

Cefaleas

Artículo de revisión

KRANION. 2007;7:119-25

Comorbilidad de la migraña y sistema nervioso central

C. ANTÓN Y V. MATEOS

RESUMEN

Según los últimos datos de que disponemos en nuestro país, la migraña afecta al 17,2% de las mujeres y el 8% de los hombres. No es extraño que con esta elevada prevalencia la migraña se asocie a otras enfermedades que, en algún caso, pueden hacer más difícil el manejo terapéutico de estos pacientes. Por esta razón es importante conocer las causas y consecuencias de ello. No obstante, a veces el problema es demostrar que esta asociación no es causal sino que existen factores genéticos o ambientales implicados.

Palabras clave: Migraña. Comorbilidad. Factores genéticos. Factores ambientales.

ABSTRACT

In our country, migraine affects up to 17.2% of women and 8% of men and in many cases it is complicated by the association with comorbidity and with other disorders, making the management of these patients more difficult. Therefore it is important to improve our knowledge about the causes and consequences of migraine. Sometimes, however, the problem is to prove that the association is not causal, but that there are genetic or environmental factors which could explain the relationship. (Kranion. 2007;7:119-25) *Corresponding author: Valentín Mateos Marcos, vmateosm@telefonica.net*

Key words: Migraine. Comorbidity. Genetic factors. Environmental factors.

INTRODUCCIÓN

En términos sencillos podemos definir la «comorbilidad» como la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo sujeto en una proporción superior a la esperada por el azar. Las posibles explicaciones para esta situación son varias, desde que ambas entidades comparten un mismo perfil genético a que ambas estén relacionadas con un mismo factor ambiental, pasando porque una de las entidades sea responsable, en última instancia, de la otra.

Las implicaciones prácticas que se derivan de conocer la comorbilidad de una entidad médica concreta pueden ser tanto de índole diagnóstica (el diagnóstico de una enfermedad debe hacer crecer la sospecha diagnóstica sobre otra) como terapéutica (bien porque las dos entidades puedan ser tratadas con una misma sustancia o bien porque el tratamiento de una pueda estar contraindicado para la otra).

Las entidades que se han considerado comórbidas con la migraña son muchas y variadas (Tabla 1). En este capítulo se revisarán las relacionadas con el sistema nervioso central (la comorbilidad relacionada con el sistema cardiovascular y otros sistemas se trata en otros números de *Kranion*). También se hablará de las controversias existentes a la hora de considerar dicha asociación como real y no una mera coincidencia.

MIGRAÑA E ICTUS

Varios son los aspectos que conectan ambas enfermedades de manera recíproca, si bien los datos demográficos parecen que invitan a separarlas. La migraña es una enfermedad de inicio en edades tempranas, que afecta aproximadamente al 12% de la población y con una preponderancia de la mujer sobre el varón en una proporción de 3:1. Por el contrario, el ictus tiene su mayor incidencia en las edades tardías de la vida, con una incidencia de 150-200 personas/100.000 habitantes y año y con un discreto predominio en los varones. En cualquier caso son varios los aspectos que permiten establecer relaciones entre ambos. En la figura 1 se muestra, de forma muy esquemática, lo complejo de estas relaciones.

Migraña como factor de riesgo de ictus

La migraña como factor de riesgo de ictus es tanto menos probable cuanto mayor sea la edad del paciente.

Tabla 1. Enfermedades consideradas comórbidas con la migraña

Psiquiátricas	– Depresión – Ansiedad – Trastorno bipolar
Neurológicas	– Epilepsia – Ictus
Cardiológicas	– Foramen oval persistente – Prolapso de válvula mitral – Aneurisma del septo
Vasculares	– Fenómeno de Raynaud
Otras	– Asma bronquial – Lupus eritematoso sistémico

Adaptado de Scher, et al.²⁴.

En el estudio de Carolei, et al.¹, y de acuerdo con otros estudios caso-control, la asociación entre migraña e ictus se limita al grupo de edad por debajo de los 35 años, siendo mayor entre los pacientes con migraña con aura (MCA) y más aún si se trata de mujeres fumadoras o que utilizan contracepción hormonal².

Por otra parte, en el estudio GEM, publicado por Scher, et al.³, se constató una mayor tasa de fumadores entre los migrañosos y una mayor asociación de casos familiares afectos de enfermedad coronaria. En el mismo estudio se apreció, además, que los pacientes con MCA asociaban niveles más elevados de lípidos plasmáticos, cifras más altas de tensión arterial y presencia de enfermedad coronaria en edades más tempranas de la vida.

Migraña causada por ictus

Nos referimos, en estos casos, a lo que ha venido en denominarse «migraña sintomática», es decir, cefalea

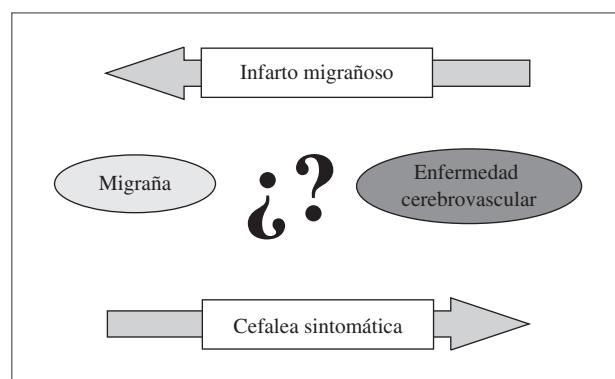


Figura 1. Posibles relaciones entre migraña e ictus (cortesía de R. Leira).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las cefaleas secundarias a enfermedad vascular de acuerdo con la ICHD-II²⁵

6.	[G44.81]	Cefalea atribuida a enfermedad vascular craneal o cervical
6.1	[G44.810]	Cefalea atribuida a ictus isquémico o accidente isquémico transitorio
6.1.1	[G44.810]	Cefalea atribuida a infarto cerebral [I63]
6.1.2	[G44.810]	Cefalea atribuida a accidente isquémico transitorio [G45]
6.2	[G44.810]	Cefalea atribuida a hemorragia intracerebral no traumática [I62]
6.2.1	[G44.810]	Cefalea atribuida a hemorragia intraparenquimatosa [I61]
6.2.2	[G44.810]	Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea [I60]
6.5	[G44.810]	Dolor en relación con enfermedad carotídea o vertebral [I63.0, I63.2, I65.0, I65.2 o I67.0]
6.5.1	[G44.810]	Dolor de cabeza, facial o del cuello atribuido a disección arterial [I67.0]

leas de características migrañosas que hacen acto de presencia en pacientes que han sufrido una agresión vascular, isquémica o hemorrágica. Se englobarían en el epígrafe 6 de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (Tabla 2) como un subtipo concreto de las mismas (cuando la cefalea tenga características migrañosas). Como en todas las cefaleas secundarias, es preciso que exista una clara relación temporal entre la cefalea propiamente dicha y el evento vascular que dio origen a la misma.

Migraña como causa de ictus

Podríamos considerar aquí tres supuestos posibles. En primer lugar, que el ictus haya sido provocado por otras causas que, simplemente, coexistan con la migraña. En segundo lugar, que el infarto cerebral sea secundario a otras causas que remeden una migraña con aura (CADASIL, MELAS, disección arterial). En tercer y último lugar, que el infarto cerebral aparezca en una crisis típica de migraña con aura (el auténtico infarto migrañoso).

Esta última circunstancia ya fue descrita por J.M. Charcot, quien, en su momento, apuntó como posibilidad etiológica la presencia de un vasospasmo. En la actualidad existe consenso en considerar que sólo debería utilizarse el término «infarto migrañoso» cuando el infarto propiamente dicho acaece en el curso de un episodio típico de migraña y se han excluido otras posibles etiologías responsables del mismo (Tabla 3). Se ha estimado una prevalencia de 3,36 nuevos casos/100.000 habitantes y año, y se considera que la causa subyacente es la hipoperfusión focal presente en la fase de aura migrañosa que, tras sucesivos ataques o por circunstancias especiales en un ataque dado, es capaz de inducir un daño vascular responsable en último término de la isquemia cerebral. En algunos de los casos referidos en la

literatura se constata, además, la concomitancia de fármacos vasoconstrictores, utilizados en muchos casos para el tratamiento sintomático de la propia crisis de migraña.

Migraña como imitadora de ictus

Se contemplan en este epígrafe los casos en que es preciso realizar un diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Ésta puede ser la situación planteada en la crisis de migraña con aura prolongada o ante los primeros episodios de migraña con aura, especialmente si es distinta (o más extensa) que la puramente visual. En cualquier caso, una historia clínica detallada (clara progresión de los síntomas en el caso de la migraña, inicio brusco en el caso del ictus) y los estudios de neuroimagen (secuencias de difusión en RM) permitirán establecer el diagnóstico final.

Etiología común para migraña e ictus

Algunas entidades (CADASIL, MELAS, foramen oval permeable) están reconocidas como causa de ictus, especialmente en pacientes jóvenes. En todas ellas es frecuente, también, una historia de cefaleas migrañosas de base. En el caso concreto del foramen oval

Tabla 3. Criterios diagnósticos de infarto migrañoso según la ICHD-II²⁵

- La crisis actual en un paciente que cumple los criterios de «migraña con aura» es idéntica a las crisis previas, excepto que uno o más de los síntomas del aura persisten durante más de 60 min
- La neuroimagen demuestra un infarto isquémico en un área relevante
- No atribuido a otra etiología

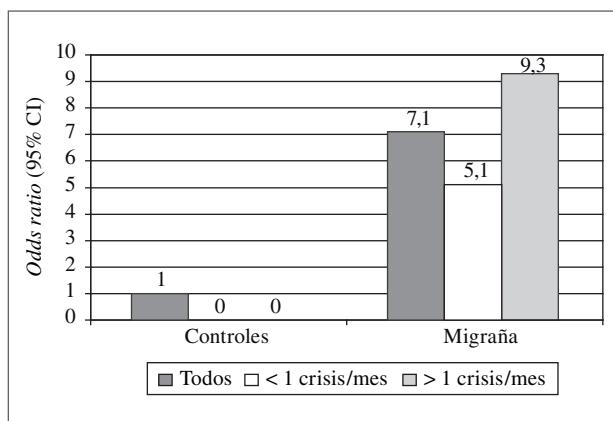


Figura 2. Migrña y lesiones cerebrales subclínicas (controles frente a casos. Adaptado de Kruit, et al.⁵).

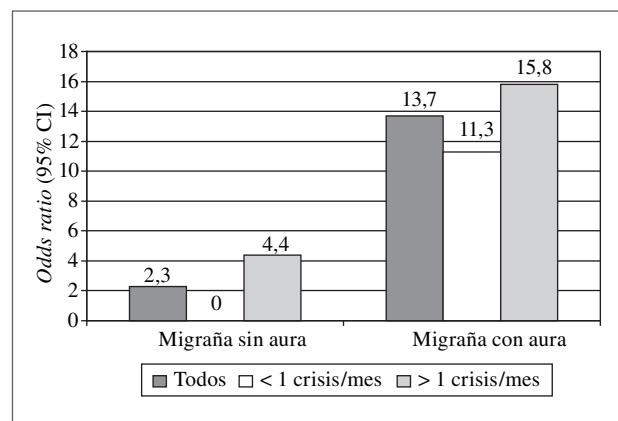


Figura 3. Migrña y lesiones cerebrales (migrña sin aura frente a migrña con aura. Adaptado de Kruit, et al.⁵).

permeable (FOP) han sido múltiples los trabajos publicados en los últimos años. En la mayor parte de ellos se ha constatado un aumento en la incidencia de esta anomalía entre pacientes migrañosos, especialmente aquellos que sufren MCA. Incluso se puso en marcha un ensayo clínico encaminado a evaluar si el cierre del FOP era capaz de revertir la condición de migrañoso en las personas en que está presente (algunas publicaciones habían comunicado un posible beneficio terapéutico –curativo– de esta técnica en la migraña). Como los resultados de este trabajo han sido negativos, la *European Headache Federation* (EHF) desaconseja, formalmente, intervenciones de este tipo: *“Thus, to date there is insufficient evidence on the hypothesis that migraine frequency is improved by PFO closure. Properly conducted, prospective studies in migraine patients including control groups with other or no headaches are needed. Until then PFO closure should not be used for the prophylaxis of migraine outside of randomized controlled trials”*.

Migrña asociada a lesiones de la sustancia blanca

Éste es, quizás, uno de los temas de mayor controversia y actualidad en este campo. Algunos estudios epidemiológicos⁴ habían constatado una mayor prevalencia de lesiones cerebrales subclínicas en pacientes migrañosos. Más recientemente, el grupo de Kruit, et al.⁵ confirmó esta mayor incidencia de lesiones en la sustancia blanca profunda así como a nivel cerebeloso al analizar una amplia muestra de pacientes migrañosos sin evidencia, ni clínica ni exploratoria, de haber sufrido un evento ictal con anterioridad. Las mayores tasas de riesgo las constataron en migraño-

sos con aura y pudieron correlacionar la frecuencia de crisis con la probabilidad de tener lesiones silentes (OR: 15,8; IC 95%: 1,8-140) con independencia de la presencia de otros factores de riesgo vascular asociados. En las figuras 2 y 3 se muestran los resultados más llamativos de este trabajo, que fue motivo, en su momento, de una amplia cobertura mediática y que ha motivado que en muchos congresos de la especialidad se incluya, como tema de controversia, el de «la migraña como factor de riesgo de ictus».

MIGRAÑA Y EPILEPSIA

Se ha escrito mucho acerca de la relación entre la migraña y la epilepsia. En ambos casos se trata de enfermedades neurológicas crónicas con manifestaciones episódicas que, en ocasiones, pueden ser motivo de diagnóstico diferencial (aura migrañosa vs crisis occitales)⁶.

La relación de comorbilidad entre ambos procesos es conocida desde antiguo. T. Willis, allá por 1668, postuló que cuando los «espasmos nerviosos» llegaban al cerebro causaban convulsiones, y que cuando llegaban a las meninges producían cefalea. Después de ambos fenómenos los pacientes orinaban copiosamente, lo cual era interpretado como la eliminación del líquido seroso procedente de las meninges en el caso de la cefalea, o del cerebro en el caso de las convulsiones. Anderman, et al. comunicaron que la prevalencia de epilepsia en la población migrañosa era cercana al 6%, claramente superior al 0,5% observado en la población general⁷. Por el contrario, la prevalencia de migraña en pacientes epilépticos se ha mostrado muy variable. Así, algunos trabajos asu-

men cifras del 8-15% perfectamente válidas para esta enfermedad⁸, mientras que otros, como el de Ottman y Lipton⁹, tras entrevistar a 1.957 pacientes epilépticos y 1.423 familiares, constataron cifras claramente superiores, del orden del 24% en los propios pacientes y, lo que no deja de ser más asombroso, del 26% entre los allegados en primer grado, de lo que se deducía que la epilepsia aumentaba el riesgo relativo para migraña 2,4 veces.

Tratándose de dos enfermedades en la que subyacen, sin duda, mecanismos fisiopatológicos en parte comunes, no es extraño que algunos autores hayan recurrido al concepto de «cerebro hipersensible» para justificar esta asociación. En cualquier caso, el aspecto más práctico viene derivado de que el conocimiento de que un paciente sufre ambos procesos permite afrontarlos con una única estrategia terapéutica, por ejemplo con el uso de neuromoduladores. De igual manera, el conocimiento de esta concordancia en un individuo concreto también obligaría a evitar tratar las crisis de migraña con fármacos que disminuyan el umbral convulsivógeno, como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina o neurolépticos.

MIGRAÑA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Se ha relacionado la migraña con diversos trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad e incluso los ataques de pánico y el trastorno bipolar. En este sentido es bien conocido que los pacientes con migraña padecen con mayor frecuencia depresión. Una posible explicación para esta circunstancia sería la cronicidad de los ataques unida a la intensidad de los mismos. Sin embargo, este hecho no explicaría la circunstancia (repetidamente recogida en la práctica clínica) de que la depresión preceda a la migraña y estar ambas presentes con mayor frecuencia que en la población general, es decir, no por mera casualidad. Para evitar esta confusión, Breslau, et al. estudiaron durante 2 años una población de pacientes migrañosos y la compararon con otra en la que existía historia de cefaleas distintas pero de intensidad grave¹⁰. La conclusión del estudio fue que la prevalencia de la depresión era tres veces más frecuente en aquellos pacientes con migraña y con cefaleas graves si las comparaba con la población de pacientes sin historia de ninguno de estos problemas. Por otra parte, dentro de los migrañosos, la depresión era más frecuente en la migraña con aura que en la migraña sin aura. En concreto, la OR para la migraña

con aura fue de 4,9, mientras que para quienes padecían una migraña sin aura era del 3,03, y para las personas con otras cefaleas del 3,18. Si se analiza en conjunto, cabría considerar que el dolor intenso facilita la aparición de una depresión y, por lo tanto, la cefalea precedería a aquélla. Sin embargo, en este mismo estudio, Breslau, et al. comprobaron la bidireccionalidad del proceso, de manera que la depresión mayor incrementaba el riesgo para padecer migrañas (OR: 2,75), circunstancia que no se producía para otras cefaleas. Esto sugiere, en definitiva, la existencia de mecanismos compartidos entre ambas enfermedades, presumiblemente en el terreno de la neurotransmisión. Quizás sea ésta la explicación para que algunos antidepresivos resulten eficaces no sólo para tratar la depresión sino también la migraña.

El estudio más exhaustivo llevado a cabo hasta la fecha para atestiguar la asociación de migraña y trastornos depresivos o ansiosos fue el estudio HUNT, en el que se incluyeron más de 49.000 pacientes¹⁰. Una vez más se constató una asociación entre ambas enfermedades psiquiátricas y la migraña. Concretamente, las OR más llamativas fueron de 2,02 y 2,14 para la asociación entre ansiedad y migraña sin y con aura, respectivamente, en la cohorte de hombres, y 2,24 para la migraña con aura y la depresión en comparación con tan sólo 1,30 para la migraña sin aura y el mismo trastorno psiquiátrico en el grupo de las mujeres. Si observamos estos datos, vemos que no podemos diferenciar entre migraña con aura y migraña sin aura cuando se trata de su relación con la ansiedad (igual para los valores más pequeños en la cohorte de las mujeres), mientras que sucede lo contrario en el caso de la depresión, en la que se observa una evidente diferencia en función del tipo de migraña.

No obstante, no debemos perder de vista el efecto que causa sobre las personas el dolor crónico en general. Así, en otro estudio reciente¹¹ se ha observado esta circunstancia al valorar la frecuencia de la depresión y la ansiedad en diferentes situaciones causantes de dolor como la migraña, la artritis y el dolor de espalda. En estos pacientes, el riesgo de padecer los trastornos psiquiátricos mencionados era similar, con OR mayores para el trastorno de ansiedad generalizada.

MIGRAÑA Y PERCEPCIÓN DEL MOVIMIENTO

Varios estudios han identificado diferentes trastornos visuales en los pacientes con migraña y, concreta-

mente, con el procesamiento cortical visual. Así, Kendrick, et al. analizaron este aspecto en una serie de 29 casos y 27 controles con una media de edad de 26 años, descartando previamente problemas visuales secundarios a otras causas y alteraciones cognitivas que pudieran explicar el deterioro en la percepción del movimiento global¹². Sometieron, tanto a los casos como a los controles, a una prueba consistente en que se mostraban a la vez varios puntos en movimiento, algunos de ellos moviéndose en una dirección concreta y otros de forma aleatoria. A su vez, estos estímulos eran presentados en intervalos de tiempo determinados y precedidos por una señal acústica. La conclusión a la que llegaron fue que existía una clara diferencia en la percepción del movimiento global, de forma que ésta era más deficiente en los migrañosos cuando se comparaban con los controles, aunque sin apreciar diferencias en función del subtipo de migraña (con o sin aura) de base.

MIGRAÑA Y VÉRTIGO

En muchas publicaciones se han expresado dudas acerca de si la relación entre migraña y vértigo es meramente casual o no. No es extraño este planteamiento si tenemos en cuenta la elevada incidencia de ambos procesos en la población general. De forma esquemática, y siguiendo a Neuhauser, et al.¹⁴, podemos considerar tres posibles situaciones al respecto. Por una parte, podríamos hablar de un auténtico «vértigo migrañoso» (VM), por otra un vértigo relacionado estadísticamente con la migraña (probablemente en relación con un tercer factor) y, por último, un vértigo que coexiste con la migraña, posiblemente de manera casual.

Al respecto del VM ya se han establecido unos criterios que permiten su diagnóstico (aunque aún no reconocidos como tales en la Clasificación Internacional de las Cefaleas de la IHS)²⁵. Así, entendemos por VM «definitivo» aquel en el que se presentan síntomas vestibulares episódicos y recurrentes de intensidad moderada-grave y que dificultan o impiden las actividades diarias. En estos casos debe existir, además, una historia de migraña acorde con los criterios de la IHS y, al menos, uno de los siguientes síntomas en dos o más ataques de vértigo: cefalea migrañosa, fotofobia, sonofobia o aura (visual o de otro tipo). Por otra parte, se define VM «probable» como aquel en el que se presentan síntomas vestibulares recurrentes, también de intensidad moderada-grave, y en el que existe una historia de migraña y síntomas migrañosos en, al menos, dos ataques de vértigo, factores

precipitantes típicos de migraña (algunos alimentos, trastornos del ritmo de sueño, factores hormonales) en más del 50% de los ataques y precediendo al vértigo, o una respuesta a fármacos específicos para la migraña en, al menos, la mitad de los ataques. Por supuesto, en ambas situaciones (definitiva y probable) deben haberse descartado otras etiologías. En la mayor parte de las ocasiones la migraña precede al VM incluso en años¹⁵, y no es infrecuente que algunos de los pacientes hayan padecido en su infancia un vértigo paroxístico benigno¹⁶.

La duración del ataque de VM puede oscilar entre segundos y días, variando incluso en el mismo paciente de unos episodios a otros. Por otra parte, la relación con la cefalea es variada, pudiendo aparecer en cualquier momento respecto a la misma¹⁷. Se han descrito casos en los que la migraña asociada es de menor intensidad que las habituales, apuntándose como causa una posible interacción entre el sistema trigeminal y el vestibular¹⁸. En la exploración de estos pacientes no suelen encontrarse pérdidas en las frecuencias auditivas, al menos de forma duradera o importante¹⁹.

En todos estos casos es obligado diferenciar el VM de la sensación vertiginosa que puede aparecer en el contexto del aura de una «migraña de tipo basilar» (MB). En este sentido, se ha comprobado que aplicando estrictamente los criterios diagnósticos al respecto, menos del 10% de los pacientes con VM cumplen los criterios de la MB¹⁵. Tampoco debemos olvidarnos de la inestabilidad y los mareos no vestibulares que pueden aparecer en algunas entidades de base genética bien establecida, como es el caso de los síntomas cerebelosos en la migraña hemipléjica familiar (MHF) y los que aparecen en la ataxia episódica tipo 2 (AE-2), que, no lo olvidemos, también puede combinar cefaleas de características migrañosas. Desde hace unos años sabemos que ambas entidades obedecen a alteraciones en genes que codifican ciertos canales de calcio voltaje dependientes (canalopatías) y que se localizan en el cromosoma 19. Ello explicaría que algunos fármacos, como acetazolamida, sean utilizados en el manejo del VM²⁰, de la MHF y de la AE-2.

MIGRAÑA Y TEMBLOR ESENCIAL

Entre las posibles asociaciones del temblor esencial (TE) está la migraña. En el estudio de Bain, et al. sobre temblor esencial familiar llevado a cabo en 20 familias, se comprobó que la migraña y el TE se heredaban juntos en tres de ellas²¹. Por otra parte, se

han encontrado buenas respuestas por parte de ambas enfermedades a acetazolamida, sugiriendo también la existencia de genes comunes²². No obstante, no es ésta la única explicación que se ha ofrecido para la asociación entre ambos problemas. Algunos autores, como Duval, et al., no reconocen otra relación que no sea la meramente sintomática²³. Estudiaron a 30 pacientes con migraña (41 ± 8 años de media) y 10 controles sanos (49 ± 13 años de media) y trataron de observar la asociación entre la cefalea y el temblor. Su conclusión es que si existe algún eslabón que une a ambos procesos, éste no es más que el resultado de un evento agudo, como un ictus en territorio posterior, que actuaría como desencadenante de la clínica tremórica.

CONCLUSIONES

Son muchos los procesos en los que, sobre series clínicas o estudios poblacionales, se ha constatado una asociación con la migraña. Las relaciones más estrechas han podido ser demostradas en el caso del ictus, la epilepsia y algunas enfermedades psiquiátricas. Los estudios de comorbilidad son importantes porque, por una parte, nos permiten elevar el nivel de sospecha de algunas entidades ante la presencia de otras y, por otra, nos facilitan (o complican, según el caso) la toma de decisiones terapéuticas ante un paciente dado. Por último, también permiten profundizar en el conocimiento de la fisiopatología inherente a cada uno de los procesos considerados comórbidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Carolei A, Marini C, De Matteis G, the Italian National Research Council Study Group of Stroke in the young. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 1996;347:1503-6.
- Tzourio C, Tehindrazanarivo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-3.
- Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614-20.
- Donaghay M, Chang CL, Poulter N, European Collaborators of the World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, recency and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:747-50.
- Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PAM. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34.
- Andermann FA, Andermann E. Migraine and epilepsy with special reference to the benign epilepsies of childhood. *Epilepsy Research* 1992;6:207-14.
- Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. En: Andermann FA, Lugaresi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston (MA): Butterworths; 1987. p. 281-91.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
- Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54(2):308.
- Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study: the HUNT study. *Cephalgia* 2005;26:1-6.
- McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77-83.
- McKendrick MA, Badcock DR, Badcock JC, Gurgone M. Motion perception in migraineurs: abnormalities are not related to attention. *Cephalgia* 2006;26:1131-36.
- Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalgia* 2004;24:83-91.
- Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol* 1999;246:883-92.
- Bassar LS. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain* 1964;87:141-52.
- Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992;32:300-4.
- Kolev O. How caloric vestibular irritation influences migraine attacks. *Cephalgia* 1990;10:167-9.
- Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108 Suppl 85:1-28.
- Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology* 1996;46:458-60.
- Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994;117:805-24.
- Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology* 1996;46(2):458-60.
- Duval C, Norton L. Tremor in patients with migraine. *Headache* 2006;46:1005-10.
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Cur Opin Neurol* 2005;18:305-10.
- The International Classification of Headache Disorders. 2.^a ed. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalgia* 2004;24 Suppl 1:1-160.