

مکانیسم های دخیل در پاتوفیزیولوژی انواع میگرن

Mechanisms Involved in Pathophysiology of Different Types of Migraines

Homa Sadeghian^{1,2}, Fariba Karimzadeh³, Maryam Jafarian⁴هما صادقیان^{۱،۲}، فریبا کریم زاده^۳، مریم جعفریان^۴

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.
2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University, Tehran, Iran.
4. School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University, Tehran, Iran.

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه ایران، تهران، ایران.
۴. دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

حکیده

تاریخ دریافت: ۵ تیر ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۸ شهریور ۱۳۹۲

مقدمه: بیماری میگرن یکی از شایعترین بیماری های سیستم عصبی است و با توجه به تظاهرات بالینی آن به میگرن با اورا و میگرن بدون اورا تقسیم می شود. اینکه آیا انواع این بیماری، زیر گروه یک اختلال است و یا باید به عنوان دو ماهیت جداگانه در نظر گرفته شود، مورد بحث می باشد. در این مطالعه پاتوفیزیولوژی و مکانیسم های دخیل در هر یک از انواع بیماری میگرن مورد بحث قرار گرفته است. **نتیجه گیری:** مرور گسترده مطالعات انجام شده حاکی از آن است که مکانیسم های دخیل در پاتوفیزیولوژی میگرن با اورا و بدون اورا از یکدیگر متفاوت است. آشکار شدن تفاوت های این دو نوع میگرن در این مطالعه از لحاظ اپیدمیولوژی، اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی می تواند به درمان بهتر و موثرتر مبتلایان کمک نماید.

کلید واژه:

اختلالات میگرن،
سردرد،
مغز.

Received: 26 Jun. 2013

Accepted: 30 Aug. 2013

A B S T R A C T

Introduction Migraine is one of the most common neurological disorders. It has been classified into migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO) by defining two separate diagnostic criteria. This classification has been subject to many debates over the years about whether MO and MA are subtypes of the same disorder or should be considered as two separate entities. This study has reviewed the different mechanisms involved in the pathophysiology of the MO and MA. **Conclusion** Several studies have shown that the mechanisms involved in the two forms of migraine (MO and MA) differ from each other. Exclusion of mechanisms involved in the pathophysiology of these diseases may help to invent the more effective treatment.

Key words:

Migraine Disorders,
Headache,
Brain.

* Corresponding Author:

Homa Sadeghian
E-mail: homa.sadeghian@gmail.com

• نویسنده مسئول:

هما صادقیان
آدرس الکترونیکی: homa.sadeghian@gmail.com

مقدمه

علائم روانشناختی ممکن است شامل افسردگی، سرخوشی، تحریک پذیری، بی قراری، کند ذهنی، بیش فعالی، خستگی و یا خواب آلودگی باشد. نشانه های عصبی عبارتند از: ترس از نور، پر خوابی، اختلال بلع، خمیازه، اختلال در تمرکز و از علائم عمومی می توان سفتی گردن، احساس سرما، کندی، افزایش تشنگی، افزایش ادرار، بی اشتها، اسهال، یبوست، احتباس مایعات یا ولع مصرف مواد غذایی اشاره کرد (۶).

اورا

اورای میگردن یک پدیده عصبی کانونی است که قبل و یا همراه با حمله میگردن رخ می دهد. بسیاری از علائم اورا بیش از ۵ تا ۲۰ دقیقه و معمولا کمتر از ۶۰ دقیقه طول می کشد. اورا را می توان توسط اختلالات بینایی، حسی، حرکتی مشخص کرد. شایع ترین علائم شرح داده شده اورای بینایی است، که توسط اختلال عملکرد لوب پس سری ایجاد می شود. در این مرحله، علائم عصبی مثبت مانند جرقه های چشمک زن و به دنبال آن علائم عصبی منفی مانند لکه های بینایی یا نیمه بینایی رخ می دهد (۷). پس از شرح اولیه مهار منتشرشونده قشری^۱ (CSD) توسط Leao در سال ۱۹۴۴، شواهد بسیار وجود دارد که CSD نقش اساسی در اورای میگردن دارد (۸).

مهار منتشرشونده^۲ (SD) یک پدیده ی پاتوفیزیولوژیک گذرا و قابل برگشت در سیستم اعصاب مرکزی است که بصورت یکسری امواج منتشر شونده ظهور می کند و حاصل تحریک پذیری بیش از حد نورون ها و به دنبال آن کاهش شدید فعالیت نورونی بطور گذرا می باشد. CSD با افزایش چشمگیر در جریان خون منطقه ای مغز (rCBF)^۳ و پس از آن کاهش جریان خون مغزی همراه است (۹).

فاز سردرد

تحریک اعصاب سخت شامه در اطراف عروق مغز، مانند سینوس ساژیتال فوقانی دردناک است و این یک مدل خوب برای مسیرهای بالقوه در سردرد میگرنی بشمار می رود. روند درد به احتمال زیاد ترکیبی از عوامل فعال کننده از جمله گیرنده های تولیدکننده درد در داخل جمجمه، در برابر کاهش عملکرد مسیرهای کنترل کننده درد است. بعضی از اجزاء درد میگرن به شکل نشت پروتئین های پلاسما به دنبال تحریک گانگلیون سه قلو، همراه با تغییرات ساختاری در مواد تشکیل دهنده سخت شامه از جمله دگرانولاسیون های ماست سل ها و تجمع پلاکتی در مویرگ های وریدی می باشد. تحریک گانگلیون سه قلو و سینوس ساژیتال منجر به افزایش جریان خون خارج مغزی و

انجمن بین المللی سردرد براساس حضور بالینی اورا (علائم عصبی کانونی)، میگردن را به میگردن همراه با اورا (MA) و میگردن بدون اورا (MO)، طبقه بندی کرده است (۱). اینکه آیا MO و MA زیر گروه یک اختلال است و یا باید به عنوان دو ماهیت جداگانه در نظر گرفته شود، از موضوعات مورد بحث در این بیماری می باشد. محققان بسیاری بر این باور هستند که مرحله اولیه پاتوژنز MA و MO متفاوت است اما فاز درد در هر دو اختلال در نتیجه یک فرآیند مشابه می باشد. یکی از مهم ترین ویژگی های ذکر شده، احتمال حضور همزمان MA و MO در یک بیمار است، که منجر به حمایت از تئوری تک سندرمی می شود (۲). با این حال، پیشرفت هایی که در زمینه شناخت پاتوژنز بیماری و بهبود مدیریت بالینی آن در دو دهه گذشته صورت گرفته است، محققان را قادر به افتراق MA از MO کرده است، اما هر گونه بحث و گفتگو در این موضوع برای روشن کردن این فرضیه که MA و MO به میزان قابل توجهی تفاوت بالینی دارد، انجام نشده است (۳). در این بررسی، ما سعی می کنیم به مقایسه ویژگی های اپیدمیولوژیک، بالینی و پاتوفیزیولوژی این دو نوع میگرن بپردازیم.

اپیدمیولوژی

با توجه به مطالعات مبتنی بر جمعیت، در حدود ده تا دوازده درصد از جمعیت عمومی از میگرن رنج می برند. در حالی که در بسیاری از مطالعات، فراوانی این دو نوع به طور جداگانه در نظر گرفته نشده است. چند مطالعه نشان داده است که میزان شیوع MA در جمعیت مردان یک تا چهار درصد و در جمعیت زنان سه تا ده درصد است که شیوع آن در زنان نسبت به مردان حدود یک به سه می باشد (۴).

متوسط سن شروع MO حدود نوزده سال است که احتمال بروز آن از دوران کودکی تا سی و پنج سال بسیار بالا بوده و پس از چهل سالگی با درصد بسیار کمی بروز می کند. در مقابل، سن شروع MA در اوایل دوران بلوغ است. الگوی حملات در MO به صورت چندین حمله که به طور منظم در ماه تکرار می شود، بروز می کند در حالی که اکثر حملات MA بسیار کمتر و به دنبال یک الگوی نامنظم و غیر قابل پیش بینی است (۵).

شواهد پاتوفیزیولوژیک

فاز اولیه

فاز اولیه از چند ساعت تا چند روز قبل از شروع سردرد واقعی با فرکانس برابر در MO و MA در حدود ۶۰ درصد از مبتلایان میگرن رخ می دهد. این پدیده شامل نشانه های روانی و عصبی است.

۱. Cortical spreading depression

۲. Spreading depression

۳. regional Cerebral blood flow

حملات MO در طول تعطیلات آخر هفته، پس از تجربه یک واقعه استرس زا یا پس از قرار گرفتن در معرض نور خورشید یا نور دیگر، تأثیرات شدید عاطفی یا استرس حاد رخ می دهد. عوامل دیگر از جمله گرسنگی، نخوردن یک وعده غذایی، پر خوابی و یا کم خوابی، کم آبی بدن، کشش در عضلات گردن، سر و صدا و با قرار گرفتن در معرض باد سرد در MO نقش داشته است.

در مقابل، شرایط تحریک کننده ای در حملات MA وجود ندارد. اما در برخی از موارد توسط برخی از محرک های قوی بینایی ایجاد می شود. علاوه بر این استرس حاد، استرس عاطفی شدید، دارو، نوشیدن قهوه، مواد غذایی و چاشنی و تلاش فیزیکی در برخی از مطالعات بعنوان عوامل ایجاد کننده MA گزارش شده اند (۷).

ارتباط میگرن و هورمون های جنسی زنان

مطالعه در طول دوران باروری یک زن، نشان دهنده تفاوت روشن بین MA و MO می باشد. در حدود ۵۰٪ از زنان ارتباط معناداری بین میگرن و عادت ماهانه در طول سال های باروریشان وجود دارد.

احتمال ابتلا به سردرد در دوره پیش قاعدگی در زنان مبتلا به MA حدود ۲۰٪ و در زنان مبتلا به MO حدود ۷۵٪ است. میگرن بدون اورا بر خلاف میگرن با اورا، به شدت تحت تأثیر قاعدگی می باشد. شواهد حاکی از نقش کمبود استروژن در اواخر فاز لوتئال چرخه قاعدگی، به عنوان یکی از مهمترین عوامل بروز MO می باشد (۱۳).

در طول دوران بارداری به دلیل افزایش سطح استروژن، MO بهبود می یابد. عدم نوسانات هورمونی در MO، حملات سردرد را بهبود می بخشد و تنها درصد کوچکی از زنان باردار از حملات میگرن در سه ماهه سوم بارداری رنج می برند. هرچند درصد کمتری از زنان مبتلا به MA، بهبودی در دوران بارداری را گزارش می دهند، استروژن بالا در دوران باردادی می تواند نقش زیادی در شروع حملات MA و شروع جدیدی از اورای بینایی، حسی و حرکتی ایفا کند (۱۴). آن دسته از زنانی که بیماریشان در دوران بارداری فروکش نمی کند، با افزایش خطر فشار خون بالا و سایر مشکلات عروقی در دوران حاملگی و همچنین بعد از آن در دوران بارداری روبرو هستند. از سوی دیگر در حالی که درصد زنان باردار که مبتلا به فشار خون حاملگی می شوند بین MA و MO یکسان است، میزان ابتلا به مسمومیت حاملگی در MO نسبت به MA کمتر است. پس از زایمان، تغذیه با شیر مادر به صورت محافظ در برابر عود میگرن نشان داده شده است (۱۴).

داروهای ضد بارداری خوراکی اثری در تحریک MO ندارند، اما منجر به بدتر شدن MA می شوند، با توجه به این نکته برخی از نویسندگان MA را به عنوان منع مصرف استفاده از قرص ضد حاملگی خوراکی در نظر گرفته اند (۱۳).

افزایش موضعی پپتید وابسته به ژن کلسی تونین^۴ (CGRP)، ماده P و پلی پپتید فعال کننده عروق روده ای می شود (۷).

این داده ها نشان می دهد که گسترش هسته سه قلو به شاخه پشتی ناحیه عصبی گردنی، می تواند به عنوان هسته نخاعی گردنی زوج ۵ (TCC)^۵ بزرگترین بخشی از فنوتیپ درد در سردرد میگرنی در نظر گرفته شود (۱۰). انتقال اطلاعات از ساقه مغز و نخاع گردنی توسط یک گروه از الیاف به هسته پشتی داخلی شکمی و سپس از هسته داخلی شکمی به هسته های خلفی و داخل تیغه ای تالاموس صورت می گیرد. همچنین قشر قدامی شکنج سینگولیت، قشر پیشانی و قشر بینایی و شنوایی در طی حمله حاد میگرنی فعال می باشند (۱۰).

تصویربرداری عملکردی با رزونانس مغناطیسی (fMRI) در میگرن، نشان می دهد که مناطق ساقه مغز، مغز میانی پشتی و پل پشتی جانبی، در دوران درد و حتی بعد از درمان میگرن فعال هستند (۱۱).

سردرد در میگرن همراه با اورا

مهار منتشرشونده (CSD) در اثر عدم توازن هموستاز اولیه سلول های عصبی و گلیال ایجاد می شود. گلوتامات نوروترنسمیتر کلیدی در شروع و انتشار CSD است. اتصال گلوتامات به N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) و آلفا آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل isoxazole (گیرنده های اسید پروپیونیک) در ساختارهای عصبی و گلیال منجر به دپلاریزاسیون این سلول ها می شود. مهار شروع و انتشار CSD توسط آنتاگونیست گیرنده NMDA (MK-801)، و آنتاگونیست زیرواحد (ifenopri)، NR2B نشان دهنده نقش اساسی گلوتامات و گیرنده های NMDA در این رویداد فیزیولوژیک عصبی می باشد (۹). علاوه بر این، کاربرد موضعی یک تنگ کننده عروقی قوی مانند اندوتلین-۱ منجر به القاء CSD، بدون ایجاد ایسکمی می شود. از طرف دیگر افزایش جریان خون ناشی از CSD تا حدودی با واسطه انتشار انتقال دهنده های عصبی پاراسمپاتیک از رشته های عصبی اطراف عروق می باشد. از سوی دیگر، CSD منجر به افزایش بیان C-FOS و افزایش فعالیت های عصبی در هسته سه قلو و نشت پروتئین پلازما (PPE)^۶ به درون سخت شامه و افزایش جریان خون عروق منتهی در همان طرف می شود (۱۲).

شرایط تحریک کننده

افراد مبتلا به میگرن به انواع محرک های داخلی و خارجی، از جمله تغییرات هورمونی، رژیم غذایی، تغییرات زیست محیطی، محرک های حسی و استرس حساس هستند.

۴ Calcitonin gene related protein

۵ Trigeminal cervical complex

۶ functional Magnetic resonance imaging

۷ Plasma protein extravasation

انسداد طولانی مدت عروق بزرگتر، منجر به حمله ایسکمی گذرا و سکنه مغزی می شود (۱۵).

در مطالعات مورد- شاهد، باز بودن سوراخ بیضی در بیماران مبتلا به MA حدود ۳ برابر بیشتر از بیماران مبتلا به MO گزارش شده است. همچنین گزارش شده است که بسته شدن سوراخ بیضی باز منجر به کاهش تعدد حملات میگرن می شود (۱۶).

همچنین گزارشات نشان داده است شش تا هشت برابر خطر ابتلا به سکنه مغزی در زنان ۳۰ الی ۴۰ ساله مبتلا به MA در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. سکنه مغزی ایسکمیک در میان بیماران مبتلا به MA در بین حملات، نه در طول و یا در مدت کوتاهی پس از یک حمله میگرن رخ می دهد. با این حال، در زنان مبتلا به MO، حتی اگر کاهش CBF وجود داشته باشد، حمله میگرن به طور مستقیم به یک سکنه ایسکمیک منجر نمی شود (۱۷).

میگرن و صرع

مطالعات قبلی متوسط شیوع صرع را، در افراد مبتلا به MA ۵/۹ درصد (محدوده ۱ تا ۱۷ درصد) گزارش کرده اند، که تا حد زیادی از شیوع ۰/۵ درصدی در افراد سالم بیشتر است. عوامل خطر ژنتیکی یا محیطی، کاهش منیزیم مغز و یا تغییرات انتقال دهنده های عصبی، ممکن است تحریک پذیری عصبی و یا کاهش آستانه هر دو اختلال را افزایش دهند (۱۸).

استراتژی های درمان برای بیماران مبتلا به میگرن با بیماریهای همراه باید با حضور بیماری های همراه تعیین شود. به عنوان مثال، داروهایی که منجر به کاهش آستانه تشنج می شوند از جمله داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین و نورولپتیک با احتیاط مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، این امر می تواند به نفع درمان میگرن و صرع با یک دارو، از جمله والپورات سدیم، گاباپنتین و یا توپیرامات باشد (۱۹).

میگرن و بیماری های روانی

رابطه بین میگرن و بیماری های روان شناختی مدت ها قبل از آن که به طور سیستماتیک مورد مطالعه قرار گیرند مورد بحث قرار گرفته است. در طول این سال ها، بسیاری از مطالعات در مورد خصوصیات شخصیتی مبتلایان به میگرن متمرکز شده است. شیوع اختلالات روانی در ارتباط با افراد مبتلا به MA به طور کلی بیشتر از افراد مبتلا به MO می باشد. در طول حمله MA، رفتار اغلب بیماران به صورت حمله هراس و به دنبال آن، کمک از مردم اطراف خود می باشد. اضطراب بیمار در طی مرحله او را بیشتر است و پس از شروع فاز سردرد کاهش می یابد. میگرن با او را نیز با افزایش شیوع افکار خودکشی و اقدام به خودکشی

محرومیت از استروژن در مرحله پیش از قاعدگی نیز به عنوان عامل محرک MO در نظر گرفته می شود. بنابراین یائسگی عامل مهمی در بهبود MO است. در طی مرحله پیش قاعدگی، نوسانات غیر قابل پیش بینی استروژن منجر به عود MO می شود که معمولاً پس از یائسگی بهبود می یابد، در مقابل شیوع میگرن همراه با او را تحت تاثیر یائسگی قرار نمی گیرد.

درمان علائم یائسگی در افراد مبتلا به میگرن متفاوت از آن چیزی است که برای بیماران دیگر توصیه می شود. برای زنان مبتلا به MA یا MO، درمان جایگزینی با استروژن می تواند داده شود. با این حال، مقدار و مسیر تزریق با استروژن باید بازبینی شود تا کمترین میزان لازم برای کنترل علائم یائسگی مورد استفاده قرار گیرد (۱۳).

درمان با هورمون غیر خوراکی، به خصوص در زنانی که پس از شروع درمان هورمونی دچار MA می شوند، باید در نظر گرفته شود. با این حال، اگر او را بهبود نیافت، محرومیت از استروژن و درمان غیر هورمونی باید دوباره ارزیابی شود. فلوکستین، پاروکستین، ونلافاکسین یا گاباپنتین جایگزین های قابل قبولی برای درمان هورمونی در زنان با علائم تحریک کننده عروقی (گرگرفتگی) هستند.

اختلالات همراه با میگرن

مطالعات نشان داده است که اختلالات زیادی می توانند همراه با میگرن باشند، اما تفاوت قابل ملاحظه ای بین MA و MO وجود دارد که بطور گسترده می توان به اختلالات سیستم قلبی عروقی، گوارشی، عصبی، روانی و آلرژی یا آسم اشاره کرد.

میگرن و سکنه مغزی

میگرن و سکنه مغزی به صورت اختلالات عصبی همراه با نقص کانونی عصبی، تغییر جریان خون مغزی و سردرد می باشند. رابطه بین حملات میگرن، قبل، بعد و در حین سکنه مغزی پیچیده است. ارتباط بین میگرن MA و سکنه مغزی در گردش خون مغزی خلفی قوی است. حملات MA اگر به اندازه کافی طولانی شود، ممکن است منجر به سکنه مغزی شود و تحت عنوان بیماری - آنفارکتوس واقعی مبتلایان به میگرن - نامیده می شود.

اختلالات همراه که خطر سکنه مغزی را افزایش می دهند می توانند خطر ابتلا به MA را افزایش دهند. باز بودن سوراخ بیضی، شنت راست به چپ، آنوریسم سپتوم دهلیزی در قلب و گردش خون ریوی، عبور و مرور آمبولی های کوچک را تسهیل می کنند که ممکن است به طور موقت جریان های موضعی را مسدود و با ایجاد کانون های کوچکی از هیپوکسی تا ایسکمی، CSD را القاء و به دنبال آن میگرن همراه با او را رخ می دهد. در حالی که

سروتونین، داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و داروهای ضد
صرع مانند والپورات و توپیرامات بهره ببرند (۲۱).

نتیجه گیری

بررسی مطالعات متعدد بر این امر تاکید می نماید که مکانیسم
های متفاوتی در پاتوفیزیولوژی هر یک از انواع بیماری میگرن
دخالت دارند. لذا بررسی های بیشتری در زمینه روشن شدن
پاتوفیزیولوژی هر یک از انواع میگرن ضروری به نظر می رسد.
چرا که با آشکار شدن عوامل موثر در ظهور انواع میگرن درمان
های کارآمدتری برای این بیماران می توان یافت.

مرتبط است. در مقابل، بیماران مبتلا به MO احساس ناراحتی
می کنند و قادر به انجام فعالیت های طبیعی خود نیستند و
ترجیح می دهند تنها و منزوی باشند (۲۰). در اورا بدون سردرد
و یا بین اورا و سردرد، ترس، شکایات جسمی و تغییرات در خلق
و خو، گزارش شده است.

درمان میگرن

مطالعات چند دارویی در برخورد جداگانه با MO و MA وجود
دارد. با این حال آزمایشات بالینی نشان داده است که مبتلایان به
MO ممکن است از درمان دارویی پیشگیرانه با استفاده از مسدود
کننده های بتا، مسدود کننده های کانال کلسیم، آگونیست های

منابع

- Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology*. 1994; 44(6 Suppl 4): S6-10.
- Purdy RA. Migraine with and without aura share the same pathogenic mechanisms. *Neurol Sci*. 2008; 29: 44-6.
- Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache*. 2005; 45(S1): S14-S24.
- Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine Without Aura and Migraine With Aura Are Distinct Disorders. A Population-Based Twin Survey. *Headache*. 2002; 42(5): 332-6.
- Agmo A, Barreau S, Lemaire V. Social motivation in recently weaned rats is modified by opiates. *Dev Neurosci*. 1997; 19(6): 505-20.
- Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci*. 2004; 25: 239-41.
- Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2007; 13(1): 39-44.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117(1): 199-210.
- Ayata C. Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache*. 2010; 50(4): 725-30.
- Dalkara T, Zervas N, Moskowitz M. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci*. 2006; 27: 86-90.
- Smith JM, James MF, Fraser JA, Huang CL. Translational imaging studies of cortical spreading depression in experimental models for migraine aura. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(5): 759-68.
- Goadsby P, Charbit A, Andreou A, Akerman S, Holland P. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009; 161(2): 327-41.
- Anne MacGregor E. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004; 3(6): 354-61.
- Nappi RE, Albani F, Sances G, Terreno E, Brambilla E, Polatti F. Headaches during pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(4): 289-94.
- Vargas BB, Dodick DW, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2008; 10(5): 427-33.
- Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol*. 2003; 16(1): 39-42.
- Elliott D. Migraine and stroke: current perspectives. *Neurol Res*. 2008; 30(8): 801-12.
- De Simone R, Ranieri A, Marano E, Beneduce L, Ripa P, Bilo L, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci*. 2007; 28: 150-5.
- D'Andrea G, Allais G, Grazi L, Fumagalli L. Migraine with aura from pathophysiology to treatment: therapeutic strategies. *Neurol Sci*. 2005; 26: 104-7.
- Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res*. 1991; 37(1): 11-23.
- D'Andrea G, Colavito D, Dalle Carbonare M, Leon A. Migraine with aura: conventional and non-conventional treatments. *Neurol Sci*. 2011; 32: 121-9.