

COMORBIDITĂȚILE AFECTIVE ȘI VEGETATIVE - FACTORI POSIBILI DE CRONICIZARE A MIGRENEI

^{1,2}Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., ²Daniela MÎRZAC - stud. a.VI,
¹Stela ODOBESCU - dr. hab. șt. med., conf. cercetător, ¹Lilia ROTARU - dr. șt. med., conf. cercetător,
^{1,2}Oxana GROSU - dr. șt. med.

¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

²IPUSMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie nr. 1

Rezumat:

Durerea cronică constituie un dezastru medico-social. Identificarea factorilor de risc, care duc la cronicizarea durerii este una din problemele stringente ale medicinei moderne.

Cauzele transformării migrenei episodice în migrenă cronică rămân în mare măsură o enigmă, deoarece factorii de risc care contribuie la cronicizare nu sunt pe deplin identificați.

Cercetarea noastră a avut ca scop de a stabili, dacă 2 forme de comorbiditate (afectivă și vegetativă), frecvent asociată migrenei, pot declanșa cronicizarea migrenei episodice. Au fost investigați 97 de pacienți adulți cu migrenă cronică și episodică. Statistica corelațională a constatat că migrenă cronică prezintă un număr de corelații mai mic, mai joase și ne semnificative statistic, în comparație cu pacienții cu migrenă episodică. Astfel, asocierea comorbidităților induce o posibilă dezintegrare și o uniformizare a conectivităților funcționale inter-sistemice cerebrale la pacienții cu migrenă, ceea ce confirmă probabilitatea că tulburările afective și vegetative pot fi considerate ca factori de risc de cronicizare a migrenei.

Cuvinte-cheie: migrenă cronică, migrenă episodică, cronicizarea durerii, tulburare afectivă, tulburare vegetativă.

Summary: Affective and vegetative comorbidities – possible predictors for chronicity in migraine

Chronic pain is a medical and social disaster, thus identifying the risk factors that lead to chronic pain is one of the most pressing problems of modern medicine.

The causes of the transformation of episodic migraine into chronic migraine remain largely an enigma, as the risk factors that contribute to chronicity are not fully identified.

Our research aimed to establish whether 2 forms of comorbidity (affective and vegetative), frequently associated with migraine, can trigger the chronicity of episodic migraine. 97 adult patients with chronic and episodic migraine were investigated. Correlational statistics found that chronic migraine had a lower number of correlations, weaker and statistically insignificant, compared to patients with episodic migraine. Thus, the association of comorbidities induces a possible disintegration and uniformity of functional inter-systemic brain connectivity in migraine patients, which confirms the probability that affective and vegetative disorders can be considered as risk factors for chronic migraine.

Key-words: chronic migraine, episodic migraine, chronicity of pain, affective disorder, vegetative disorder.

Резюме: Аффективные и вегетативные сопутствующие заболевания - возможные факторы хронизации мигрени

Хроническая боль - это медицинская и социальная катастрофа. Выявление факторов риска, приводящих к хронической боли, - одна из актуальных проблем современной медицины.

Причины трансформации эпизодической мигрени в хроническую остаются в значительной степени загадкой, поскольку факторы риска, способствующие хронизации, полностью не определены.

Наше исследование было направлено на то, чтобы установить, могут ли две формы коморбидности (аффективная и вегетативная), часто ассоциируемые с мигренью, вызывать хроническое течение эпизодической мигрени. Обследовано 97 взрослых пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Корреляционная статистика показала, что хроническая мигрень имела меньшее количество корреляций, более слабые и статистически незначимых, по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью. Таким образом, ассоциация сопутствующих заболеваний вызывает возможную дезинтеграцию и единообразие функциональных межсистемных связей мозга у пациентов с мигренью, что подтверждает вероятность того, что аффективные и вегетативные расстройства могут рассматриваться как факторы риска хронической мигрени.

Ключевые слова: хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, хронизация боли, аффективное расстройство, вегетативное расстройство.

Introducere:

Migrena este o tulburare neurovasculară caracterizată prin dureri de cap cu caracter pulsatil, unilaterale, asociată cu o serie de simptome neurologice, hipersensibilitate la lumină, sunet și miros, greață și

o varietate de tulburări vegetative, cognitive, emoționale și motorii.

Actualitatea problemei rezidă în amploarea continuu crescândă. Articolele internaționale aproximează prevalența migrenei la 15% la nivel mondial [1].

În Republica Moldova, conform cercetărilor epidemiologice realizate cu utilizarea criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția a II revizuită (2006), prevalența migrenei se estimează la 20% în populație [18]. Migrena cronică este asociată cu multiple patologii, care au o influență semnificativă asupra evoluției acesteia. Astfel, putem vorbi despre o constelație de comorbidități, dintre care cele mai relevante sunt cele afective și cele vegetative [2].

Mai multe studii au tras concluzia că cea mai importantă comorbiditate a migrenei este comorbiditatea afectivă, ce implică anxietatea și depresia [3, 4]. Pacienții cu migrenă ce au în calitate de comorbiditate depresia prezintă o evoluție mai gravă a bolii [5] și un răspuns mai rău la tratamentul cu inhibitori selecțivi ai receptorilor serotoninergici (SSRIs) [6].

Comorbiditatea vegetativă la pacienții cu migrenă cronică este un subiect mai puțin studiat. Unul dintre motive ar putea fi faptul că intensitatea cefaleei în migrenă umbrește existența altor patologii asociate. Totuși, este cunoscut faptul că sistemul nervos vegetativ este implicat în mecanismele patofiziologice ale migrenei, astfel încât un șir de simptome ce însoțesc atacurile de migrenă sugerează implicarea directă a acestuia: nausea, vomă, hiperemia, paloarea, piloerecția și diaforeza (transpirații abundente) [7].

Variabilitatea cât și substratul acestor asocieri a fost demonstrată de tehnicile neuroimagistice. Astfel, atacurile migrenoase frecvente, specifice migrenei cronice cresc la pacienți conectivitatea funcțională între substanța cenușie peri-aqueductală și alte regiuni cerebrale implicate în modularea durerii (cortexul prefrontal, cortexul cingulat anterior, amigdală), reducând flexibilitatea dinamică și abilitatea de a inhiba răspunsul dureros, ceea ce duce la creșterea hiperexcitabilității cerebrale [8], cât și la formarea altor pattern-uri de activare cerebrală.

Scopul studiului: Studiul dinamicii modificărilor corelaționale stabilite între parametrii migrenoși și parametrii tulburărilor vegetative și afective în posibilă evoluție de la migrena episodică spre migrena cronică. De asemenea am încercat să raportăm dinamica fenomenelor corelaționale la nivel clinic cu datele din literatură a dinamicii conexiunilor funcționale cerebrale la pacienții migrenoși în cercetările cu Rezonanța Magnetică funcțională (RMf)

Materiale și metode: În studiul retrospectiv au fost incluși 97 de pacienți adulți cu migrenă cronică și episodică ai Centrului de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în concordanță cu criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ed. II, revizuită, Societatea Internațională de Cefalee [9].

Repartizarea pacienților cu migrenă a fost efectuată în 2 modalități:

1. Pentru primele 2 loturi punctul de delimitare a servit criteriile Clasificării Internaționale ce stabilește frecvența de ≥ 15 zile pe lună (migrenă cronică) cu cefalee în ultimele 3 luni. Astfel, în lotul I au fost înrolați 52 de pacienți cu migrenă cronică (≥ 15 zile pe lună cu durere) și în lotul II – 45 de pacienți cu migrenă episodică (cu ≤ 14 zile pe lună cu durere).

2. A doua modalitate de delimitare a aceluiași lot de 97 pacienți a fost fondată pe argumentul vehiculat în literatura de specialitate precum că multe schimbări în creier, specifice migrenei cronice, se petrec, de fapt, mult mai timpuriu [10]. Astfel în lotul III au fost incluși 68 de pacienți (≥ 10 zile pe lună cu durere) și în lotul IV - 29 de pacienți (cu ≤ 9 zile pe lună cu durere).

Pentru studiul *tulburărilor afective*, au fost realizate următoarele teste:

- Chestionarul de autoevaluare pentru anxietate Spielberg [11]
- Chestionarul de autoevaluare pentru depresie Beck [12]
- Scala de evaluare a simptomelor (symptom checklist, SCL 90) [13]
- Testul de evaluare a tulburărilor de personalitate (Personality Inventory Disorder, PID) [14]

Pentru studiul *tulburărilor vegetative* a fost realizat Profilul Vegetativ Motor [15] desfășurat, iar pentru cercetarea în cauză au fost precăutate următoarele scale:

- Disfuncția cardio-vasculară
- Vertij-Sincope
- Tetanie neurogenă (hiperexcitabilitate neuromusculară)
- Tulburări sensomotorii (tulburări de conversie)

Parametrii (7 parametri simpli și 1 parametru complex) de descriere a *migrenei* au fost următorii:

- Vârsta de debut a migrenei
- Numărul de zile total pe lună cu migrenă
- Coeficientul „zile – durere” (Numărul de zile cu migrenă X^1 cu intensitatea medie a durerii /lună)
- Numărul de zile cu durere ușoară (2 puncte pe scala analogică vizuală (SAV) a durerii)
- Numărul de zile cu durere moderată (5 puncte pe SAV a durerii)
- Numărul de zile cu durere severă (8 puncte pe SAV a durerii)

- Numărul de zile cu durere foarte severă (10 puncte pe SVA a durerii)
- Numărul de zile / săptămână cu medicamente antalgice

Datele au fost prelucrate statistic și a fost calculat coeficientul de corelație Pearson. Toate corelațiile identificate sunt pozitive și majoritatea statistic semnificative ($p < 0.005$).

Rezultate: Analiza rezultatelor lotului de pacienți incluși în studiu, în prima modalitate, a relevat marea majoritate (cca 3/4) femei (25 bărbați, și 72 femei), ceea ce este în concordanță cu studiile internaționale [16]. Vârsta medie în grupul total este 36,4 ani, cu vârsta minimă 18 ani și vârsta maximă 59 ani. În ceea ce privește vârsta de debut a migrenei, rezul-

tatele noastre descriu 4 cote maxime, la 7 ani, la 15, la 25 și 30, ultimele două fiind mai pronunțate decât primele. Astfel, există un maxim în debutul migrenei în perioadele de copilărie, altul - în adolescență, și alte două la vârsta adultă. Intensitatea fenomenelor algice investigată prin scala analogică vizuală (SAV) a durerii, a demonstrat o distribuție gaussiană cu vârful la „durere moderată” (5 puncte pe SAV), independent de consumul medicamentelor.

Analiza numărului de corelații Pearson semnificativ statistice între parametrii migrenei și parametrii tulburărilor afective și vegetative în fiecare lot, a identificat următoarele: Lotul I – 1 corelație (Fig. 1); Lotul II – 8 corelații (Fig. 2); Lotul III – 0 corelații; Lotul IV – 16 corelații (Fig. 3).



Figura 1. Corelațiile identificate în Lotul I

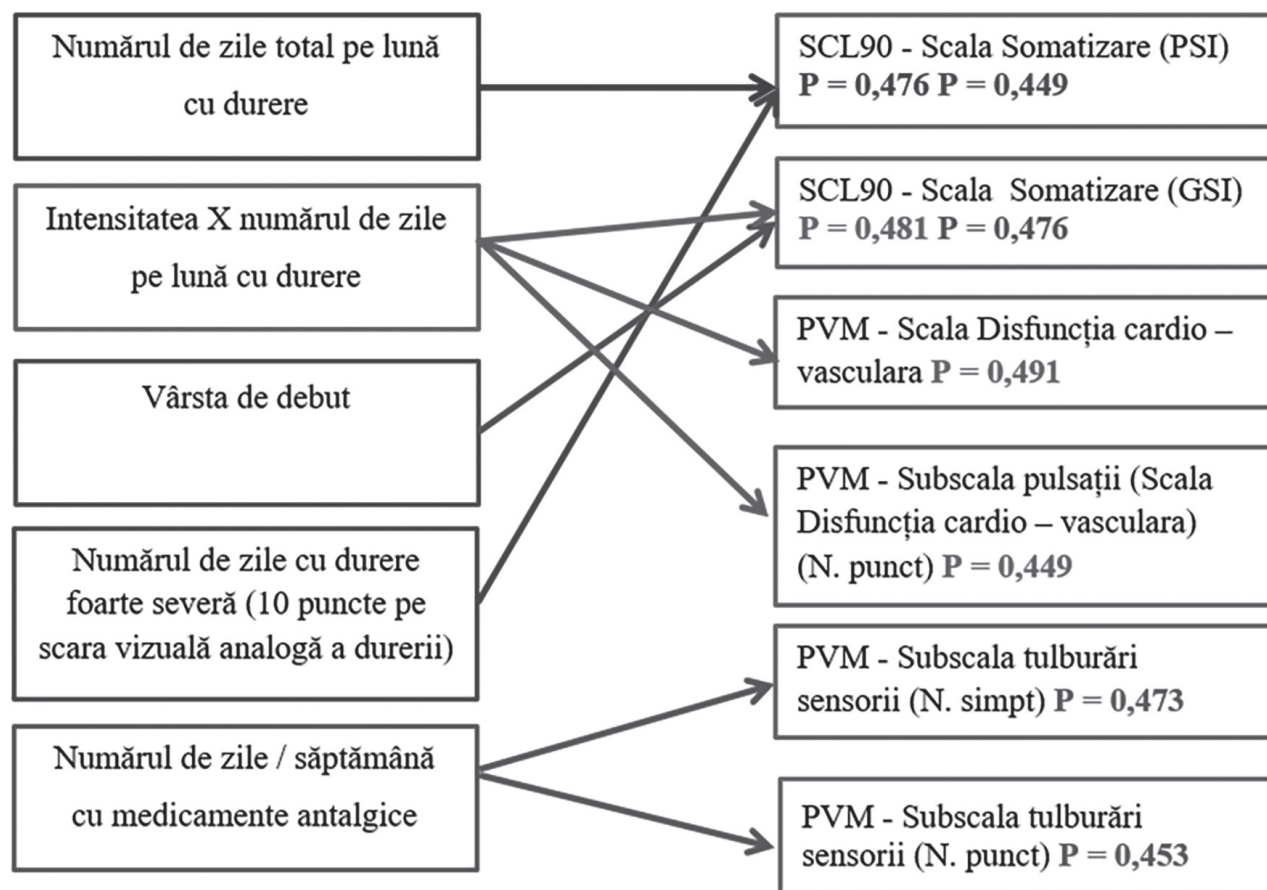


Figura 2. Corelațiile identificate în Lotul II

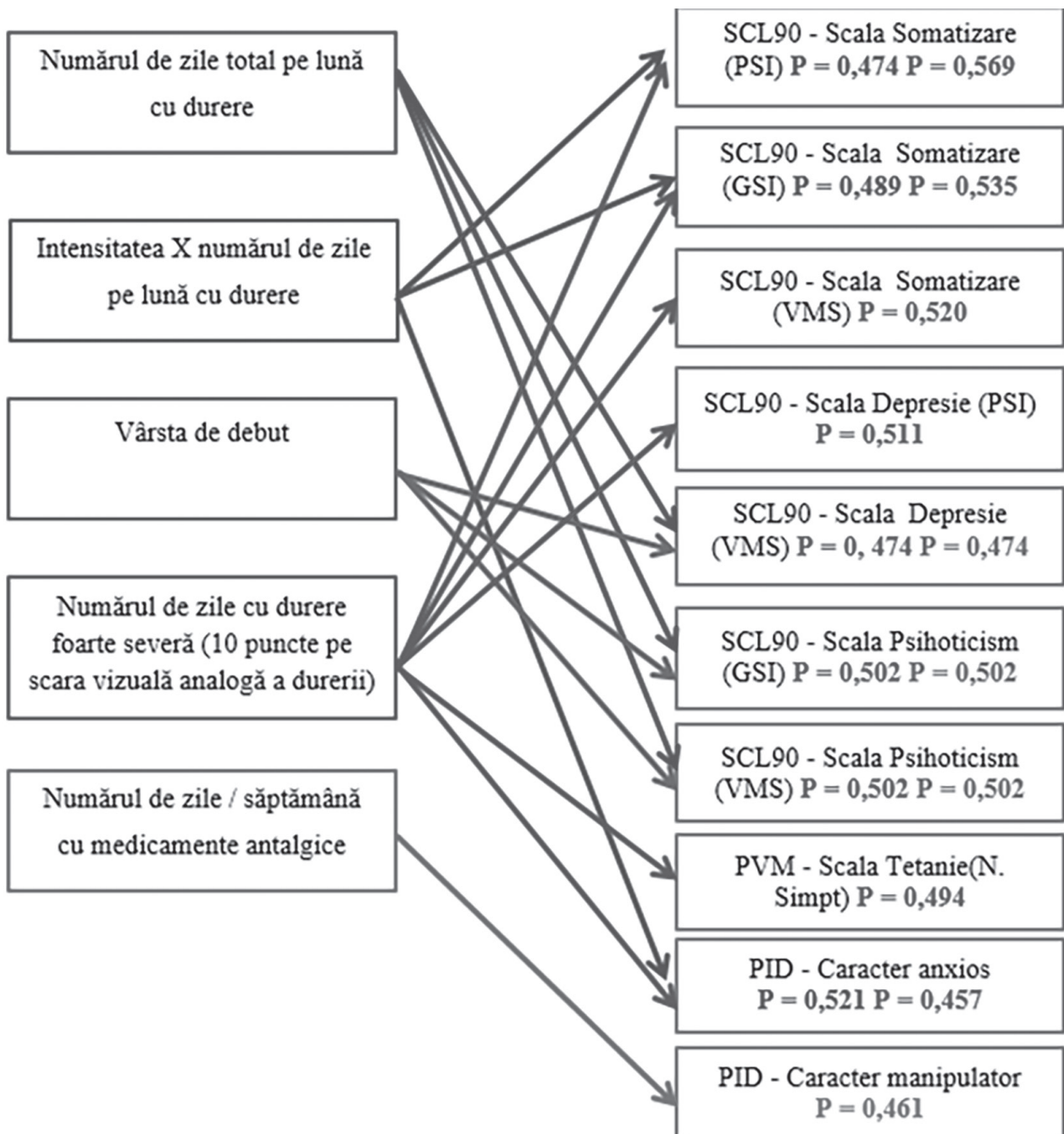


Figura 3. Corelațiile identificate în Lotul IV

Lotul nr 3: 68 de pacienți (din 97 pacienți total) cu „ ≥ 10 zile” pe lună cu durere. În cadrul acestui grup nu au fost identificate corelații semnificative statistic.

Descifrarea abrevierilor:

PVM: Profil Vegetativ Motor

PID: Testul de evaluare a tulburărilor de personalitate

SCL90: Scala de evaluare a simptomelor

VMS: Valoarea simptomului

N. simpt: Numărul de simptome pe care le acuză pacientul

N. punct: Numărul de puncte acumulate la simptomele menționate

PSI: Subscală Somatizării: numărul de simptome pe care le acuză pacientul

GSI: Subscală Somatizării: suma punctelor (gradul de pronunție a simptomelor)

Discuții: Cercetarea noastră este o încercare de a analiza corelațiile dintre fenomenele algice la pacienții cu migrenă episodică și cronică în raport cu 2 tipuri de comorbidități: afectivă și vegetativă. Ipoteza cercetării noastre constă în ideea că numărul de corelații și dinamica lor pot fi analizate și într-o oarecare măsură comparate, cu dinamica rezultatelor cercetărilor publicațiilor internaționale prin Rezonanța Magnetică funcțională (RMf) din prisma conexiunilor structuri-

lor cerebrale între ele, în dependență de tipurile de migrenă: episodică sau cronică.

Dinamica corelațiilor dintre parametrii migrenei cronice și a disfuncțiilor afective și vegetative a produs rezultate ce mimează într-unfel, logica modificărilor conectivității funcționale la RMf, descrise în literatura de specialitate.[8, 19]

După cum vedem în lotul 1 (≥ 15 zile), *fig.1*, și lotul 3 (≥ 10 zile), sunt mult mai puține corelații, decât în lotul 2 (≤ 14 zile), *fig.2*, și 4 (≤ 9 zile), *fig.3*. Deci constatăm un fenomen interesant: cu cât numărul de zile cu durere pe lună este mai mare, numărul de corelații înalte este mai mic și predomină corelații slabe, de regulă statistic ne semnificative ($P > 0.05$). Și invers: cu cât numărul de zile cu durere este mai mic, cu atât mai multe corelații consistente se identifică (de la 0,5 sau mai mari) și statistic semnificative ($P < 0,005$). Acest fenomen sugerează, de fapt, posibilitatea unei *dezintegrări* și/sau unei *uniformizări* intra-sistemice severe în conexiunea structurilor cerebrale implicate în durerea cronică.

Aceste modificări, după cum am menționat mai sus, pot fi convențional comparabile și cu modificările imagistice găsite în fenomenele de evoluție de la migrena episodică spre migrena cronică, în special în cadrul insulei, amigdalei, hipotalamusului, cortexului cingulat anterior și substanței cenușii peri-aqueductale. Astfel, încă o posibilă explicație a corelațiilor ne semnificative la pacienții cu migrenă cronică ar fi nu doar dezintegrarea și uniformizarea conexiunilor cerebrale, ci și resetarea, formarea de conexiuni funcționale noi, pe fundalul dispariției conexiunilor „vechi”, și activarea altor centri cerebrali, ceea ce este, de fapt, vizibil la RMf în publicațiile la acest subiect.[8, 19].

Dacă comparăm doar numărul corelațiilor din studiul nostru, pentru lotul 2 (14 zile) (8 corelații), și pentru lotul 4 (9 zile) (16 corelații), putem da dreptate parțială ideii precum că modificările caracteristice migrenei cronice se petrec anterior de limita de 15 zile, care se consideră în publicațiile tradiționale [10]. Putem observa că numărul corelațiilor se înjumătățește (de la 16 la 8) doar la diferența de 5 zile.

De menționat că SCL 90, care scoate în evidență tulburările afective, deține prioritate ca număr de corelații, în general (16), apoi PVM, tulburări vegetative (6), și PID (3). Prin urmare, pentru un pacient cu migrenă episodică sunt mai relevante și informative rezultatele testului SCL-90. Dealtfel, cu cât e mai mic numărul de zile cu migrenă pe lună, cu atât e mai informativ și testul PID (testul tulburărilor de personalitate). Este important de menționat că testul PVM, deși cu un număr de corelații mai mic, este singurul din acestea care rămâne consistent, păstrându-și valoarea informativă, atât în cadrul migrenei episodice,

cât și în migrenei cronice. Importanța clinică a testului PVM este că e singurul relevant în migrena cronică. Din cele menționate putem concluziona că tulburările afective sunt implicate într-o rețea de corelații mai largă, prerogativă a migrenei episodice, în timp ce tulburările vegetative se mențin constante, atât în migrena episodică, cât și în migrena cronică.

Din testul SCL90 s-au identificat corelații (în Lotul 2 și 4) cu parametrii de pe următoarele scale: somatizare, depresie, psihoticism. Somatizarea, sau tulburările somatoforme sunt afecțiuni clinice caracterizate prin faptul transformării fenomenelor psihologice în disfuncție somatică, care sugerează la nivel clinic inițial prezența unei patologii organice, însă în realitate sunt modificări funcționale. Fenomenul de somatizare este cunoscut în calitate de comorbiditate în mai multe patologii, nu doar în migrenă [21].

Depresia, cât și anxietatea, de altfel, sunt cele mai discutate comorbidități în cazul migrenei [22]. Corelația între psihoticism și migrenă este un fenomen mai puțin studiat în literatura de specialitate, dar este important de menționat legătura acestui parametru cu tulburările de personalitate din testul PID. Prezintă interes că această corelație se găsește în același lot cu corelațiile pentru caracter anxios și caracter manipulativ, având de fapt, posibil, același substrat la nivel cerebral, care joacă un rol important în teoriile patogenezei migrenei.

Dacă dezvoltăm ideea că cu cât este mai mic numărul de zile cu migrenă cu atât este mai informativ și testul PID, trebuie de specificat ce parametri anume sunt de-o importanță mai mare. S-au identificat corelații (în Lotul 4) cu următoarele fațete (elemente a trăsăturilor de caracter): caracter anxios și caracter manipulativ. Caracterul anxios este o fațetă a domeniului afectivitate negativă (un element conceptual al tesului PID), și caracterul manipulativ este o fațetă a antagonismului [14]. Aceste fațete ar putea avea un substrat comun legat de activitatea amigdaliană [24, 25], însă aplatizarea acestor corelații în loturile de pacienți cu migrenă cronică ar fi în concordanță cu modificarea pattern-ului conectivității funcționale între amigdală și alte structuri ale sistemului limbic [19].

Din testul PVM, în lucrarea dată, au fost menționate următoarele aspecte: disfuncția cardio-vasculară; disfuncții din spectrul vertij-sincope; fenomene de tetanie neurogenă (hiperexcitabilitate neuromusculară); tuburări sensomotorii (somatoforme). Disfuncția cardio-vasculară este o comorbiditate bine studiată în constelația comorbidităților migrenei, și sunt identificate mecanisme posibile de interacțiune [27], dar încă nu este demonstrat pe deplin că controlul adecvat

al patologiei cardio-vasculare minimalizează simptomatologia migrenoasă. Faptul că există corelație între durerea maximă (10 puncte) cu hiperexcitabilitatea neuromusculară este un argument pro- a necesității medicației cu magneziu și posibila rolului important al acestuia în patogeneza migrenei [28]. Existența unei corelații între migrenă și tuburările sensomotorii [20], în special cu sindromul picioarelor neliniștite [26] este deja întâlnită în literatură, însă mecanismul acestei asocieri încă nu este elucidat.

Astfel, putem spune că instrumentele SCL90, PVM și PID stabilesc corelații multiple și informative cu parametrii migrenei, și oferă o informație precoce în posibila transformare a migrenei episodice în migrena cronică.

Probabilitatea, și verificarea ulterioară a faptului că evoluția și dinamica corelațiilor la nivel clinic se sincronizează cu o dinamică similară la nivel de conexiuni de centre și structuri cerebrale, depistate prin RMf, ar putea aduce un aport esențial în înțelegerea mai profundă a mecanismelor cerebrale de cronicizare a durerii migrenoase (și nu numai), precum și rolul diverselor comorbidități în acest fenomen dramatic și nociv pentru ființa umană, precum este durerea și mai ales, durerea cronică.

Concluzii:

1. Scopul cercetării noastre a fost identificarea faptului dacă 2 comorbidități frecvent asociate migrenei (*tulburările afective și neuro-vegetative*) sunt factori de risc în cronicizare migrenei.

2. Analiza corelațiilor fenomenelor spectrului migrenei (episodice și cronice) cu parametrii comorbidităților afective și vegetative a scos în evidență un fapt surprinzător: între *migrena episodică* și comorbiditățile asociate s-a generat un număr mai mare de corelații, mai consistente și statistic semnificative, spre deosebire de *migrena cronică*, unde totul era vice-versa: corelații puține, joase și ne semnificative statistic.

3. Ipoteza noastră presupune că la pacienții cu migrenă cronică are loc o posibilă *dezintegrare și o uniformizare a conectivităților* funcționale inter-sistemice dintre diverse structuri cerebrale, mai ales că un șir de publicații internaționale cu utilizarea Rezonanței Magnetice Funcționale aplică o paradigmă explicativă similară.

4. Cercetarea clinică detaliată cu analiza multi-sistemică a corelațiilor cu diverse comorbidități (în cazul dat a tulburărilor afective și vegetative) asociate *migrenei cronice* poate fi o abordare științifică de perspectivă în confirmarea și altor comorbidități ca factori de risc de cronicizare, dar și identificarea anumitor aspecte *patogenetice* nu numai în cazul migrenei ci și a altor forme de durere cronică

Bibliografie:

- Leonardi, M., and A. Raggi. „Burden of migraine: international perspectives” . *Neurological Sciences* 34.1 (2013): 117-118
- Buse, D. C., et al. “Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81.4 (2010): 428-432.
- Antonaci, Fabio, et al. “Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings.” *The journal of headache and pain* 12.2 (2011): 115-125.
- Dodick, D. W. “Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine).” *Cephalalgia* 29.3_suppl (2009): 7-14.
- Cahill, C. Majella, and Kieran C. Murphy. “Migraine: another headache for psychiatrists?” *The British Journal of Psychiatry* 185.3 (2004): 191-193.
- Leuchter, A. F., et al. “Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR* D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report.” *Psychological medicine* 40.2 (2010): 239-251.
- Pogacnik, T., et al. “Autonomic function testing in patients with migraine.” *Headache: The journal of head and face pain* 33.10 (1993): 545-550.
- Mainero, Caterina, Jasmine Boshyan, and Nouchine Hadjikhani. „Altered functional magnetic resonance imaging resting - state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine.” *Annals of neurology* 70.5 (2011): 838-845
- Olesen, J. “The international classification of headache disorders. (ICHD-II).” *Revue neurologique* 161.6-7 (2005): 689-691.
- Headache Classification Committee, et al. „New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine.” *Cephalalgia* 26.6 (2006): 742-746.
- Spielberger, Charles D. “State - Trait anxiety inventory.” *The Corsini encyclopedia of psychology* (2010): 1-1.
- Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory Brown. “Beck depression inventory-II.” *Psychological Assessment* (1996).
- Derogatis, Leonard R., and Rachael Unger. “Symptom checklist-90-revised.” *The Corsini encyclopedia of psychology* (2010): 1-2.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). *American Psychiatric Pub*, 2013
- Moldovanu, I., et al. “Profilulvegetativ motor.” *EdituraChisinău* (2010).
- Fillingim, Roger B. „Sex, gender, and pain: women and men really are different.” *Current review of pain* 4.1 (2000): 24-30.
- Mîrzac D, „Durerea Cronică: Dezastru medico-social”. *Teza de licență* (2019) 46-48
- Moldovanu, I., S. Odobescu, and C. Craciun.

“Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova).” *Cephalgia* 28.11 (2008): 1229-33.

19. Chen, Zhiye, et al. „Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis.” *The journal of headache and pain* 18.1 (2017): 7

20. Wang, Shuu-Jiun, Jong-Ling Fuh, and Ping-Kun Chen. “Comorbidities of migraine.” *Frontiers in neurology* 1 (2010): 16

21. Smith, Mark S., et al. „Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine.” *Pediatrics* 111.4 (2003): e376-e381

22. Hung, Ching-I., et al. „Migraine: a missing link between somatic symptoms and major depressive disorder.” *Journal of affective disorders* 117.1-2 (2009): 108-115

23. Grassini, Simone, and Steven Nordin. “Comorbidity in migraine with functional somatic syndromes, psy-

chiatric disorders and inflammatory diseases: a matter of central sensitization?.” *Behavioral Medicine* 43.2 (2017): 91-99.

24. Di, Shi, et al. “Acute stress suppresses synaptic inhibition and increases anxiety via endocannabinoid release in the basolateral amygdala.” *Journal of Neuroscience* 36.32 (2016): 8461-8470.

25. Pomrenze, Matthew B., et al. “Dissecting the roles of GABA and neuropeptides from rat central amygdala CRF neurons in anxiety and fear learning.” *Cell reports* 29.1 (2019): 13-21.

26. Chen, Ping-Kun, et al. „Association between restless legs syndrome and migraine.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81.5 (2010): 524-528

27. Bigal, M. E., et al. „Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction.” *Neurology* 72.21 (2009): 1864-1871

28. Mauskop, Alexander, and Burton M. Altura. “Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines.” *Clinical Neuroscience* 5.1 (1998): 24-27