)	33	72

In merito alla rappresentazione temporale degli attacchi, 47 pazienti rispondevano ai criteri per l'identificazione del "sottotipo notturno", 71 pazienti corrispondevano al "sottotipo indifferente" e 62 pazienti al "sottotipo diurno".

La Tab. 5 mostra la differente rappresentazione dei sottotipi in base alla decade di età; questi dati, anche se su campioni di dimensioni ridotte, mostrano una tendenza verso un aumento della prevalenza degli attacchi notturno-mattutini con l'aumentare dell'età, e una progressiva, graduale riduzione del sottotipo diurno all'aumentare dell'età.

Tab. 5.

Fascia d'età	"Sottotipo notturno"	"Sottotipo indifferente"	"Sottotipo diurno"
19-29 anni (n=39)	5 (12,8%)	14 (35,9 %)	20 (51,3%)
30-39 anni (n=32)	6 (18,7%)	12 (37,5%)	14 (43,8%)
40-49 anni (n=54)	11 (20,4%)	25 (46,3%)	18 (33,3%)
50-59 anni (n=38)	13 (34,2%)	15 (39,5%)	10 (26,3%)
60-69 anni (n=10)	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)
70-79 anni (n=7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0 %)

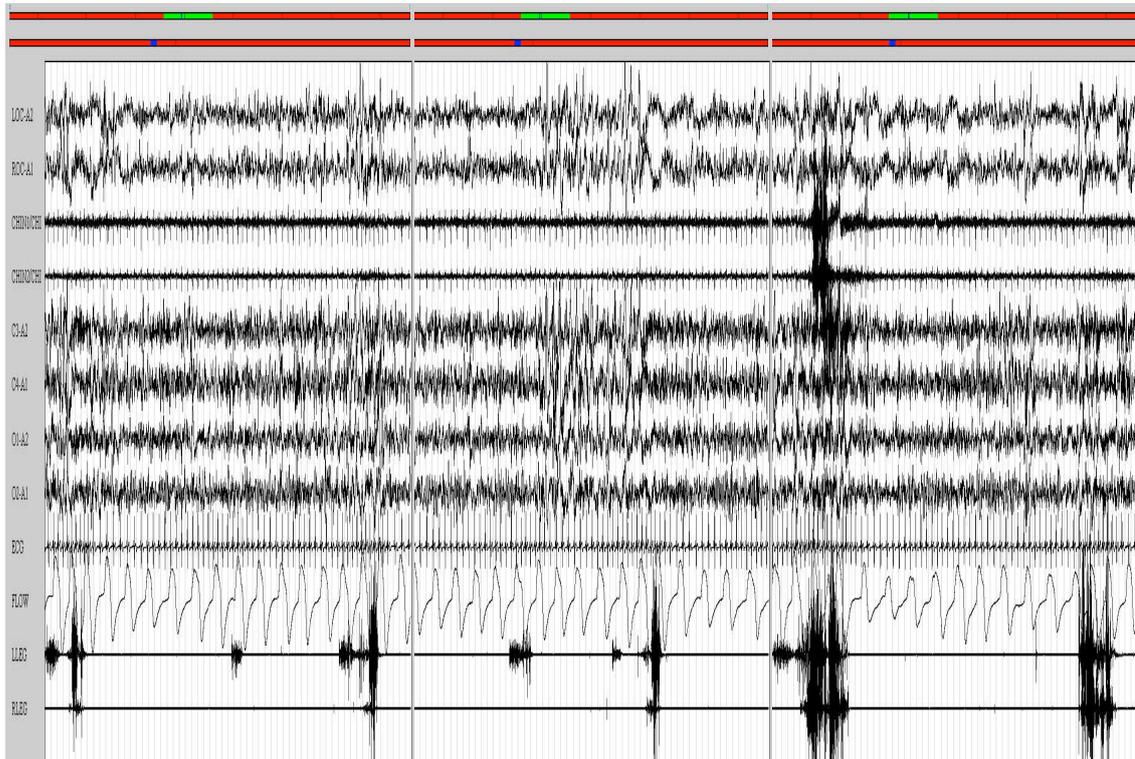
Dividendo i pazienti in accordo al sottotipo di presentazione preferenziale degli attacchi: tra i pazienti emicranici con RLS, 20 presentavano il "sottotipo notturno" (42,5% dei pazienti con sottotipo notturno), 15 il "sottotipo indifferente" (21,1% del sottotipo indifferente) e 6 pazienti il "sottotipo diurno" (9,6% dei pazienti con sottotipo diurno). La prevalenza di RLS è risultata, pertanto, maggiormente rappresentata nei pazienti che presentavano profilo notturno, seguita dal sottotipo indifferente, e solo una limitata quota di pazienti con sottotipo diurno presentava l'associazione con RLS (Tab. 6).

Tab. 6.

	Diagnosi clinica di RLS
“Sottotipo notturno” (n=47)	20 pazienti (42,5%)
“Sottotipo indifferente” (n=71)	15 pazienti (21,1%)
“Sottotipo diurno” (n=62)	6 pazienti (9,6%)

In 13 dei pazienti con diagnosi di RLS ed emergenza preferenziale degli attacchi notturno-mattutina, la diagnosi clinica è stata confermata mediante esame polisonnografico (PLMS index $\geq 15/h$) ed è stata esclusa la presenza di ulteriori disturbi del sonno. Riportiamo un caso ad esempio (Fig. 1).

Fig. 1. Paziente di 45 anni, sesso femminile, diagnosi clinica di RLS, occorrenza degli attacchi emicranici preferenzialmente notturno-mattutina, PLMS index 30/h, RLS di grado severo, PSQI 19, ESS 12, assenza di disturbi respiratori del sonno.



E' stata analizzata la presenza “sintomi premonitori”, valutando la presenza di almeno un sintomo tra presenza di sbadigli, nausea, desiderio incontrollabile per un cibo e

sonnolenza, da 2 a 48 ore prima dell'inizio del dolore nell'emicrania senz'aura e prima dell'aura nell'emicrania con aura.

115 pazienti presentavano almeno un sintomo premonitore dopaminergico (63,8% dei pazienti emicranici).

Tra i pazienti con RLS, 31 presentavano almeno un sintomo premonitore dopaminergico (75,6%), mentre tale riscontro occorreva in 84 dei 139 pazienti emicranici privi di RLS (60,4%) (Tab. 7).

Tab. 7.

	Presenza di RLS	Assenza di RLS
Sintomi premonitori dopaminergici (n=115)	31 (75,6%)	84 (60,4%)
Assenza di sintomi premonitori dopaminergici (n=65)	10	55

Nessuna correlazione significativa è, tuttavia, emersa tra presenza di RLS e sintomi premonitori dopaminergici, impiegando il Test del Chi-Quadrato con la correzione di Yates.

Per quanto riguarda, invece, la presenza di alterata qualità soggettiva del sonno, nella presente casistica 97 pazienti presentavano un punteggio PSQI minore o uguale a 5 ("good sleepers"), 83 pazienti superiore a 5 ("poor sleepers").

Pertanto il 53,9% dei pazienti emicranici, presentava una buona qualità soggettiva del sonno, mentre il restante 46,1% dei pazienti esaminati lamentava una scarsa qualità soggettiva del sonno.

In particolare, il 38,6% dei pazienti con emicrania episodica presentava scarsa qualità soggettiva del sonno, verso il 66,7% dei pazienti con emicrania cronica (Tab.8).

Tab. 8.

	"Good Sleepers"	"Poor Sleepers"
Emicrania episodica (n=132)	81 (61,4%)	51 (38,6%)
Emicrania cronica (n=48)	16 (33,3%)	32 (66,7%)

Tra i pazienti con RLS, 17 presentavano qualità soggettiva del sonno soddisfacente (41,5%), mentre risultava scarsa in 24 soggetti (58,5% dei pazienti con diagnosi di RLS).

I dati relativi alla severità dei sintomi della RLS, in riferimento alla qualità soggettiva del sonno, sono riassunti in Tab. 9.

Tab. 9.

Severità dei sintomi della RLS	“Good sleepers”	“Poor sleepers”
Leggeri	8	/
Moderati	9	12
Severi	/	12
Molto severi	/	

Da questi dati emerge come nei pazienti con RLS e buona qualità soggettiva del sonno, la severità della RLS, variava da leggera a moderata, mentre nei pazienti con scarsa qualità del sonno, si presentava moderato-severa.

Nella presente casistica, 19 pazienti presentavano eccessiva sonnolenza diurna, definita da un punteggio alla ESS superiore a 10, e tutti questi pazienti presentavano una scarsa qualità soggettiva del sonno, in accordo al punteggio PSQI.

Tra i pazienti con eccessiva sonnolenza diurna, 12 pazienti presentavano emicrania episodica, 7 cronica, pertanto il 9% dei pazienti con emicrania episodica ed il 14,5% di quelli con emicrania cronica, presentavano eccessiva sonnolenza diurna, almeno per quanto stimato mediante la ESS.

Tra i pazienti con diagnosi di RLS, 8 pazienti presentavano eccessiva sonnolenza diurna (19,5%) e scarsa qualità soggettiva del sonno; di questi pazienti 4 presentavano emicrania episodica e 4 emicrania cronica.

8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'occorrenza di RLS nella presente casistica ambulatoriale è risultata pari al 22,7%, e tale valore appare superiore a quanto documentato da studi sia europei che statunitensi (121) che hanno rilevato valori intorno al 10% di prevalenza nella popolazione generale adulta, mentre risulta prossimo al dato del 25,6% riscontrato in una più limitata popolazione di pazienti emicranici italiani (22).

Frequenze minori sono riportate in casistiche su popolazioni taiwanesi e giapponesi (11,4% e 13,7% rispettivamente); questi dati sono comunque in accordo ad una minore prevalenza di RLS nelle popolazioni asiatiche (23,25).

In questo studio, la diagnosi di RLS era presente in 36 pazienti con emicrania senz'aura ed in 5 pazienti con emicrania senza e con aura; nessuno dei pazienti con emicrania con aura pura presentava invece la comorbidità con RLS.

I dati di questa indagine sono risultati coerenti a quelli della letteratura, anche in merito alla maggior rappresentazione di RLS nei soggetti con emicrania senz'aura, mentre per quanto riguarda l'emicrania con aura, per quanto il campione numerico sia ristretto, i rilievi del presente studio sembrerebbero, comunque, supportare l'osservazione di D'Onofrio et al. (29), che hanno escluso l'esistenza di associazione tra RLS ed emicrania con aura.

La prevalenza di RLS nella popolazione generale aumenta in relazione con l'età ed è maggiormente rappresentata nel sesso femminile (121); anche nella presente casistica di pazienti emicranici, la RLS era prevalente nel sesso femminile (25,3% delle femmine vs. il 13,1% dei maschi), mentre non si evidenziava un chiaro aumento della sua frequenza all'aumentare dell'età. La RLS era, infatti, rappresentata in maniera pressoché omogenea nelle varie decadi di vita (frequenze comprese tra il 20 ed il 31,2%), ad eccezione della decade 19-29 anni, in cui si notava una frequenza del 12,8% circa; l'omogenea occorrenza di RLS nelle diverse decadi di vita esclude che l'elevata incidenza del disturbo del sonno osservata sia correlabile a dati anagrafici ed anzi enfatizza l'ipotesi che l'emicrania rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di RLS, indipendentemente dall'età.

In questo studio è stata esaminata la relazione tra presenza di RLS e frequenza e severità dell'emicrania. E' stato possibile porre diagnosi di RLS nel 18,1% dei soggetti con

emicrania episodica e nel 35,4% dei soggetti con pattern cronico e l'associazione tra emicrania cronica e RLS è risultata statisticamente significativa.

Nelle ultime decadi, numerosi studi presenti in letteratura si sono concentrati sul processo di “trasformazione” dell'emicrania da forme episodiche a croniche e l'emicrania viene ad oggi considerata come un disordine cronico con manifestazioni episodiche nella maggioranza dei pazienti; è, tuttavia, ben nota la possibilità che in percentuali limitate, ma significative, pari a circa il 3% annuo, il quadro episodico evolva in cronico, ovvero che da frequenze inferiori si passi a frequenze superiori a 15 giorni/mese (122).

L'emicrania cronica rappresenta una condizione clinica altamente disabilitante, con importante impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti ed importanti costi sia individuali che socio-sanitari (123).

Tra i fattori di rischio di cronicizzazione dell'emicrania vengono inclusi: uso eccessivo di farmaci sintomatici, elevata frequenza di attacchi, obesità, comorbidità con disturbi d'ansia e dell'umore, eventi di vita stressanti, overuse di caffeina, basso livello di educazione e socio-economico e sesso femminile (124,125).

L'esatto ruolo di disturbi del sonno associati all'emicrania nel processo di cronicizzazione non è, tuttora, stato adeguatamente indagato né, pertanto, pienamente compreso. Alcune indagini hanno suggerito che russamento ed insonnia siano associati al rischio di cronicizzazione; tuttavia questi studi sono stati condotti su popolazioni di soggetti cefalalgici eterogenee e pertanto l'esatto ruolo della comorbidità tra emicrania e disturbi del sonno appare ancora incerta e meritevole di studi più accurati.

Nella presente casistica l'emicrania cronica era associata in maniera significativa alla presenza di RLS; quest'ultima potrebbe quindi rappresentare un fattore di rischio per la cronicizzazione dell'emicrania, con importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. Per quanto riguarda il grado di disabilità associato all'emicrania, valutato per mezzo del questionario MIDAS, è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di RLS ed un grado di disabilità, conseguente agli episodi cefalalgici, di grado moderato-severo.

Per quanto riguarda la presenza di un'emergenza preferenziale degli attacchi notturno-mattutina, l'associazione con RLS era presente nel 42,5% dei pazienti con “sottotipo notturno”, nel 21,1% dei soggetti con “sottotipo indifferente”, ed infine solo un numero

limitato di pazienti con sottotipo diurno presentava l'associazione con RLS (9,6%). La diagnosi di RLS è risultata, pertanto, maggiormente rappresentata nei soggetti con emergenza preferenziale degli attacchi notturno-mattutini, seguita da quelli che presentavano attacchi ad emergenza sia notturna sia diurna.

E' stata, inoltre, valutata la presenza di sintomi premonitori dopaminergici nei soggetti emicranici con RLS e, a differenza di uno studio precedentemente condotto sulla popolazione italiana (26), non è stata evidenziata un'associazione significativa tra sintomi premonitori dopaminergici e la presenza di RLS nei soggetti emicranici.

I sintomi dopaminergici appaiono altamente rappresentati nella popolazione di pazienti emicranici (63,8%), senza, tuttavia, differenze significative tra pazienti emicranici senza e con RLS.

In accordo ai dati di questo studio, si può ipotizzare che non solo la diagnosi di RLS sia maggiormente rappresentata nei soggetti emicranici rispetto ai non emicranici, ma che tale associazione non sia neutra, ma comporti implicazioni sulla presentazione clinica dell'emicrania, in particolare favorendone una maggiore frequenza degli episodi, un maggior grado di severità degli attacchi, espressa dalla più elevata disabilità ed, infine, un'emergenza preferenziale notturno-mattutina degli attacchi.

L'impiego del questionario Pittsburgh Sleep Quality Index ha permesso di rilevare una scarsa qualità soggettiva del sonno nel 46,1% del campione di soggetti emicranici con valori rispettivamente del 38,6% dei soggetti con emicrania episodica e del 66,7% dei soggetti con emicrania cronica.

I soggetti con emicrania, soprattutto cronica, riportavano percezione di una scarsa qualità soggettiva del sonno, solo parzialmente spiegata dall'associazione con RLS.

Ulteriori studi saranno necessari per chiarire il contributo di altri eventuali disturbi del sonno, nonché di disordini psichiatrici presenti in comorbidità, nel determinare l'alto valore di prevalenza (66,7%) di non soddisfacente qualità soggettiva del sonno nei soggetti con emicrania cronica.

Per quanto riguarda la presenza di eccessiva sonnolenza diurna, valutata per mezzo della Epworth Sleepiness Scale, questa era presente solamente nel 10,5% dei soggetti emicranici (9% dei soggetti con emicrania episodica e 14,5% dei soggetti con emicrania cronica). Dati epidemiologici, indicano una prevalenza di eccessiva sonnolenza diurna nella popolazione generale fino al 12% dei soggetti (126); la rappresentazione

dell'eccessiva sonnolenza diurna nei soggetti emicranici, appare simile a quella della popolazione generale e l'assenza di eccessiva sonnolenza diurna, anche nei soggetti emicranici con scarsa qualità soggettiva del sonno, potrebbe essere riferibile ad una condizione di iperarousal psicofisiologico, simile a quanto descritto nell'insonnia cronica.

Per quanto riguarda il gruppo di pazienti con RLS, il 58,5% presentava una scarsa qualità soggettiva del sonno e sintomi di RLS moderato-severi, mentre quelli con buona qualità soggettiva del sonno, sintomi di grado lieve-moderato.

L'eccessiva sonnolenza diurna era presente nel 19,5% dei soggetti con RLS e tutti questi soggetti presentavano una scarsa qualità soggettiva del sonno.

I risultati di questo studio supportano l'esistenza di un'associazione tra emicrania e sindrome delle gambe senza riposo, in grado di influenzare il profilo clinico di tale cefalea primaria.

L'identificazione nei pazienti emicranici della comorbidità con RLS, comporta, inoltre, importanti implicazioni terapeutiche.

I farmaci antidepressivi, specie triciclici ed in minor misura SSRI, sono ampiamente utilizzati nel trattamento di profilassi dell'emicrania (127), tuttavia è ben noto come questi farmaci siano in grado di aggravare i sintomi della RLS (128); pertanto queste molecole, in caso di comorbidità delle due condizioni, dovrebbero essere, per quanto possibile, evitati.

I farmaci di maggior impiego nella terapia della RLS sono rappresentati dai dopamino-agonisti. Questi farmaci sono in grado di fornire un rapido e importante miglioramento della sintomatologia della RLS e studi polisonnografici hanno mostrato una netta riduzione dei PLMS, con, tuttavia, assente o scarso miglioramento dell'architettura del sonno. Inoltre gli agonisti dopaminergici, sebbene farmaci di pronta efficacia nell'alleviare i sintomi di RLS ed i PLMS, frequentemente non contribuiscono ad incrementare la durata del sonno e a ridurre la quota di risvegli notturni (129-132).

Diversi studi hanno mostrato l'efficacia di Gabapentin nel trattamento dell'emicrania, anche delle forme croniche (133-135) e dati promettenti riguardano l'utilizzo di Pregabalin (136,137).

Il Gabapentin si è dimostrato, inoltre, efficace nel trattamento dei sintomi della RLS e studi polisonnografici hanno mostrato, oltre alla riduzione dei PLMS, anche un miglioramento dell'architettura del sonno (138-140).

Un recente studio polisonnografico condotto da Saletu et al. (141), ha valutato l'impiego di Gabapentin rispetto a Ropinirolo in pazienti con RLS, mostrando una maggiore riduzione dei PLMS durante il trattamento con Ropinirolo rispetto al Gabapentin; quest'ultimo era però in grado di provocare un miglioramento dell'efficienza del sonno, della latenza del sonno e della qualità soggettiva del sonno. Durante la terapia con Gabapentin si osservava riduzione dello stadio 1 del sonno, aumento del sonno ad onde lente e della fase REM e riduzione della latenza del sonno REM; invece nei pazienti in trattamento con Ropinirolo, gli autori osservavano aumento della fase 2 del sonno NREM, riduzione del sonno ad onde lente e aumento della latenza della fase REM.

Anche il Pregabalin è stato studiato nel trattamento della RLS (142, 143); Garcia-Borreguero et al. (142) hanno condotto uno studio clinico e polisonnografico per determinare l'efficacia e la tollerabilità di Pregabalin nei pazienti con diagnosi di RLS idiopatica. Questo studio ha mostrato un'efficacia significativa di Pregabalin sui sintomi motori e sensitivi della RLS, con miglioramento, infine, dell'architettura del sonno (aumento del sonno ad onde lente, riduzione della veglia infrasonno e riduzione degli stadi 1-2) e dei PLMS.

Gabapentin e Pregabalin sarebbero, pertanto, in grado di provocare un miglioramento dell'architettura del sonno, oltre ad un miglioramento dei sindromi della RLS e ad una riduzione dei PLMS.

Varie evidenze suggeriscono l'efficacia di Gabapentin e Pregabalin nel trattamento sia dell'emicrania che della sindrome delle gambe senza riposo e dovrebbero, quindi, essere considerati farmaci di prima scelta, nel caso di pazienti emicranici che presentino comorbidità con RLS.

Nella presente casistica, la RLS risultava maggiormente rappresentata nei soggetti con attacchi ad emergenza preferenziale notturno-mattutina; in questo gruppo di pazienti, il miglioramento dell'architettura del sonno, descritto durante la terapia con Gabapentin e Pregabalin, potrebbe, inoltre, svolgere un ruolo protettivo sulla presentazione degli attacchi ad esordio notturno.

La sindrome delle gambe senza riposo è una condizione spesso misconosciuta; la sua identificazione nei pazienti emicranici può assumere importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche, infatti, un adeguato trattamento del disturbo del sonno potrebbe, oltre che migliorare direttamente ed in maniera contingente la qualità di vita del paziente, svolgere in una prospettiva life-time un importante ruolo nel prevenire la trasformazione dell'emicrania da forma episodica a cronica.

9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Romberg MH. A Manual of the Nervous Disease of Man. Vol. I London, Sydenham Society, 1853.
2. Liveing E. On Megrim, Sick-headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-storms. London, Churchill, 1873.
3. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003; 43: 282-92.
4. Fox AW, Davis RL. Migraine chronobiology. *Headache* 1998; 38: 436-441.
5. 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.
6. Galego JC, Cipullo JP, Cordeiro JA, Tignola WA. Clinical features of episodic migraine and transformed migraine: a comparative study. *Arch Neuropsiquiatr* 2002; 60: 912-916.
7. Kelman L., Rains A. Headache and sleep: examination of sleep pattern and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005; 45: 904-910.
8. Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology* 1970; 20: 513-8.
9. Dexter JD. Studies in nocturnal migraine. *Arch Neurobiol* 1974; 37 Suppl: 281-300.
10. Dexter JD. The relationship between stage III + IV + REM sleep and arousals with migraine. *Headache* 1979; 19 : 364-9.
11. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache* 2007; 47 : 1178-83.
12. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003; 60: 1366.

13. Calhoun AH, Ford S, Finkel AG, Kahn KA, Mann JD. The prevalence and spectrum of sleep problems in women with transformed migraine. *Headache* 2006; 46: 604-10.
14. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010; 50: 1464-72.
15. Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: Findings from the National Comorbidity Survey-Replication Study. *Cephalalgia* 2011; 31: 648-53.
16. Headache Classification Committee of the International headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 24-25.
17. American Academy of Sleep Medicine. ICSD2, International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005, 1-288.
18. Jacome DE. Blepharoclonus, pseudoasterixis, and restless feet. *Am J Med Sci* 2001; 322: 137-40.
19. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159-63.
20. Young WB, Piovesan EJ, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr* 2003; 8: 450-6.
21. 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 Nov; 27: 1255-60.
22. D'Onofrio F, Bussone G, Cologno D, Petretta V, Buzzi MG, Tedeschi G, Bonavita V, Cicarelli G. Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 1: 169-72.

23. Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 524-8.
24. Lai SC, Chen RS. Restless legs syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2008; 17: 54-65.
25. Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Watanabe Y, Takashima R, Hirata K. Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011, May 3. [Epub ahead of print]
26. 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 Suppl 1: S166-8.
27. Larner AJ. Migraine with aura and restless legs syndrome. *J Headache Pain* 2007; 8: 141-2.
28. Tartarotti S, Kallweit U, Bassetti CL. Association of restless legs syndrome, chronic motor tic disorder and migraine with aura: a case of a single family. *J Neurol* 2010; 257: 1043-4.
29. D'Onofrio F, Cologno D, Petretta V, Finocchi C, Autunno M, Marsala G, Usai S, Grazzi L, Omboni S, Fofi L, Barbanti P, Bussone G. Restless legs syndrome is not associated with migraine with aura: a clinical study. *Neurol Sci* 2011; 32: 153-6.
30. D'Onofrio F, Cologno D, Cicarelli G, Petretta V, Marsala G, Tullo V, Mea E, Casucci G, Bussone G. Cluster headache patients are not affected by restless legs syndrome: An observational study. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 308-10.
31. Alexiuk NA, Vriend J. Melatonin: effects on dopaminergic and serotonergic neurons of the caudate nucleus of the striatum of male Syrian hamsters. *J Neural Transm* 2007; 114: 549-54.
32. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 2001 Dec; 21: 605-16.

33. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Grazzi L, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia* 1998; 18: 664-7.
34. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 207-13.
35. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-6.
36. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 993-5.
37. Whittom S, Dumont M, Petit D, Desautels A, Adam B, Lavigne G, Montplaisir J. Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Med* 2010; 11: 351-5.
38. Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand Suppl* 1962; 56: 1-28.
39. Bjorklund A, Dunnett SB. Fifty years of dopamine research. *Trends Neurosci* 2007; 30: 185-7.
40. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for existence of monoaminecontaining neurons in central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 1964; 62: 5.
41. Hokfelt T, Johansson O, Fuxe K, Goldstein M, Park D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain. I. Tyrosine hydroxylase in the mes- and diencephalon. *Med Biol* 1976; 54: 427-53.

42. Hokfelt T, Johansson O, Fuxe K, Goldstein M, Park D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain. II. Tyrosine hydroxylase in the telencephalon. *Med Biol* 1977; 55: 21–40.
43. Saavedra JM, Zivin J. Tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase: distribution in discrete areas of the rat limbic system. *Brain Res* 1976; 105: 517–24.
44. Cooper J, Bloom F, Roth R. *The biochemical basis of neuropharmacology*, 7th edn. Oxford, Oxford University Press, 1996.
45. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189–225.
46. Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93–6.
47. Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978; 19: 155–65.
48. Sicuteri F. Hypothesis: migraine, a central biochemical dysnociception. *Headache* 1976; 16: 145-59.
49. Sicuteri F. Hypothesis: migraine, a central biochemical dysnociception. *Headache* 1976; 16: 145-59. Sicuteri F, Boccuni M, Fanciullacci M, D'Egidio P, Bonciani M. A new nonvascular interpretation of syncopal migraine. *Adv Neurol* 1982; 33: 199-208.
50. Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 91-5.
51. Del Bene E, Poggioni M, De Tommasi F. Video assessment of yawning induced by sublingual apomorphine in migraine. *Headache* 1994; 34: 536-8.
52. Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG, Fabbrini G, Brusa L, Roberti C, Zanette E, Lenzi GL. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 36-41.

53. Fanciullacci M, Michelacci S, Curradi C, Sicuteri F. Hyperresponsiveness of migraine patients to the hypotensive action of bromocriptine. *Headache* 1980; 20: 99-102.
54. Piccini P, Pavese N, Palombo C, Pittella G, Distante A, Bonuccelli U. Transcranial Doppler ultrasound in migraine and tension-type headache after apomorphine administration: double-blind crossover versus placebo study. *Cephalalgia* 1995; 15: 399-403.
55. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 399–406.
56. Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 315–321.
57. Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S, Sulavuori S. Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2006; 46: 781–787.
58. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4: 85–90.
59. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 597-602.
60. Salazar G, Fragos M, Vergez L, Sergio P, Cuello D, Rey A. Metoclopramide as an Analgesic in Severe Migraine Attacks: an Open, Single-blind, Parallel Control Study. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2011, 6: 141-5.
61. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. *Cephalalgia* 1990; 10:77–81.

62. Piccini P, Nuti A, Paoletti AM, Napolitano A, Melis GB, Bonuccelli U. Possible involvement of dopaminergic mechanisms in the antimigraine action of flunarizine. *Cephalalgia* 1990; 10: 3–8.
63. Wober C, Brucke T, Wober-Bingol C, Asenbaum S, Wessely P, Podreka I. Dopamine D2 receptor blockade and antimigraine action of flunarizine. *Cephalalgia* 1994; 14: 235–40.
64. Cupini LM, Troisi E, Placidi F, Diomedi M, Silvestrini M, Argiro G et al. Does the antimigraine action of flunarizine involve the dopaminergic system? A clinical-neuroendocrinological study. *Cephalalgia* 1999; 19: 27–31.
65. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49: 201-6.
66. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, Ponti M, Bocchetta A, Gessa GL, Piccardi MP. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998; 51: 781-6.
67. Shepherd AG, Lea RA, Hutchins C, Jordan KL, Brimage PJ, Griffiths LR. Dopamine receptor genes and migraine with and without aura: an association study. *Headache* 2002; 42: 346–51.
68. Maude S, Curtin J, Breen G, Collier D, Russell G, Shaw D et al. The -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is not associated with either migraine or Parkinson's disease. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 49–52.
69. Rebaudengo N, Rainero I, Parziale A, Rosina F, Pavanelli E, Rubino E et al. Lack of interaction between a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and the clinical features of migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 503–7.
70. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3: 35–40.

71. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, Bellis C, Quinlan S, Griffiths LR. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci* 2006; 251: 118-23.
72. McCallum LK, Fernandez F, Quinlan S, Macartney DP, Lea RA, Griffiths LR. Association study of a functional variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility. *Eur J Neurol* 2007; 14: 706-7.
73. Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neurol* 2007; 61: 251–262.
74. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoaminecontaining neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl* 1964; 232: 1–55.
75. Holstege JC, Van Dijken H, Buijs RM, Goedknecht H, Gosens T, Bongers CM. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 1996; 376: 631– 652.
76. Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calctinin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci* 2009; 29: 12532-41.
77. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 752-63.
78. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 275-81.
79. Orazzo C, Pieribone VA, Ceccatelli S, Terenius L, Hökfelt T. CGRP like immunoreactivity in A11 dopamine neurons projecting to the spinal cord and a note on CGRP-CCK cross-reactivity. *Brain Res* 1993; 600: 39– 48.

80. Yasui Y, Saper CB, Cechetto DF. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the visceral sensory cortex, thalamus, and related pathways in the rat. *J Comp Neurol* 1989; 290: 487–501.
81. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193–196.
82. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183–187.
83. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982; 39: 739.
84. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valbuza JS, Coin de Carvalho LB, do Prado GF. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007; 22: 1943-51.
85. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52: 938-43.
86. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, De Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L; Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 92-7.
87. Kraus T, Schuld A, Pollmacher T. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 478-9.
88. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 109-11.

89. Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K. Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 617-8.
90. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932-7.
91. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-4.
92. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, Eidelberg D. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 141-5.
93. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249: 164-70.
94. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindener H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1307-9.
95. Tribl GG, Asenbaum S, Happe S, Bonelli RM, Zeitlhofer J, Auff E. Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 55-60.
96. Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5: 401-6.
97. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006; 129: 2017-28.
98. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, Earley CJ. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009; 132: 2403-12.

99. Mrowka M, Jöbges M, Berding G, Schimke N, Shing M, Odin P. Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2005; 112: 693-701.
100. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, Ravert HT, Dannals RF, Allen RP. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2011; 34: 341-7.
101. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disor* 2000; 15: 154-8.
102. Ondo WG, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 344-8.
103. Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in A11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 383-8.
104. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 2009; 10: 1155-7.
105. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-30.
106. Clemens S, Hochman S. Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2004; 24: 11337-45.
107. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009; 10: 973-5.
108. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56: 263-5.

109. Earley CJ, B Barker P, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006; 7: 458-61.
110. 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: 304-9.
111. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 2009; 29: 351-9.
112. 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: 129-36.
113. 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.
114. 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: 193-213.
115. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
116. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.
117. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10: 634-42.
118. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National

Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-19.

119. Walters AS, Lavigne G, Hening W, Picchietti DL, Allen RP, Chokroverty S, Kushida CA, Bliwise DL, Mahowald MW, Schenck CH, Ancoli-Israel S. The scoring of movements in sleep. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 155-67.

120. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-32.

121. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-46.

122. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006; 5: 148-57.

123. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71: 559–566.

124. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006; 46: 1334-1343.

125. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk Factors for Headache Chronification. *Headache* 2008; 48: 16-25.

126. Hasler G, Buysse DJ, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Ressler W, Angst J. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 521-9.

127. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Migraine prophylaxis: what is new and what we need? *Neurol Sci* 2011; 32 Suppl 1:S111-5.
128. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996; 142: 151-2.
129. Trenkwalder, C. & Paulus, W. restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management *Nat. Rev. Neurol* 2010; 6: 337–346.
130. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27: 907-14.
131. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008; 9: 537-41.
132. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Med* 2009; 10: 630-6.
133. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 151: 145-8.
134. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-128.
135. Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, Demarin V The efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis: an observational open label study. *Acta Clin Croat* 2009 Jun; 48: 145-51.
136. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 35-9.

137. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain* 2011 Apr 9. [Epub ahead of print]
138. Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001; 57: 1717-9.
139. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-9.
140. Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 82-6.
141. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Parapatics S, Gruber G, Nia S, Saletu B. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2010 Apr; 117: 463-73.
142. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Albares J, Pascual M, Palacios JC, Fernandez C. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1897-904.
143. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, García-Borreguero D, Miceli J. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11: 512-9.