

Migrenowy udar niedokrwienny mózgu

Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego, Szpital MSWiA im. prof. Ludwika Bierkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Niedokrwienny udar migrenowy mózgu jest chorobą rzadką — stanowi 0,5–1,5% wszystkich udarów mózgu, jednak w młodszych grupach wiekowych może być istotną przyczyną inwalidztwa po-udarowego. Częściej występuje u kobiet, szczególnie chorujących na migrenę z aurą wzrokową, jednak zwiększone ryzyko wystąpienia udaru cechuje również mężczyzn chorujących na migrenę z aurą. Migrena bez aury nie jest związana z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu lub, według innych badań, tylko nieznacznie z nim koreluje. U kobiet chorujących na migrenę z aurą czynnikami znacznie zwiększającymi ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego są palenie tytoniu i stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Patomechanizm udaru migrenowego jest złożony; do jego wystąpienia prawdopodobnie konieczne jest jednoczesowe oddziaływanie kilku czynników, z których najlepiej poznane to: hipoperfuzja mózgowa w przebiegu rozprzestrzeniania się zahamowania korowego, skurcz naczyń mózgowych, zwiększenie krzepliwości krwi, w tym zaburzenia funkcji płytek krwi i śródbłonna naczyń, oraz mikroczatorowość mózgowia.

Badania neuroobrazowe, a w szczególności badanie metodą dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego, mogą być przydatne we wczesnych fazach diagnostyki różnicowej udaru migrenowego. Największym wyzwaniem w diagnostyce różnicowej udaru migrenowego są epizody sporadycznej migreny połowiczoporażnej. W ostatniej części niniejszej pracy omówiono także zagadnienia związane z leczeniem udaru migrenowego w jego fazie ostrej oraz postępowanie profilaktyczne.

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 88–96

Słowa kluczowe: udar migrenowy, udar niedokrwienny mózgu, migrena, aura wzrokowa, rozprzestrzeniające się zahamowanie korowe

Epidemiologia

Migrena jest jedną z najczęściej występujących chorób układu nerwowego — współczynnik chorobowości wynosi 12–18% wśród kobiet i 6–8% wśród mężczyzn [1, 2]. Rozpowszechnienie migreny z aurą wynosi w populacji ogólnej 4% i szacuje się, że około 30% osób chorujących na migrenę przynajmniej raz w życiu miała aurę przed napadem bólu głowy [3]. Dla neurologa istotne jest, że migrena — a w szczególności migrena z aurą — jest jednym z postulowanych czynników ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w populacji osób młodych [4–6]. Powstaje pytanie, czy rzeczywiście istnieją silne dowody naukowe na to, że migrena wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru.

Obszerna metaanaliza licznych badań epidemiologicznych przeprowadzona w 2005 roku wykazała zwiększone ryzyko udaru u osób z migreną — ryzyko względne (RR, *relative risk*) równe 2,16, z 95-procentowym przedziałem ufności (CI, *confidence interval*): 1,89–2,48 — w tym szczególnie u osób chorujących na migrenę z aurą (RR = 2,27; 95% CI: 1,61–3,19) i w mniejszym stopniu z migreną bez aury (RR = 1,83; 95% CI: 1,06–3,15) [4]. Szczególnie dotyczy to młodszych kobiet. W badaniach retrospektywnych wykazano, że kobiety w wieku do 45 lat, chorujące na migrenę z aurą, cechuje 4–8 razy wyższe ryzyko wystąpienia udaru niż kobiety bez migreny w tym samym wieku [5, 6].

W kolejnych badaniach potwierdzono tę zależność także w starszych grupach wiekowych u obu płci. W badaniu *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) ryzyko udaru było wyższe u osób obu płci z migreną w wieku ponad 55 lat niż u osób bez migreny; szczególnie migrena z aurą korelowała ze zwiększonym o 80% ryzykiem wystąpienia udaru [7]. Z kolei w dużym prospektywnym

Adres do korespondencji: prof. UM, dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski
Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
Szpital MSWiA im. prof. Ludwika Bierkowskiego w Poznaniu
ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań
tel. 61 846 45 85; faks: 61 846 45 85
e-mail: rkazmierski@ump.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 2, 88–96
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2011 Via Medica

badaniu *Woman's Health Study*, przeprowadzonym wśród 39 000 kobiet w wieku ponad 45 lat, migrena z aurą była związana ze zwiększonym o 70% (RR = 1,7; 95% CI: 1,11–2,66) ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, w porównaniu z kobietami z migreną bez aury [8]. Zidentyfikowano także czynniki ryzyka zwiększające prawdopodobieństwo zachorowania na udar u osób chorujących na migrenę z aurą. Najczęściej wymienia się w tym przypadku dużą częstość napadów bólu głowy, palenie tytoniu i stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Stwierdzono, że podwyższone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu dotyczyło kobiet, u których napady migreny z aurą występowały raz w tygodniu lub częściej [8].

W innym badaniu, przeprowadzonym przez MacClellan i wsp. [9], występowanie napadów częściej niż raz miesiącu (> 12 napadów migreny z aurą w roku) było związane z wyższym ryzykiem udaru. Co ciekawe, wyłącznie kobiety, które miały migreny z aurą wzrokową, wykazywały w tym badaniu wyższe ryzyko wystąpienia udaru; inne rodzaje aury nie korelowały z takim ryzykiem. W tym samym badaniu stwierdzono także, że kobiety z migreną z aurą wzrokową, które paliły tytoń oraz stosowały hormonalne środki antykoncepcyjne, wykazywały 7-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego niż kobiety z migreną i aurą wzrokową, u których nie stwierdzano tych czynników ryzyka. Autorzy sugerują też, że najwyższe ryzyko udaru występuje w pierwszym roku od wystąpienia migreny z aurą wzrokową [9].

Mimo że większość dużych badań epidemiologicznych obejmowała kobiety z migreną, wykazano, że związek między migreną a udarem dotyczy obu płci. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych pod koniec XX wieku dowiedziano, że mężczyźni cierpiący na migrenę (szczególnie z aurą), podobnie jak kobiety, są obarczeni statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia udaru [7, 10, 11]. Migrenowy udar niedokrwienny mózgu jest w liczbach bezwzględnych zjawiskiem stosunkowo rzadkim i stanowi 0,5–1,5% wszystkich udarów mózgu, jednak u pacjentów do 45. roku życia może stanowić relatywnie częstą przyczynę udarów. W badaniu przeprowadzonym przez Arboix i wsp. [12] udar związany z migreną stanowił 13% udarów o rzadkiej lub nietypowej etiologii. Sacquegna i wsp. [13] stwierdzili udar związany z migreną u 10% spośród wszystkich obserwowanych chorych z udarem mózgu w wieku poniżej 40 lat. Natomiast w badaniu przeprowadzonym

przez Kittnera i wsp. [14], wśród osób w wieku 15–44 lat, udar migrenowy stanowił tylko 1,4% spośród wszystkich udarów w tej grupie wiekowej.

Pewne różnice w określeniu rozpowszechnienia udaru związanego z migreną mogą wynikać z różnej metodologii prac, zróżnicowania badanych populacji oraz różnic w definiowaniu udaru migrenowego. Należy jednak pamiętać, że z medycznego punktu widzenia problem nie jest błahy, gdyż szacuje się, że migrenowy udar mózgu zwiększa ogólną liczbę udarów o 18–40 na 100 000 kobiet na rok [4, 15].

Kryteria diagnostyczne udaru migrenowego

W międzynarodowych kryteriach *International Headache Society Classification II* (IHS II) z 2004 roku zdefiniowano udar niedokrwienny mózgu jako migrenowy, jeżeli wystąpił jeden lub więcej objawów aury związanych z niedokrwiennym uszkodzeniem mózgu w odpowiednim (do objawów) zakresie unaczynienia i zostało to potwierdzone w badaniu neuroobrazowym (kod IHS 1.5.4, kod ICD-10 — G43.3) [16, 17].

W wytycznych IHS II podano następujące kryteria diagnostyczne udaru migrenowego:

- wystąpił napad migreny z aurą, o charakterze typowym dla poprzednio występujących u danego pacjenta napadów, z tą różnicą, że objawy ogniskowe utrzymują się dłużej niż 60 minut;
- badanie neuroobrazowe wykazuje ogniskowe niedokrwienie mózgu w odpowiednim do objawów obszarze unaczynienia;
- objawy ogniskowe nie mogą być przypisane innej przyczynie [16, 17].

Należy zauważyć, że definicja udaru migrenowego uległa zmianie w porównaniu z poprzednią wersją międzynarodowej klasyfikacji IHS z roku 1988 [18]. Obecnie nie ma już wymogu utrzymywania się objawów (lub niepełnej remisji objawów) przez minimum 7 dni. Ze względu na postęp diagnostyki, w szczególności neuroobrazowania, oraz potencjalne możliwości leczenia udaru w fazie ostrej stwierdzono, że objawy ogniskowe powinny się utrzymywać minimum 60 minut. Oczywiście rodzi to nowe problemy i dylematy terapeutyczne. Zagadnienie to zostanie rozwinięte w dalszej części artykułu.

Należy zauważyć, że powyższa definicja nie pozwala na rozpoznanie udaru migrenowego w przypadku napadu migreny bez aury. Część z cytowanych powyżej badań epidemiologicznych wskazywała na relatywnie niewielki wzrost ryzyka wystąpienia udaru u osób z migreną bez aury,

Jednak wyniki są niejednoznaczne. Sugeruje się, że jeśli w ogóle ryzyko udaru u takich osób jest zwiększone, to jest ono znacznie niższe niż w przypadku migreny z aurą [4]. Jednak badania obrazowe osób z migreną bez aury wskazują, że w czasie napadu także u takich chorych mózgowy przepływ krwi może być zmniejszony o 30–40% [19]. Zagadnienie to wymaga niewątpliwie dalszych badań.

Patofizjologiczny mechanizm udaru migrenowego

Mechanizm prowadzący do udaru u osób z migreną z aurą jest ciągle badany i częściowo pozostaje kontrowersyjny.

Postuluje się dość złożony mechanizm patofizjologiczny, w skład którego wchodzi takie elementy, jak:

- rozprzestrzenianie się zahamowania korowego i hipoperfuzja mózgowa;
- skurcz naczyńiowy;
- zwiększona krzepliwość krwi;
- mikroatorowość mózgowa.

Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że pierwszy z tych mechanizmów jest zjawiskiem stałym w migrenie, natomiast pozostałe wyżej wymienione mechanizmy mogą występować razem lub też pojawiać się u poszczególnych osób w różnych kombinacjach.

Rozprzestrzenianie się zahamowania korowego, czyli rozprzestrzenianie się depresji aktywności neuronalnej (CSD, *cortical spreading depression*), zostało opisane w 1944 roku przez Leao [20] i ma indukować migrenę z aurą. Polega ono na krótkotrwałej depolaryzacji korowej, rozprzestrzeniającej się od płata potylicznego lub połączenia ciemniowo-potylicznego z prędkością 2–3 mm na minutę ku przodowi do okolicy czuciowo-ruchowej. Rozprzestrzeniające się zahamowanie korowe jest związane z postępującym zmniejszeniem objętości krwi (oligaemia), chociaż w ostatnich badaniach wykazano, że w pierwszej fazie CSD występuje krótkotrwała hiperperfuzja w mikrokrążeniu mózgowym, a dopiero potem hipoperfuzja mózgowa z objawami aury [20–23]. Co ciekawe, na podstawie badań eksperymentalnych stwierdzono, że w migrenie bez aury od początku napadu obserwuje się rozszerzenie tętnic — szczególnie tętnicy oponowej środkowej i środkowej mózgu po stronie bólu [24]. W migrenie z aurą wzrokową stwierdzono reaktywne zmniejszenie przepływu mózgowego o 16–53% oraz objętości przepływającej krwi o 6–33% w płacie potylicznym po stronie przeciwnej do objawów aury manifestującej się zaburze-

niami w polu widzenia. Jednak stwierdzane w migrenie z aurą zmniejszenie perfuzji mózgowej nie jest warunkiem wystarczającym do wywołania trwałego — typowego dla zawału mózgu — uszkodzenia niedokrwiennego. Uważa się, że aby takie zdarzenie nastąpiło, muszą być spełnione dodatkowe warunki, takie jak skurcz naczyń i/lub zależna od płytek krwi i osłabiona funkcja śródbłonna zwiększona krzepliwość krwi.

Teorię tę potwierdza obserwacja Woodsa i wsp. [19], którzy — jak wspomniano wyżej — stwierdzili podobne jak w CSD zaburzenia przepływu mózgowego u chorych na migrenę bez aury z reguły nieprowadzącą do udaru.

Według jednej z teorii rozprzestrzenianie się zahamowania korowego może aktywować włókna aferentne nerwu trójdzielnego i wywoływać korowe, oponowe i pniowe objawy migreny, w tym ból głowy. Jako konsekwencja tych zmian może wystąpić, opisywane w pierwszej fazie aury, wzmożenie przepływu mózgowego i uwalnianie aktywnych białek osocza w obrębie opony twardej, a następnie substancji wazoaktywnych, takich jak serotonina i endotelina. Substancje te mogłyby indukować wtórny skurcz dużych naczyń wewnątrzczaszkowych [22]. Bardzo ciekawa jest w tym aspekcie obserwacja Mashall i wsp. [25], którzy podczas badania angiograficznego rezonansu magnetycznego (angio-MR) kobiety z migreną stwierdzili wielomiejscowy skurcz naczyńiowy w zakresie naczyń przedniej oraz tylnej części koła tętniczego zakończony wieloogniskowym udarem niedokrwiennym i zgonem chorej. Badanie autopsyjne nie wykazało cech zapalenia naczyń (*vasculitis*) [25].

Kolejnym postulowanym elementem patogenezы udaru migrenowego jest hiperkoagulacja. W wielu badaniach wykazano wzmożoną agregację płytek krwi, podwyższone poziom i aktywność czynnika aktywującego płytki (PAF, *platelet-activating factor*) oraz czynnika von Willebranda podczas ataku migreny [26, 27]. Wzrost poziomu PAF jest indukowany przez peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), który podczas ataku migreny jest uwalniany przez nerw trójdzielny. Czynniki aktywujące płytki może z kolei indukować czynnik von Willebranda, prowadząc do hemostazy [22, 23, 28].

Warto dodać, że także polscy autorzy wnieśli istotny wkład w badania nad funkcją płytek krwi w migrenie [29–31]. Istnieje wiele hipotez łączących wzrost ekspresji markerów uszkodzenia śródbłonna u chorych podczas napadu migreny z osła-

bieniem jego zdolności antykoagulacyjnych. Ponadto podczas napadu obserwowano podwyższone stężenie wykładników stresu oksydacyjnego, który także może być związany z niewydolnością śródbłonna [32, 33]. Dodatkowo wykazano, że migrena ma niekorzystny wpływ nie tylko na naczynia mózgowe, ale praktycznie na wszystkie naczynia, w tym wieńcowe, stąd też ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u tych pacjentów jest wyższe [33–35].

W ostatnim czasie zwraca się także większą uwagę na mikrozatorowość mózgową, która może być przyczyną dysfunkcji jednostki naczyniowo-nerwowej i w konsekwencji wtórnie wywoływać CSD. Zjawisko takie obserwowano w badaniach eksperymentalnych [36, 37].

Zakłada się, że zarówno migrena, jak i udar migrenowy mogłyby, u osób podatnych, być indukowane pierwotną hipoperfuzją. Powstanie, na skutek mikrozatorów mózgowych, ognisk o przejściowym niedokrwiennie-hipoksemicznym charakterze może indukować CSD, z następowym napadem migreny. Teoria ta tłumaczyłaby, przynajmniej do pewnego stopnia, obserwowany w badaniach epidemiologicznych związek między występowaniem przetrwałego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*), jako źródła żyłnej zatorowości mózgowej, a udarem migrenowym u osób z migreną z aurą [37].

Sekwencja wydarzeń, takich jak: ogniskowe niedokrwienie indukujące CSD i w konsekwencji wtórne zaburzenia krążenia oraz wzmożenie krzepliwości krwi i/lub skurcz naczyniowy, stanowi — zdaniem części badaczy — swoiste kontinuum zdarzeń mogących prowadzić do udaru dokonanego. Udary migrenowe mogą występować szczególnie często u osób podatnych genetycznie lub z nabytymi schorzeniami współistniejącymi, zwiększającymi skłonność do wystąpienia udaru. Wśród chorób współistniejących zwiększających skłonność do wystąpienia udaru u osób z migreną wymienia się: PFO, wady zastawkowe, malformacje naczyniowe, choroby zapalne i zaburzenia koagulacji, w tym zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, trombocytozę i inne [22–24, 37].

Znaczenie przetrwałego otworu owalnego w udarze migrenowym

Przetrwały otwór owalny jest częstą wadą rozwojową. Nowoczesne metody diagnostyczne, takie jak echokardiografia przezprzełykowa lub przezczaszkowe badanie dopplerowskie z podaniem środka kontrastowego, pozwalają rozpoznać róż-

nej wielkości PFO u 20–30% populacji ogólnej [38]. Współczynnik rozpowszechnienia PFO u chorych z migreną jest znacznie wyższy i waha się od 40% do 72% — u osób z migreną z aurą PFO stwierdza się częściej niż u osób z migreną bez aury. W jednym z badań PFO stwierdzono — zależnie od stosowanej metody — u 88,7% osób z migreną z aurą, jeśli stosowano badanie dopplerowskie lub u 72%, gdy stosowano echokardiografię przezprzełykową [39]. Także w najnowszych badaniach Wolfa i wsp. [40], z 2011 roku, PFO stwierdzono u 64,7% chorych z migreną i udarem w wywiadzie (przy czym w podgrupie chorych z migreną z aurą i udarem — u 72,2%), a więc u odsetka znacznie większego niż można by się spodziewać w populacji ogólnej, ale zbliżonego do rozpowszechnienia PFO w grupie migreny z aurą. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie lokalizacji udaru związanego z niedostatecznością krążenia w przedniej lub tylnej części koła tętniczego mózgu u osób z PFO [40]. Znaczny odsetek PFO u chorych z migreną i udarem tłumaczyłby postulowane znaczenie mikrozatorowości z krążenia żylnego w indukowaniu napadów migreny z aurą. Jednak epizody te tylko w szczególnych (wymienionych wyżej) sytuacjach mogą prowadzić do udaru. Jest to jedno z możliwych wyjaśnień zjawiska korelacji PFO z migreną z aurą i udarem. Biorąc jednak pod uwagę, że udary występują w populacji u osób z migreną z aurą także poza okresami napadów, niewątpliwie konieczne jest jednoczesne wystąpienie większej liczby czynników sprzyjających rozwojowi niedokrwienia.

Kliniczne objawy udaru migrenowego

Pacjenci z udarem migrenowym z reguły zgłaszali się do szpitala dość późno. W cytowanym badaniu, przeprowadzonym przez Wolfa i wsp. [40], 41% chorych zgłosiło się w czasie do 4 godzin od początku objawów, kolejne 41% — w ciągu 48 godzin, a 14% — po ponad 48 godzinach. Średni czas od wystąpienia objawów ogniskowych do zgłoszenia się do szpitala w całej grupie wynosił 33 godziny. Wskazuje to na duże zróżnicowanie czasu oraz opóźnienia w zgłaszaniu się chorych z udarem migrenowym do szpitala w porównaniu z chorymi z typowymi objawami udaru mózgu [40]. Wynika to z faktu, że pacjenci z migreną często biorą objawy ogniskowe za przedłużającą się aurę lub z powodu dość małego nasilenia objawów dopiero znacznie przedłużający się czas ich trwania powoduje u nich niepokój i przyspiesza decyzję o zgłoszeniu się do szpitala. W grupie pacjentów obserwowanej przez Wolfa i wsp. [40] objawami

początkowymi udaru migrenowego były najczęściej zaburzenia widzenia (82%), połowicze zaburzenia czucia (41%), rzadziej afazja (6%) i niedowład połowiczny (6%), jednak w dalszej fazie udaru u części chorych dołączyły się kolejne objawy ogniskowe; odsetek afazji oraz niedowładu połowicznego zwiększył się do 12% [40]. Stan chorych przy przyjęciu do szpitala, określany w skali *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NIHSS), był relatywnie dobry — średnio 2,5 punktu (mediana 2 [zakres 0–17]). W badaniu tym kobiety stanowiły 76,5% osób z udarem migrenowym, a średnia wieku chorych wynosiła 44,6 roku (zakres 20–71 lat) [40]. W cytowanym wyżej badaniu, po średnim okresie 3,5-letniej obserwacji, 6 na 17 pacjentów z przebytych udarem migrenowym wykazywało objawy rezydualne. W tej grupie stwierdzano objawy łagodnej afazji ruchowej oraz umiarkowany niedowład prawostronny, różnego stopnia deficyty w polu widzenia oraz połowicze zaburzenia czucia powierzchniowego, nie utrudniające jednak codziennego funkcjonowania. Wśród wyżej wymienionych pacjentów udar migrenowy nie powodował znacznego inwalidzтва; po ponad 3 latach od udaru mediana punktacji w zmodyfikowanej skali Rankin wynosiła 1,5 [40].

Obrazowanie mózgowia w udarze migrenowym

Starsze badania opierały się na stwierdzeniu występowania ogniska udarowego w badaniu tomografii komputerowej (TK), jednak obraz niedokrwienia mózgu w klasycznym badaniu TK pojawia się stosunkowo późno. Dlatego w pierwszych godzinach od wystąpienia objawów ogniskowych niezwykle ważna jest możliwość różnicowania przedłużającej się aury migrenowej z udarem niedokrwiennym.

W takiej sytuacji przydatne, z teoretycznego punktu widzenia, powinno być badanie MR-DWI (dyfuzyjna technika echoplanarna rezonansu magnetycznego [EPI DWI, *echoplanar diffusion-weighted imaging*]), które dostarcza cennych informacji mogących mieć wpływ na postępowanie terapeutyczne [40]. Niemniej jednak dane na temat zmian neuroobrazowych w ostrej fazie udaru migrenowego są jeszcze ubogie. W najnowszym badaniu 70,6% (12 na 17) chorych z udarem migrenowym wykazywało w badaniu DWI zmiany w tylnej części koła tętniczego, a tylko 29,4% w przedniej [40]. Dodatkowo u 8 chorych wykonano badanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego (PWI). W tej grupie u 6 na 8 pacjentów stwierdzono obszary hipoperfuzji mózgowej pokrywające się z obszarami

zaburzonej dyfuzji (DWI); co istotne, obszary zmniejszonej perfuzji pokrywały się z zakresem unaczynienia poszczególnych tętnic mózgowych. Nie stwierdzono natomiast obszarów hipoperfuzji obejmujących nakładające się obszary unaczynienia różnych tętnic mózgowych. Nie stwierdzono też obszarów wzmożonej perfuzji mózgowej. Wieloogniskowe zmiany zaobserwowano u 41% badanych, terytorialne zaburzenia dyfuzji, to znaczy korelujące z zakresem unaczynienia jednej tętnicy mózgowej, stwierdzono w 35,3% przypadków, większość, bo 64,7% chorych miała zaledwie małe (często punktowe, izolowane) zmiany w obrazie DWI [40].

Wyniki angio-MR były mniej jednoznaczne. U około 1/3 chorych były one prawidłowe, w pojedynczych przypadkach stwierdzono zwężenie naczyń niekorespondujące z objawami klinicznymi. U około 25% chorych zmiany naczyniowe koresponduwały z objawami deficytu neurologicznego [40]. Biorąc pod uwagę, że sekwencja DWI jest bardzo czuła i daje pozytywny wynik w nadostrej i ostrej fazie udaru niedokrwiennego, umożliwia ona różnicowanie stanu aury i udaru. Badanie to jest obecnie zalecane w przypadku wątpliwości diagnostycznych [41, 42]. Należy jednak pamiętać, że w udarach migrenowych w większości przypadków można się spodziewać małych (często punktowych) lub przypominających lakunarne zmian w obrazach dyfuzyjnych [40]. Może to utrudniać diagnostykę i wymaga pewnego doświadczenia w posługiwaniu się tą metodą. Ponadto z praktyki klinicznej znane są sytuacje niewątpliwie występujących objawów ogniskowych bez widocznych zmian w obrazie DWI, a tylko ze zmianami w badaniu perfuzyjnym — mimo że badanie DWI jest zalecane w ostrej fazie udaru, nie zawsze pozwala na pewną diagnostykę różnicową. Znaczenie diagnostyczne i podłoże patofizjologiczne zaburzeń w poszczególnych sekwencjach obrazowania udaru migrenowego metodą rezonansu magnetycznego (DWI, PWI, mapy ADC [*apparent diffusion coefficient*], FLAIR [*fluid-attenuated inversion-recovery*] i in.) nie jest jeszcze wystarczająco ugruntowane, jakkolwiek ten kierunek diagnostyki wydaje się najbardziej obiecujący. Dodatkowo u pacjentek z migreną z aurą znacznie częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się tak zwane nieme, bezobjawowe zmiany w obrazie MR mózgowia. W badaniu *Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: the population-based MRI CAMERA* zmiany niedokrwienne stwierdzono u 8,1% osób z migreną z aurą, a tylko u 2,2% pacjentów z migreną bez aury [43]. Wykazano, że osoby z migreną czę-

ściej mają zmiany w tylnym dole czaszki — szczególnie w mózdzku. Bardziej narażone są osoby z migreną z aurą i częstymi napadami (co najmniej raz w miesiącu) — w tej grupie ryzyko wystąpienia niemych zmian niedokrwiennych w mózdzku jest 12–15 razy wyższe niż w równoległej populacji; szczególnie dotyczy to kobiet [22, 44].

Opierając się na wynikach badań eksperymentalnych, Del Zotto i wsp. [22] sugerują, że obserwowane zmiany niedokrwienne są konsekwencją hipoperfuzji i mikroatorowości, a nie miażdżycy czy też choroby małych naczyń.

Różnicowanie udaru migrenowego

Największym problemem w diagnostyce różnicowej jest różnicowanie udaru migrenowego z napadem migreny połowiczoporażnej (hemiplegicznej; FHM, *familial hemiplegic migraine*), szczególnie jej postaci sporadycznej i/lub pierwszych epizodów tej choroby w życiu.

Migrena połowiczoporażna jest chorobą rzadką, dotychczas opisano ponad 100 rodzin z dziedziczeniem autosomalnym dominującym oraz kolejnych 200 pacjentów z postacią sporadyczną [45].

Opisano trzy postaci FHM związane z mutacjami na chromosomach 19, 1 i 2:

- w FHM 1 mutacje dotyczą genu *CACNA1A* zlokalizowanego na chromosomie 19 (19p13) i kodującego podjednostkę α -1, zależnego od potencjału neuronalnego kanału wapniowego ($\text{Ca}_v2.1$) typu P/Q;
- w FHM 2 mutacje dotyczą genu *ATP1A2*, zlokalizowanego na chromosomie 1 (1q23) i kodującego podjednostkę α -2 pompy sodowo-potasowej komórek gleju;
- w FHM 3 mutacje dotyczą genu *SCN1A*, zlokalizowanego na chromosomie 2 (2q24) i kodującego podjednostkę α -1 zależnego od potencjału neuronalnego kanału sodowego ($\text{Na}_v1.1$).

Sugerowane są także inne mutacje dotyczące transporterów glutaminy czy też kanałów sodowych [45]. Postuluje się również możliwość dziedziczenia wielogenowego [22].

Średnia wieku, w którym rozpoczynają się napady FHM, wynosi od 11 (FHM 2) do 13 lat (FHM 3), jednak przedział wieku wystąpienia pierwszych objawów jest bardzo duży i waha się od 1 do 20 lat w przypadku FHM 2 oraz od 6 do 28 lat w FHM 1 [45]. Zatem napad FHM może wystąpić po raz pierwszy u osoby już dorosłej.

Typowy dla FHM napad aury hemiplegicznej może sprawiać poważne problemy diagnostyczne, szczególnie ze względu na długi czas utrzymywania

się objawów aury [44]. W dużym badaniu przeprowadzonym w populacji duńskiej czas trwania objawów niedowładu połowiczego wynosił przeciętnie ponad 5,5 godziny w postaciach rodzinnych i ponad 7 godzin w postaciach sporadycznych; niedowład obejmował najczęściej rękę (98–99%) lub całą kończynę górną (92–93%), nieco rzadziej twarz (45–51%) i kończynę dolną (50–59%). Niedowład o różnym stopniu nasilenia może w pewnych przypadkach utrzymywać się przez 2–3 dni, chociaż obserwowano również przypadki niedowładu nawet do 4 tygodni od początku napadu, a wyjątkowo nawet do kilku miesięcy (szczególnie u chorych z FHM typu 1 lub 2) [45]. Także aura czuciowa występuje prawie u wszystkich chorych z FHM (98%) i może się utrzymywać od ponad 3 do 5 godzin. Natomiast różnego typu zaburzenia o charakterze afazji trwają średnio około 3 godzin i występują u 72–81% pacjentów z FHM.

U niektórych chorych, zależnie od typu FHM, obserwuje się utratę przytomności na początku napadu, rzadko natomiast stwierdzano śpiączkę (< 2%) — tylko w typach 1 i 2. W typie 1 w 8% przypadków występują też napady padaczkowe.

W wielu przypadkach FHM czas trwania objawów wykracza poza „okno terapeutyczne” leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu, co stwarza szczególne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. W FHM po okresie aury u 95% chorych występuje typowy migrenowy ból głowy, u pozostałych 5% może się on nie pojawić [45]. Dodatkowo komplikuje to diagnostykę i proces decyzyjny odnośnie do leczenia. Decyzja o leczeniu udaru w takiej sytuacji jest podejmowana pod wielką presją czasu, często w warunkach uniemożliwiających uzyskanie dalszych, dokładnych informacji z wywiadu. Z pomocą powinny przyjść wtedy badania neuroobrazowe. Jednak w części przypadków są one w FHM niejednoznaczne. Badanie MR w sekwencji FLAIR oraz obrazy T2-zależne mogą (choć nie zawsze) wykazać cechy obrzęku w półkuli przeciwnej do występowania objawów. Badanie DWI nie zawsze wykazywało zmiany, natomiast badanie z zastosowaniem map ADC z reguły nie wykazywało odchyień od normy [45]. W jednej z nielicznych prac, w której opisano kompleksowe wyniki badań MR i badania angiograficznego oraz perfuzyjnego badania TK, wykonanych podczas ostrego ataku FHM, stwierdzono rozlane rozszerzenie naczyń śródczaszkowych i wzmoczenie perfuzji mózgowej. Autorzy sugerują, że pewna niezgodność między wynikami badań obrazowych wskazujących na wzmocnienie perfuzji

a utrzymującym się niedowładem wskazuje na bardziej złożony niż tylko naczyniowy mechanizm powstawania niedowładu w FHM, co potwierdzają także cytowane badania genetyczne i patofizjologiczne [45, 46]. Inne badania — dotyczące FHM typu 2 — wykazały brak zmian w badaniu MR w fazie ostrej oraz występujące po 4 i 11 dniach zmiany hiperintensywne w badaniu DWI, a także zmniejszenie intensywności sygnału w ADC. Ponadto stwierdzono, że wymienione zmiany całkowicie ustąpiły w badaniu kontrolnym po 40 dniach [47]. Jak widać, nie ma obecnie pewnych wykładników w badaniach neuroobrazowych, które pozwoliłyby na różnicowanie udaru migrenowego i FHM w bardzo wczesnej fazie. Ponadto nie można wykluczyć, że u osoby z FHM rozwinie się udar niedokrwienny podczas lub po ustąpieniu jednego z epizodów aury.

W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę także inne genetycznie uwarunkowane angiopatie z bólami głowy lub migreną i niedowładem, przede wszystkim arteriopatię mózgową dziedziczną autosomalnie dominująco, z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), w której przynajmniej u części rodzin (> 60% chorych) stwierdza się objawy migreny z aurą, a także encefalopatię mitochondrialną, kwasicę mleczanową i epizody udaropodobne (MELAS, *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes*) czy też chorobę naczyń siatkówki i mózgowia (*cerebroretinal vasculopathy*) oraz dziedziczną chorobę śródbłonna, siatkówki i nerek z zawałem mózgu (*hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke* [HERNS]). Migrena może także stanowić element obrazu klinicznego choroby Lebera lub padaczki mioklonicznej, a także innych rzadkich chorób [22].

Leczenie i zapobieganie udarowi migrenowemu

Leczenie udaru migrenowego w fazie ostrej jest zadaniem niezwykle trudnym. Jak podano wyżej, większość pacjentów zgłasza się w okresie przekraczającym czas trwania tak zwanego okna terapeutycznego dla leczenia trombolizą dożylną.

Jednak w sytuacji, gdy udar niedokrwienny u osoby z migreną stwierdza się w czasie do 4,5 godziny od wystąpienia objawów ogniskowych, można rozważyć leczenie trombolityczne, jeśli jest się przekonany, że nie ma się do czynienia z aurą migrenową lub FHM. Należy także wykluczyć CADASIL, MELAS itp.

Stwierdzenie zmian w badaniu DWI mózgowia i/lub krytycznego zwężenia lub niedrożności tętnicy o lokalizacji zgodnej z objawami może skłonić doświadczonego terapeutę do próby podjęcia leczenia trombolizą dożylną, jako zabiegu ratującego życie i mogącego uchronić przed trwałym inwalidztwem. Skoloudík i wsp. [48] wykonali z dobrym efektem trombolizę u osoby z napadem migreny bez aury i z niedrożną tętnicą tylną mózgu.

Jednak w większości przypadków leczenie trombolityczne nie jest możliwe, szczególnie ze względu na późne zgłaszanie się chorych do szpitala, a w pozostałych przypadkach decyzja o takim leczeniu jest zwykle trudna do podjęcia. Chorzy z udarem migrenowym powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia udaru niedokrwiennego [22].

W leczeniu napadu migreny u pacjentów z udarem migrenowym lub przemijającym niedokrwieniem mózgu najczęściej zaleca się:

- kwas acetylosalicylowy w dawce 500–1000 mg (w wielu krajach zaleca się stosowanie leku w postaci dożylniej);
- niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- paracetamol w dawce 500–1000 mg (lek drugiego rzutu).

Należy ponadto pamiętać, że w ostrej fazie udaru migrenowego oraz u osób z udarem lub przemijającym niedokrwieniem mózgu w wywiadzie przeciwskazane są: leki tryptanowe (sumatryptan, rizatryptan, zolmitryptan, almotryptan, naratryptan i in.), dihydroergokryptyna i ergotamina.

U osób po przebytych udarach migrenowym istotną jest profilaktyka migreny. W takich przypadkach w postępowaniu profilaktycznym wskazane są:

- metoprolol w dawce 50–200 mg na dobę;
- propranolol w dawce 40–160 mg na dobę;
- flunaryzyna w dawce 5–10 mg na dobę;

(Uwaga! Należy pamiętać o neurologicznych objawach niepożądanych długotrwałego stosowania antagonistów wapnia, takich jak flunaryzyna, np. możliwość wystąpienia zespołu parkinsonowskiego.);

- kwas walproinowy w dawce 500–600 mg na dobę;
- topiramata w dawce 50–200 mg na dobę.

Leki nieco mniej skuteczne, ale zalecane do rozważenia, to gabapentyna (2400 mg/d.) i bisoprolol (5–10 mg/d.). Natomiast metysergid (mało dostępny w Polsce) i pizotyfen są u tych chorych przeciwwskazane [17].

Mimo że u osób z migreną z aurą często stwierdzano PFO, wyniki badań nie wskazują jedno-

znacznie na istnienie korzyści z jego zamykania; postępowanie to nie jest obecnie zalecane przez *American Heart Association* oraz *American Stroke Association* w profilaktyce migreny [17, 49].

Czy zbieżność występowania migreny i udaru mózgu może być przypadkowa?

Zagadnienie diagnostyki udaru migrenowego stwarza wiele problemów metodologicznych i klinicznych. Istnieje kilka teoretycznych możliwości wytłumaczenia związku migreny z udarem. Poniżej podsumowano kilka hipotez, które można znaleźć w piśmiennictwie:

- migrena (w szczególności z aurą) — może indukować udar w tym samym zakresie unaczynienia, z którego pochodzą objawy aury;
- przyczyny występowania migreny i udaru są podobne, z tego powodu udar stwierdza się częściej u osób z migreną; w zespołach MELAS, CADASIL czy HERNIS związek taki może być wykazany na podstawie specyficznego genotypu, wspólnego fenotypu chorób, przewlekłych zmian w ścianie naczyń mózgowych itp.;
- udar mózgu indukuje migrenę — wykazano, że mikroatorowość oraz zaburzenia przepływu mózgowego mogą indukować CSD; często też jako przykład podaje się samoistne rozwarstwienie tętnicy szyjnej z konsekwencją w postaci migrenowopodobnych bólów głowy [50]; innym argumentem za indukowaniem migreny przez niedokrwienie mózgu jest znacznie częstsze występowanie bólów w przebiegu udaru niedokrwiennego u młodych kobiet niż w ogólnej populacji osób z udarem niedokrwinnym [22, 51];
- nie można wykluczyć przypadkowego współwystępowania tych dwóch schorzeń, biorąc pod uwagę, że migrena jest częstym schorzeniem szczególnie wśród kobiet, choć na podstawie badań epidemiologicznych i dowodów patofizjologicznych taka przypadkowa zbieżność wydaje się mało prawdopodobna [22].

Podsumowanie

Udar migrenowy częściej (choć nie wyłącznie) dotyczy kobiet, szczególnie w młodszych grupach wiekowych (do 45 lat). Udar niedokrwienno mózgu częściej występuje u osób z migreną z aurą (szczególnie silny związek stwierdzono u osób z aurą wzrokową). Dodatkowo u osób z migreną z aurą częściej niż w całej populacji stwierdzano PFO. Mimo że większość badań epidemiologicznych dotyczy kobiet, mężczyźni chorujących na migre-

nę z aurą także cechuje zwiększone ryzyko wystąpienia udaru. Migrena bez aury nie jest związana lub, według innych badań, tylko nieznacznie koreluje z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. U kobiet z migreną z aurą czynnikami znacznie zwiększającymi ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego są palenie tytoniu i stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Największym wyzwaniem w diagnostyce różnicowej udaru migrenowego wydają się epizody sporadycznej FHM.

PIŚMIENNICTWO

1. Stewart W.F., Lipton R.B., Celentano D.D., Reed M.L. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, race, income, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267: 64–69.
2. Russel M.B., Rasmussen B.K., Thornvaldesen P., Olesen J. Prevalence and sex ratio of the subtypes of migraine. *Int. J. Epidemiol.* 1995; 24: 612–618.
3. Rasmussen B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 774–777.
4. Etminan M., Takkouche B., Isorna F.C., Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63–65.
5. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318: 13–18.
6. Donaghy M., Chang C.L., Poulter N.; on behalf of the European Collaborators of The World Health Organisation 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: 747–750.
7. 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.
8. Kurth T., Schurks M., Logroscino G., Buring J.E. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73: 581–588.
9. MacClellan L.R., Giles W., Cole J. i wsp. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438–2445.
10. Henrich J.B., Horwitz R.I. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J. Clin. Epidemiol.* 1989; 42: 773–780.
11. Buring J.E., Hebert P., Romero J. i wsp. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians Health Study. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 129–134.
12. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L. i wsp. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003; 23: 389–394.
13. Sacquegnia T., Andreoli A., Baldrati A. i wsp. Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction. *Cephalalgia* 1989; 9: 255–258.
14. Kittner S.J., Stern B.J., Wozniak M. i wsp. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington cooperative young stroke study. *Neurology* 1998; 50: 890–894.
15. 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.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 1–160.
17. Deiner H.C., Kurth T. Migraine and stroke. W: Mohr J.P. i wsp. (red.). *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management.* Elsevier Saunders, 2011: 720–740.
18. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, cranial neuralgias and facial pain. Edition. *Cephalalgia* 1988; 24 (supl. 7): 1–93.
19. Woods R.P., Iacoboni M., Mazziotto J.C. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1689–1692.
20. Leao A.P.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 359–390.

21. Cutrer F.M., Sorensen A.G., Weisskopf R.M. i wsp. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann. Neurol.* 1998; 43: 25–31.
22. Del Zotto E., Pezzini A., Giossi A., Volonghi I., Padovani A. Migraine and ischemic stroke: a debated question. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 2008; 28: 1399–1421.
23. Katsarava Z., Rabe K., Diener H.C. From migraine to stroke. *Intern. Emerg. Med.* 2008; 3 (supl. 1): S9–S16.
24. Mohammad S.A., Hansen A.E., Amin F.M. i wsp. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 635–645.
25. Marshall N., MacLaurin W.A., Koulouris G. MRA captures vasospasm in fatal migrainous infarction. *Headache* 2007; 47: 280–283.
26. Cesar J.M., Garcia-Avello A., Vecino A.M. i wsp. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 91: 412–413.
27. Sarchielli P., Alberti A., Coppola F. i wsp. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24: 623–630.
28. McCrary J.K., Nolasco L.H., Hellums J.D. i wsp. Direct demonstration of radiolabeled von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib and IIb-IIIa in the presence of shear stress. *Ann. Biomed. Eng.* 1995; 23: 787–793.
29. Kozubski W., Walkowiak B., Cierniewski C.S., Prusinski A. Platelet fibrinogen receptors in migraine patients. *Headache* 1987; 27: 431–434.
30. Walkowiak B., Kozubski W., Cierniewski C.S., Prusinski A. Correlation between expression of blood platelet receptors for fibrinogen and plasma cholesterol in migraine patients. *Headache* 1988; 28: 435–436.
31. Walkowiak B., Kozubski W., Pawłowska Z., Prusiński A., Cierniewski C.S. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients — correlation with platelet GPIIb. content and plasma cholesterol. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 419–422.
32. Ciancarelli I., Tozzi-Ciancarelli M.G., Di Massimo C. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation byproducts in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 39–42.
33. Vanmolkot F.H., Van Bortel L.M., de Hoon J.N. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007; 68: 1563–1570.
34. Tietjen G.E. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007; 68: 1555–1556.
35. Rose K.M., Wong T.Y., Carson A.P. i wsp. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology* 2007; 68: 1694–1700.
36. Dalkara T., Nozari A., Moskowitz M.A. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 309–317.
37. Nozari A., Dilekoz E., Sukhtinsky I. i wsp. Microemboli may link spreading depression, migrane aura, and patent foramen ovale. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 221–229.
38. Diener H.C., Kurth T., Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 310–319.
39. Jesurum J.T., Fuller C.J., Velez C.A. Migraineurs with patent foramen ovale have larger right-to-left shunt despite similar atrial septal characteristics. *J. Headache Pain* 2007; 8: 209–216.
40. Wolf M.E., Szabo K., Griebel M. i wsp. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76: 1911–1917.
41. Gass A., Ay H., Szabo K., Koroshetz W.J. Diffusion weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischemia. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 39–45.
42. Fiebach J., Jansen O., Schellinger P. i wsp. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001; 43: 628–632.
43. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: the population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077.
44. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. i wsp. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434.
45. Russell M.B., Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 457–470.
46. Hsu D.A., Stafstrom C.E., Rowley H.A. i wsp. Hemiplegic migraine: hyperperfusion and abortive therapy with intravenous verapamil. *Brain Dev.* 2008; 30: 86–90.
47. Toldo I., Cecchin D., Sartori S. i wsp. Multimodal neuroimaging in a child with sporadic hemiplegic migraine: a contribution to understanding pathogenesis. *Cephalalgia* 2011; 31: 751–756.
48. Skoloudik D., Král M., Sanák D. i wsp. Thrombolytic treatment of ischemic stroke occurring during a migrainous attack: a case report. *Cephalalgia* 2010; 30: 368–372.
49. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. i wsp.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–276.
50. Olesen J., Friberg I., Olsen T.S. i wsp. Ischemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischemic insults. *Brain* 1993; 116: 187–202.
51. Grau A.J., Weimar C., Bugge F. i wsp. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.