

Udar kryptogeny – drożny otwór owalny – migrena z aurą: przypadkowa triada czy związek przyczynowo-skutkowy? Część II

Cryptogenic stroke – patent foramen ovale – migraine with aura: incidental triad or significant relationship? Part II

Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 2: 169-175

DOI: 10.5114/ninp.2012.28260

Streszczenie

W części drugiej artykułu autorzy omawiają związek migreny z aurą z drożnym (przetrwałym) otworem owalnym (*patent foramen ovale* – PFO) i udarem mózgu. Wyniki badań naukowych sugerują, że w populacji chorych na migrenę z aurą częściej występuje PFO z przeciekiem prawo-lewym, a migrena z aurą jest poważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru, zwłaszcza u kobiet i przy współistnieniu innych czynników, takich jak doustna antykoncepcja lub palenie tytoniu. Patofizjologia tych zjawisk pozostaje jednak w sferze hipotez. Najczęściej wyraża się przypuszczenie, że wspólnym mechanizmem powyższych patologii jest zatorowość paradoksalna. W artykule przytoczono argumenty wspierające i podważające główne teorie, nie tylko te związane z mikro-zatorowością. Omówiono również metodę zabiegowego zamknięcia PFO u chorych na migrenę, zwracając uwagę na korzyści i zagrożenia wynikające z kwalifikacji chorych do leczenia inwazyjnego, którego skuteczność nie została definitywnie potwierdzona.

Słowa kluczowe: przetrwały otwór owalny, migrena z aurą, udar mózgu.

Abstract

In the second part of the paper, we discuss the relationship between migraine with aura and either patent foramen ovale (PFO) or stroke. The results of the studies suggest that PFO with right-to-left shunt is more prevalent among patients suffering from migraine with aura. Moreover, migraine with aura is a risk factor for ischaemic stroke in women and the risk increases when they have additional vascular risk factors such as taking oral contraception and smoking. However, the pathophysiology of these phenomena remains hypothetical. The most frequently reported theory suggests paradoxical embolism as a mechanism of the above-mentioned pathologies. In this paper we compare the pros and cons of the general theories. We discuss the percutaneous closure of PFO in patients with migraine, regarding the benefit/risk ratio.

Key words: patent foramen ovale, migraine with aura, stroke.

Adres do korespondencji: Maria Łukasik, Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 15 35, faks +48 61 869 16 97, e-mail: mlukasik@ump.edu.pl
Pracę otrzymano: 3.02.2011; przyjęto do druku: 7.07.2011

Związek migreny z aurą z udarem mózgu zaobserwowano wiele lat temu, jednak nadal nieznanym jest dokładny mechanizm wyjaśniający korelację między tymi patologiami, które zachodzą na wielu płaszczyznach. Po pierwsze, udar może wystąpić w trakcie napadu migreny z aurą i być jej poważnym powikłaniem. Po drugie, zgodnie z danymi epidemiologicznymi migrena z aurą jest czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwionego, zwłaszcza przy współistnieniu dodatkowych czynników. Bardziej kontrowersyjny jest związek migreny z aurą z drożnym (przetrwiałym) otworem owalnym (*patent foramen ovale* – PFO) oraz powiązanie PFO z udarem kryptogennym, co zostało omówione w pierwszej części artykułu. W niniejszej pracy autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie oraz wskazują mocne i słabe strony prezentowanych hipotez.

Związek drożnego otworu owalnego z migreną z aurą

Dane statystyczne

Częstość występowania migreny wśród osób dorosłych w uprzemysłowionych krajach świata, szacowana na podstawie przesiewowych badań populacyjnych, wynosi 10–12%; wśród mężczyzn odsetek ten jest mniejszy i wynosi 6–15% (średnio 7,5%), a wśród kobiet 15–18% (nawet do 25%). W populacji osób cierpiących na migrenę częstość występowania migreny z aurą (z napadami wyłącznie aurycznymi) wśród kobiet waha się od 0,9% do 7,4%, natomiast wśród mężczyzn – od 0,5% do 4%. Około 33% chorych na migrenę cierpi na obydwa rodzaje migreny – bez aury i z aurą. Migrena bez aury występuje znacznie częściej – cierpi na nią 3/4 wszystkich chorych na migrenę [1–4]. Już w latach 90. XX w. zwrócono uwagę na częstsze występowanie przecieku prawo-lewego w migrenie z aurą niż w migrenie bez aury [5]. Zależność tę potwierdzili w późniejszych pracach Domitri z wsp. [6] oraz Anzola i wsp. [7], wskazując, że częstość przecieku prawo-lewego w migrenie z aurą jest 2,5-krotnie większa niż w migrenie bez aury i – co ciekawe – nie jest zależna od płci. Powyższe wyniki zostały potwierdzone przez Wammes-van der Heijden i wsp. w analizie obejmującej oprócz powyższych cztery inne badania. Wykazano nadto, że migrena z aurą występuje 3,5-krotnie częściej wśród osób z przeciekiem prawo-lewym niż u chorych bez przecieku. Autorzy potwierdzili również ponaddwukrotnie większą częstość występowania migreny w grupie chorych na udar mózgu, u których wykazano przeciek prawo-lewy [8]. Niestety,

podobnie jak związek udaru z PFO, również aspekt „migrenowy” zagadnienia okazuje się niejednoznaczny. W 2009 r. opublikowano wyniki populacyjnego badania NOMAS, w którym nie wykazano istotnej korelacji między obecnością PFO a migreną, zarówno z aurą, jak i bez aury [9]. Charakter populacyjny tego badania spowodował pewne metodologiczne ograniczenia. Możliwe, że zastosowanie jedynie przezklatkowej echokardiografii z podaniem środka kontrastowego jako metody wykrywania PFO, rozpoznawanie migreny na podstawie kwestionariusza i starszy niż w innych projektach wiek badanych istotnie zaważyły na wyniku.

Nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy ryzyko wystąpienia migreny z aurą wzrasta z wielkością przecieku prawo-lewego. Taką korelację potwierdzono w grupie nurków cierpiących na migrenę z aurą, u których rozpoznano chorobę kesonową, prawdopodobnie jako konsekwencję obecności przecieku prawo-lewego i paradoksalnego zatoru powietrznego [10], natomiast nie potwierdzono tego związku w grupie z kryptogennym udarem mózgu [11].

Patofizjologia

Związek przyczynowo-skutkowy migreny z aurą z obecnością przecieku prawo-lewego nadal jest omawiany na poziomie hipotetycznym, żadna z teorii nie została bowiem poparta twardymi dowodami. Dominuje teza odnosząca się do paradoksalnych mikrozatorów, które częściej umiejscawiają się w zakresie krążenia tylnojamowego, a więc w obszarze objętym hipoperfuzją w przebiegu aury migrenowej. Ponadto sugeruje się, że materiał mikrozatorowy jest nośnikiem substancji wazoaktywnych, które z krążenia żylnego – z pominięciem płuc – docierają do mózgu i potencjalnie indukują napad migreny z aurą. Teorią, która zasadniczo wyklucza związek przyczynowo-skutkowy, tłumacząc jedynie statystycznie częstsze współwystępowanie obydwu patologii, jest możliwość wspólnego podłoża genetycznego zarówno dla defektu przegrody, jak i migreny z aurą. Potwierdzeniem tej tezy może być wykazany przez Wilmshursta i wsp. dominujący sposób dziedziczenia przecieku międzyprzedsionkowego, który w niektórych rodzinach jest związany z dziedziczeniem migreny z aurą [12]. Za wspólnym podłożem genetycznym może przemawiać opisywane przez Angeliego i wsp. kazuistyczne współwystępowanie autosomalnie dominującej mózgowej arteriopatii z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* – CADASIL) z przecie-

kiem prawo-lewym i migreną z aurą, co potwierdzono u czterech przedstawicieli dotkniętej tym schorzeniem rodziny [13].

Nieme klinicznie, ogniskowe zmiany niedokrwienne w mózgu chorych z migreną i przeciekiem prawo-lewym

Ryzyko rozwoju zmian niedokrwiennych uwidoczonych w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) u chorych na migrenę było opisywane wielokrotnie przez Kruitę i wsp. [14–16] oraz Swartza i wsp. [17] i szacowane jako trzykrotnie, a nawet czterokrotnie większe niż w grupie kontrolnej. Rossato i wsp. również potwierdzili obecność ognisk niedokrwiennych u chorych cierpiących na migrenę z aurą, w większości zlokalizowanych w płatach czołowych, jednak nie wskazywali żadnego z obszarów mózgowia jako rejonu związanego z konkretnym rodzajem aury migrenowej [18]. Dotąd brakuje szczegółowej oceny wielkości i dystrybucji zmian niedokrwiennych w grupie chorych z PFO i cierpiących z powodu migreny z aurą. Temat ten został wstępnie podjęty przez Adamiego i wsp. W badaniu, które jest częścią projektu badawczego SAM (*Shunt Associated Migraine*), porównywano w RM objętość zmian naczyniopochodnych między grupą chorych z migreną i potwierdzonym przeciekiem prawo-lewym oraz grupą bez przecieku i nie wykazano istotnych różnic. Zmiany niedokrwienne były zlokalizowane zarówno głęboko podkorowo, jak i okołokomorowo, a jedynym niezależnym czynnikiem związanym z ich objętością był wiek chorych [19].

Związek migreny z udarem niedokrwiennym mózgu

Dane statystyczne

Związek migreny z aurą z udarem niedokrwiennym mózgu nie budzi kontrowersji i był wielokrotnie opisywany zarówno w badaniach retrospektywnych z udziałem grup kontrolnych, jak i w licznych kohortowych badaniach prospektywnych. Metaanaliza przeprowadzona w 2005 r. przez Etminana i wsp. wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia udaru przy współistnieniu zarówno migreny z aurą (RR: 2,27; 95% CI: 1,61–3,19), jak i migreny bez aury (RR: 1,83; 95% CI: 1,06–3,15) [20]. W dużym kohortowym badaniu *The Women's Health*, Kurth i wsp. również potwierdzili istotnie większe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w popu-

lacji kobiet cierpiących na migrenę z aurą, zwłaszcza między 45. a 55. rokiem życia (RR: 2,25; 95% CI: 1,30–3,91), ale nie w populacji kobiet z migreną bez aury [21,22]. W prospektywnym badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities*, w którym pod względem ryzyka udaru oceniono 12 000 mężczyzn, oszacowano, że względne ryzyko wystąpienia udaru w populacji mężczyzn z migreną z aurą wynosi 2,91 (95% CI: 1,39–6,11), a z migreną bez aury – 1,84 (95% CI: 0,89–3,82) [23]. Ryzyko udaru niedokrwiennego w grupie chorych na migrenę, zwłaszcza migrenę auryczną, zdecydowanie się zwiększa przy współistnieniu innych czynników ryzyka niedokrwienia mózgu, przede wszystkim przy jednoczesnym stosowaniu doustnej antykoncepcji [24] lub paleniu tytoniu [25].

Patofizjologia

Za przypuszczalną przyczynę zwiększonej częstości udarów niedokrwiennych mózgu w grupie chorych z migreną, zwłaszcza jej auryczną postacią, przyjmuje się uogólnioną dysfunkcję śródbłonna naczyń mózgowych oraz płytek krwi [26]. Układowej dysfunkcji śródbłonna nie potwierdzono jednak w jednym z ostatnich badań przekrojowych, w którym nie odnotowano istotnych różnic w zależności od śródbłonna rozszerzalności naczyń, wytwarzaniu tlenu azotu przez śródbłonek czy uwalnianiu tkankowego czynnika aktywacji plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – t-PA) między pacjentami z migreną a grupą kontrolną [27].

Rozprzestrzeniająca się depresja korowa (*cortical spreading depression* – CSD), czyli fala depolaryzacji warstwy korowej, ściśle powiązana z aurą migrenową, inicjuje szereg reakcji na poziomie molekularnym i komórkowym. Efektem jest przemijające zaburzenie błonowego gradientu jonowego i intensywne dwukierunkowe przemieszczanie zewnątrzkomórkowych jonów potasu, neuroprzekaźników i wewnątrzkomórkowych jonów wapnia. Powoduje to ze swej strony aktywację szeregu metaloproteinaz macierzy, w tym MMP-9, które zwiększają przepuszczalność bariery krew–mózg oraz inicjują reakcje immunologiczne w obrębie tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [28,29]. Skutkiem tego mogą być trwałe uszkodzenie komórek OUN oraz zaburzenia perfuzji, co tłumaczy związek migreny z aurą z wielokrotnie potwierdzanym większym ryzykiem udaru i niemych klinicznie zmian niedokrwiennych, głównie w istocie białej. Ponadto w badaniu populacyjnym *The Genetic Epidemiology in Migraine* w grupie chorujących na migrenę potwierdzono większą częstość

występowania czynników ryzyka chorób naczyniowych, jak hiperlipidemia czy nadciśnienie tętnicze. U chorych tych wcześniej obserwowano objawy choroby niedokrwiennej serca, a u ich rodziców częściej występował zawał mięśnia sercowego [30]. Wspólne podłoże genetyczne widoczne jest również w przypadku schorzeń, w których obraz kliniczny wpisane jest współwystępowanie migreny i udaru mózgu. Do chorób tych należą CADASIL i miopatia mitochondrialna z encefalopatią, kwasica mleczanową i udarem (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactacidosis and stroke* – MELAS) [31,32]. Są to schorzenia względnie rzadkie, choć ich autosomalny dominujący charakter może wskazywać na potencjalne genetyczne uwarunkowanie związku migreny z udarem, podobnie jak ma to miejsce w przypadku rodzinnej migreny połowiczoporażnej [33,34]. Powiązanie migreny z udarem może wynikać z potwierdzonego związku migreny, zwłaszcza z aurą, z genotypem MTHFR C667T, który wiąże się ze zwiększonym stężeniem homocysteiny – uznanego czynnika ryzyka rozwoju chorób naczyniowych [35,36]. Niestety, podłoże genetyczne najczęstszej formy migreny pozostaje nadal nieustalone, a ze względu na bardzo zróżnicowane spektrum kliniczne jest nieprawdopodobne, by była za nie odpowiedzialna pojedyncza mutacja.

Migrenowy udar mózgu

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy z 2004 r., kryterium rozpoznania migrenowego udaru mózgu jest obecność przynajmniej jednego objawu aury migrenowej trwającego dłużej niż 60 min, któremu towarzyszy uwidocznione w badaniu neuroobrazowym niedokrwienne uszkodzenie mózgu w obszarze korespondującym z objawem (objawami) aury. Ponadto objawy te nie mogą być spowodowane innymi patologiami i występują u osoby, która wcześniej przeżyła typowe epizody migreny z aurą. Należy zwrócić uwagę na klasyfikacyjne rozróżnienie między „udarem migrenowym” a „przetrwiałą aurą migrenową bez udaru mózgu”. Ta ostatnia jest definiowana jako trwające ponad tydzień objawy aury migrenowej, jednak bez radiologicznie udokumentowanego niedokrwienia mózgu [37]. Częstość udaru migrenowego szacowana jest na 0,5–1,5% wszystkich udarów, a w populacji osób młodych może osiągać częstość do 14% wszystkich incydentów niedokrwienia mózgu [38,39]. Co ciekawe, nie zaobserwowano różnic pomiędzy płciami w częstości udaru migrenowego [40]. Najczęściej opisywanym objawem klinicznym udaru migrenowego jest niedowidzenie połowicze jednoimienne

z ogniskiem niedokrwinnym zobrazowanym w zakresie unaczynienia tętnicy mózgu tylnej.

Patofizjologia udaru migrenowego pozostaje nieznana i opiera się na hipotezach. Najczęściej cytowana jest teoria o lokalnej oligowolemii, która jest konsekwencją rozprzestrzeniającej się depresji korowej. Ta ostatnia, przechodząc od okolic potylicznych w kierunku czołowym, powoduje depolaryzację komórek kory wzrokowej, czego efektem klinicznym jest przemieszczanie się mroczka migocącego (*scotoma scintillans*) w polu widzenia. Dynamiczne zaburzenia neuronalne współwystępują z przejściowym przekrwieniem, po którym następuje wydłużona faza oligowolemii i ograniczonej perfuzji mózgowej [41,42]. W trakcie typowej aury migrenowej ograniczenie perfuzji nigdy nie osiąga progu niedokrwienia, gdyż idzie w parze ze zmniejszonym zapotrzebowaniem energetycznym neuronów korowych. Można zatem jedynie spekulować, że w przypadku udaru migrenowego taka współzależność nie występuje – metabolizm kory pozostaje na normalnym poziomie, a przepływ krwi w trakcie fazy oligowolemii nie może zaspokoić zapotrzebowania energetycznego neuronów, co prowadzi do trwałego niedokrwienia. Tezę tę wydają się potwierdzać opublikowane w 2009 r. wyniki badania, w którym za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy* – MRS) z użyciem fosforu określono korowy metabolizm u chorych z udarem migrenowym i przetrwałą aurą migrenową. Okazuje się, że korowe rezerwy metaboliczne były mniejsze w przetrwałej aurze migrenowej niż w udarze migrenowym. Wynik taki może wskazywać, że udar migrenowy nie jest po prostu aurą migrenową o bardzo ciężkim przebiegu, gdyż nie towarzyszy mu obniżony metabolizm neuronów typowy dla aury [43]. Ponadto w trakcie napadu migreny płytki krwi wykazują większą zdolność do agregacji, co zwiększa prawdopodobieństwo zatoru i zamknięcia dystalnych odcinków tętnic. Jako inną przyczynę udaru migrenowego należy rozważyć również powtarzający się skurcz tętnic, który w połączeniu ze zwiększoną agregacją płytek oraz aktywacją śródbłonna może powodować uszkodzenie ściany tętnicy, jej rozwarstwienie z wytworzeniem śródściennego zakrzepu i w konsekwencji zamknięcie światła naczynia, skutkujące niedokrwieniem w obszarze położonym dystalnie od okluzji. Za takim scenariuszem może przemawiać obserwacja, że rozwarstwienie tętnicy szyjnej częściej występuje wśród chorych cierpiących na migrenę z aurą [44]. Niejednoznaczny pozostaje związek udaru migrenowego ze stosowaniem doustnej antykoncepcji [45].

Przezkórne zamknięcie drożnego otworu owalnego w migrenie

Potencjalny związek PFO z udarem kryptogenym, jak również powyżej opisane implikacje migreny z aurą i PFO oraz migreny i udaru wydają się uzasadniać podjęcie próby zastosowania zabiegowego zamknięcia PFO u pacjentów z migreną. I rzeczywiście takie zabiegi przeprowadzono, chociaż do tej pory przede wszystkim w ramach badań obserwacyjnych, gdyż badania kliniczne z randomizacją, w których borykano się z trudnościami w rekrutacji chorych, albo nie zostały jeszcze zakończone (badania PREMIUM, PRISM), albo zostały przedwcześnie zakończone (ESCAPE II) [46,47]. W 2008 r. opublikowano wyniki badania z randomizacją MIST (*Migraine Intervention with STARFlex Technology*) oceniającego skuteczność zamknięcia PFO u chorych z migreną [48]. Rezultaty okazały się rozczarowujące, nie osiągnięto bowiem głównego punktu końcowego, którym było całkowite przerwanie napadów, oraz – w przeciwieństwie do wstępnych rezultatów – nie uzyskano zmniejszenia nasilenia oraz częstości migrenowych bólów głowy. Większość badaczy krytycznie podchodzi do idei zamykania PFO u chorych na migrenę, co było komentowane w piśmiennictwie specjalistycznym [49,50], i zwraca się z apelem do środowiska neurologów i kardiologów inwazyjnych o ścisłą współpracę oraz nadzór, jeżeli nie w ramach badań z randomizacją, prowadzonych na szeroką skalę, to przynajmniej poprzez ujęcie działań w ramy projektów badawczych, prowadzonych zgodnie z ustalonym protokołem, tak by ściśle monitorować skuteczność procedur zabiegowych zarówno w przypadku migreny z aurą, jak i udaru kryptogenego.

Podsumowanie

W świetle analizy dostępnego piśmiennictwa można dokonać gradacji wniosków w zależności od ich wiarygodności.

Za pewne można przyjąć, że:

- istnieje większe ryzyko zmian niedokrwiennych mózgu u chorych na migrenę,
- ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu jest większe w populacji cierpiącej na migrenę z aurą niż w populacji z migreną bez aury.

Prawdopodobne jest (choć nadal brakuje wielu jednoznacznych dowodów), że:

- PFO występuje częściej w populacji chorych cierpiących na migrenę z aurą.

Możliwe jest (ale ze względu na niejednoznaczność wyników badań niepewne), że:

- leczenie zabiegowe PFO w migrenie z aurą wpływa na przebieg migreny.

Niestety, aktualnie nie możemy odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie, czy migrenę z aurą, PFO i udar mózgu wiąże zależność przyczynowo-skutkowa czy może ich – podawane niekiedy w wątpliwość – częstsze, niż wynikałoby z przypadku, współistnienie jest sprawą losową. Możliwe, że żadna z tych odpowiedzi nie jest właściwa. W obliczu tak zróżnicowanych wniosków statystycznych, przeważnie ocierających się o granice istotności, prawdopodobne jest, że rozwiązania należy szukać gdzie indziej. Częstość występowania opisanych zjawisk patologicznych może przemawiać za pewną regułą, nie wydaje się jednak, by zasada ta miała charakter przyczynowo-skutkowy. Nie można wykluczyć, że sedno tkwi we wspólnym dla tych trzech patologii podłożu genetycznym, warunkującym brak zrostu otworu owalnego oraz dysfunkcję naczyń mózgowych powodującą udar i/lub migrenę z aurą.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Henry P, Michel P, Brochet B. i wsp. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992; 12: 229-237.
2. Rasmussen B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45-68.
3. Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53: 537-542.
4. Lipton R.B., Stewart W.S., Diamond S. i wsp. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-657.
5. Del Sette M., Angeli S., Leandri M. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 327-330.
6. Domitrz I., Mieszkowski J., Kwieciński H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 89-92.
7. Anzola G.P., Del Sette M., Rozzini L. i wsp. The migraine-PFO connection is independent of sex. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 163.
8. Wammes-van der Heijden E.A., Tijssen C.C., Egberts A.C. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship. *Cephalalgia* 2006; 26: 208-213.

9. Rundek T., Elkind M.S., Di Tullio M.R. i wsp. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008; 118: 1419-1424.
10. Wilmshurst P., Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* 2001; 100: 215-220.
11. Lamy C., Gianessini C., Zuber M. i wsp. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke* 2002; 33: 706-711.
12. Wilmshurst P.T., Pearson M.J., Nightingale S. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90: 1315-1320.
13. Angeli S., Carrera P., Del Sette M. i wsp. Very high prevalence of right-to-left shunt on transcranial Doppler in an Italian family with cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur Neurol* 2001; 46: 198-201.
14. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 28: 427-434.
15. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D. i wsp. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006; 37: 1109-1112.
16. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J. i wsp. 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: 129-136.
17. Swartz R.H., Kern R.Z. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-1368.
18. Rossato G., Adami A., Thijs V.N. i wsp. Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients. *Cephalalgia* 2010; 30: 855-859.
19. Adami A., Rossato G., Cerini R. i wsp. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 8: 1051-1057.
20. Etmnan M., Takkouche B., Isorna F.C. i wsp. Risk of ischaemic stroke in people with migraine; systemic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 2005; 330: 63-65.
21. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S. i wsp. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020-1026.
22. Kurth T., Gaziano J.M., Cook N.R. i wsp. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-291.
23. Stang P.E., Carson A.P., Rose K.M. i wsp. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64: 1573-1577.
24. McClellan L.R., Mitchell B.D., Colke J.W. i wsp. Familial aggregation of ischemic stroke in young women: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Genet Epidemiol* 2006; 30: 602-608.
25. Tzourio C., Tehindrazanarivo A., Iglesias S. i wsp. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *Br J Med* 1995; 310: 830-833.
26. Tietjen G.E. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007; 68: 1555-1556.
27. Vanmolkot F.H., de Hoon J.N. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2010; 10: 119.
28. Gursesoy-Ozdemir Y., Qiu J., Matsuoka N. i wsp. Cortical spreading depression activates and up-regulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113: 1447-1455.
29. Bigal M.E., Lipton R.B. Migraine as a risk factor for deep brain lesions and cardiovascular disease. *Cephalalgia* 2007; 27: 976-980.
30. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H.S. i wsp. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-620.
31. Vahedi K., Chabriat H., Levy C. i wsp. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004; 61: 1237-1240.
32. Pavlakis S.G., Phillips P.C., DiMauro S. i wsp. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-488.
33. Kors E.E., van den Maagdenberg A.M., Plomp J.J. i wsp. Calcium channel mutations and migraine. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 311-316.
34. De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. i wsp. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.
35. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J. i wsp. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol* 2005; 136: 112-117.
36. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M. i wsp. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006; 59: 372-375.
37. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 32.
38. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L. i wsp. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2002; 23: 389-394.
39. Sacquegna T., Andreoli A., Baldrati A. i wsp. Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction. *Cephalalgia* 1989; 9: 255-258.
40. Rothrock J., North J., Madden K. i wsp. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43: 2473-2476.
41. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
42. Olesen J., Friberg L., Olsen T.S. i wsp. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-798.
43. Schulz U., Blamire A.M., Davies P. i wsp. Normal cortical energy metabolism in migrainous stroke. *Stroke* 2009; 40: 3740-3744.
44. D'Anglejan-Chatillon J., Ribeiro V., Mas J.L. i wsp. Migraine – a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989; 29: 560-561.
45. Donaghy M., Chang C.L., Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and risk of ischemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 747-745.

46. Papa M., Gaspardone A., Fragasso G. i wsp. Usefulness of transcatheter patent foramen ovale closure in migraineurs with moderate to large right-to-left shunt and instrumental evidence of cerebrovascular damage. *Am J Cardiol* 2009; 104: 434-439.
47. Tepper S.J., Cleves C., and Taylor F.R. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 221-226.
48. Dowson A., Mullen M.J., Peatfield R. i wsp. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) Trial. A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-1404.
49. Carroll J.D. Migraine Intervention With STARFlex Technology Trial. A controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure. *Circulation* 2008; 117: 1358-1360.
50. Gupta V.H. Patent foramen ovale closure and migraine: science and sensibility. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1409-1422.