

EMICRANIA CON AURA E PERVIETÀ DEL FORAME OVALE: ASPETTI CLINICI ED EZIOPATOGENETICI

Migraine with aura and patent foramen ovale: Clinical and etiopathogenetic aspects

§CHIARA BERTOLINO, *CARLA ZANFERRARI, ^FEDERICA CASONI,
^ANDREA ZINI, *GIAN CAMILLO MANZONI,
*PAOLA TORELLI, °GIOVANNI MALFERRARI

§*Ospedale Privato San Giacomo; Unità Operativa di Neurologia; Ponte dell'Olio (PC)* - °*Unità Operativa di Neurologia ASMN
Reggio Emilia* - **Clinica Neurologica Università' di Parma* - ^*Clinica Neurologica Università' di Modena*

SUMMARY

The presence of epidemiological data that demonstrate the coexistence of migraine with aura (MA) and ischemic stroke has led to the research of common underlying etiopathogenetic factors. Many observation studies, both retrospective and prospective, have identified the patent foramen ovale (PFO) associated to the right-left shunt, as one of the possible link mechanisms between the two pathologies. The association of PFO and MA could not be a simple coincidence: in fact, a right-left shut could play a very important role in the outbreak of the aura and, in some cases, it could lead to the stroke.

The evidences collected until now suggest that a right-left shunt condition can be accidentally related to a number of patients suffering of migraine and that can explain, at least partly, the increase of the stroke risk connected to migraine (1).

The purpose of this study is to evaluate the presence of PFO in patients with migraine with aura, to compare the clinical characteristics of patients with MA positive for PFO to those of patients with MA negative for PFO and identify a possible subtypes of MA related to the presence of right-left shunt.

Key words: Patent foramen ovale (PFO), Migraine with aura (MA), Ischemic stroke

RIASSUNTO

La presenza di dati epidemiologici che dimostrano la coesistenza di emicrania con aura (EcA) ed ictus ischemico ha indotto la ricerca di fattori eziopatogenetici comuni sottostanti. Numerosi studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno identificato la Pervietà del Forame Ovale (PFO) associato a shunt destro-sinistro come uno dei possibili meccanismi a ponte tra le due patologie. Tale associazione tra PFO e EcA potrebbe non essere una mera coincidenza: uno shunt destro-sinistro potrebbe dunque giocare un ruolo cruciale nello scatenamento dell'aura ed, infine, condurre, in alcuni casi, all'ictus.

Le evidenze fin qui accumulate suggeriscono che una condizione di shunt destro-sinistro possa essere correlata causalmente ad una proporzione di pazienti affetti da emicrania e che possa spiegare almeno in parte l'incremento del rischio di ictus connesso con l'emicrania (1).

Lo scopo di questo studio è quello di valutare la presenza di PFO nei pazienti con emicrania con aura, confrontare le caratteristiche cliniche di pazienti affetti da EcA positivi per PFO con quelle di pazienti affetti da EcA negativi per PFO ed identificare un eventuale sottotipo di EcA associato alla presenza di shunt destro-sinistro.

Parole chiave: Pervietà del forame ovale (PFO), Emicrania con aura (EcA), Ictus ischemico

Introduzione

La pervietà del forame ovale (PFO) presenta un'associazione significativa con l'emicrania con aura (EcA) (2,3), ma non è chiaro se il PFO abbia effettivamente un ruolo nell'induzione degli attacchi.

Parallelamente il PFO risulta significativamente associato ad ischemia cerebrale criptogenetica nei soggetti giovani-adulti, ma anche in questo caso il rapporto eziopatogenetico tra le due condizioni non è stato chiarito. Alcuni aspetti morfo-funzionali del PFO, quali l'associazione con aneurisma del setto e/o le dimensioni dello shunt, sembrano determinare un diverso livello di rischio per eventi vascolari cerebrali (4-7).

La duplice associazione del

PFO con EcA ed ictus criptogenetico potrebbe rappresentare uno degli elementi che giustificano un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari ischemici nei pazienti affetti da emicrania, in particolare da EcA (8-11).

In relazione a quanto esposto, definire il rapporto che esiste tra PFO ed EcA potrebbe contribuire a chiarire la complessa eziopatogenesi del disturbo emicranico ed eventuali rapporti con gli eventi cerebrovascolari acuti.

Secondo alcuni autori i fenomeni microembolici, a partenza dallo shunt destro-sinistro, potrebbero innescare il fenomeno della "spreading oligoemia" associata all'aura emicranica (12, 13).

Questa ipotesi attribuirebbe al PFO un ruolo determinante nell'induzione degli attacchi.

Studi recenti dimostrano che la chiusura del PFO migliora in

un consistente gruppo di pazienti la gravità dell'emicrania, soprattutto in termini di frequenza degli attacchi (14-16). Se la chiusura dello shunt determina significative variazioni cliniche nei pazienti affetti da emicrania, è ipotizzabile che possano essere identificati "pattern" clinici specifici associati alla presenza di shunt destro-sinistro o, in altre parole, che esista un sottotipo di emicrania associata allo shunt.

Gli obiettivi dello studio sono:

- Valutare la presenza di PFO nei pazienti con emicrania con aura
- Confrontare le caratteristiche cliniche di pazienti affetti da EcA positivi per PFO con quelle di pazienti affetti da EcA negativi per PFO
- Identificare un eventuale sottotipo di EcA associato alla presenza di shunt destro-sinistro

Materiali e metodi

Pazienti

Studio prospettico su pazienti consecutivi afferiti al Centro Cefalee della Clinica Neurologica di Parma dal gennaio al novembre 2004. I pazienti inclusi nello studio presentavano una diagnosi di emicrania con aura secondo i criteri ICHD-II (gruppo 1.3) (17). In questa fase non sono state poste limitazioni circa l'età, il pattern di durata, frequenza o intensità della cefalea, le caratteristiche dell'aura, la presenza di un'altra forma di cefalea o la risposta ai trattamenti terapeutici eventualmente effettuati in precedenza.

Valutazione clinica

Tutti i pazienti venivano sottoposti ad un'accurata *anamnesi* finalizzata ad identificare:

- Familiarità per emicrania, eventi cerebrovascolari, fattori di rischio vascolari;
- Storia personale per pregressi eventi cerebrovascolari, presenza di fattori di rischio vascolari, inclusa l'assunzione di contraccettivi orali;
- Caratteristiche cliniche dell'EcA, quali:
 - a. Età di esordio e frequenza media degli attacchi nell'ultimo anno;
 - b. Semeiologia dell'aura (visiva, sensitiva, afasica, combinazione di 2 o più sintomi);
 - c. Durata media dell'aura;
 - d. Caratteristiche della fase algica (sede, intensità e tipo di dolore, neurovegetativi associati);
 - e. Eventuali fattori scatenanti gli attacchi, con particolare riferimento allo sforzo fisico o a manovra di Valsalva;
 - f. Terapie preventive in atto o assunte nell'ultimo anno;
 - g. Associazione con altre forme di cefalea primaria, in particolare con EsA.

Infine, venivano raccolte le eventuali *indagini neuroradiologiche* (RMN e/o TC cerebrale) effettuate nei 12 mesi precedenti.

Posizione	Supina
Monitoraggio	Bilaterale > unilaterale
Tipo di m.d.c.	m.d.c. commerciali > soluzione salina
Quantità di m.d.c.	10 ml > 5 ml
Manovra di attivazione	manovra di valsalva (standardizzata)
Inizio mv	5" dopo inizio infusione del m.d.c.
Durata mv	5"
Soglia mb	1 mb
Finestra temporale mb	≤ 40"
n° di tests	1) basale 2) con mv 3) ripetere mv solo se la ia negativa

Tab. I - Tecnica per la individuazione di uno shunt destro-sinistro mediante TCD con m.d.c. (Droste DW et al, 2002)

Valutazione strumentale

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *doppler transcranico* con somministrazione di mezzo di contrasto per identificare la presenza di eventuale shunt destro-sinistro.

Le modalità di effettuazione del test in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva (VM) sono illustrate in dettaglio nella *Tabella I*. In sintesi si effettua un monitoraggio bilaterale delle arterie cerebrali medie con paziente in posizione supina durante somministrazione a bolo EV di 10 mL di mezzo di contrasto ("fisiologica agitata"), costituito da 9 ml di soluzione salina isotonica e 1 ml di aria precedentemente miscelate attraverso un apposito rubinetto a tre vie collegato a due siringhe.

Il test era considerato positivo se veniva registrato anche solo un segnale microembolico (MES: microembolic signal) entro 40 secondi dalla somministrazione del mezzo di contrasto.

In relazione alla presenza ed al numero di eventi microembolici individuato 4 diverse categorie:

1. MES assenti = assenza di shunt destro-sinistro (PFO -);
2. MES < 20 = shunt di piccole dimensioni;
3. MES >20 HITS ma con singolo segna-

le distinguibile = shunt di medie dimensioni;

4. MES >20 HITS ma in cui non è più distinguibile il singolo segnale ("shower-curtain effect") (18).

L'esame clinico e l'esame strumentale venivano effettuati da differenti operatori reciprocamente "in cieco" rispetto ai risultati delle valutazioni.

Tutti i pazienti venivano accuratamente informati sulla procedura e sugli scopi dell'indagine strumentale e dovevano fornire il loro consenso.

Statistica

L'analisi dei dati è stata effettuata con *test di Mann-Whitney* (test non parametrici) per le variabili continue (età di esordio e durata dell'aura) e con *chi-quadrato* (di Pearson) per le variabili categoriche (familiarità, presenza di fattori di rischio, frequenza di crisi, tipo e lato dell'aura, tipo di cefalea associata all'aura, fattori scatenanti, cefalee primarie associate, presenza di shunt).

Risultati

La *Tabella II* illustra le caratteristiche generali della popola-

POPOLAZIONE STUDIATA			
Pazienti con EcA	39		
Sesso	F 31 M 8	Ratio 3.9:1	
Età media (anni)	38.7 ± 11.9	Range 19 - 65	
Età di esordio EcA (anni)	21.7 ± 10.4	Range 8 - 57	
Terapia Preventiva (ultimo anno)	12/39 (30.8%)		
Indagini Neuroradiologiche (RM e/o TC cerebrale)	20/39 (51.2%)		
	negativa	15 (38.4%)	
	lesioni vascolari	5 (12.8%)	
Shunt assente (PFO -)	11 (28.2%)		
Shunt presente (PFO +)	28 (71.8%)		
	• piccolo	7 (17.9%)	
	• medio	14 (28.2%)	
	• ampio	7 (17.9%)	

Tab. II

POPOLAZIONE STUDIATA				
	PFO + n = 28	PFO - n = 11		
Età (anni)	37.6±12.9	41.3±8.5		NS
M:F ratio	1:4.6	1:2.6		NS
Familiarità FR vascolari	13 (46.4%)	6 (54.5%)		NS
Familiarità emicrania, n (%)	19 (67.8%)	6 (54.5%)		
EcA, n	6	3		
EsA, n	10	2		
EcA + EsA, n	3	1		
Presenza di FR vascolari, n (%)	17 (60.7%)	2 (18.9%)		NS
Pregressi eventi ischemici, n (%)	2 (7.1%)	1 (9.1%)		NS
Assunzione CO	8/22 (36.4%)	4/8 (50%)		NS
Età di esordio EcA	20.6±10.7	24.5±9.5		NS
FR = Fattori di Rischio CO = Contraccettivi Orali				

Tab. III

zione studiata: variabili demografiche, età di esordio dell'EcA, eventuali terapie preventive in atto o assunte nell'ultimo anno, eventuali indagini neuroradiologiche effettuate e la prevalenza di PFO. I pazienti affetti da EcA inclusi nello studio sono 39 (8 maschi e 31 femmine, ratio 3.9:1), l'età media all'inclusione era di 38.7 ± 11.9 anni (range 19 - 65), mentre l'età media di esordio dell'EcA era di 21.7 ± 10.4 (range 8 - 57).

Al momento dell'inclusione nello studio 12 pazienti (30.8%) risultavano in terapia preventiva e 20 pazienti (51.2%) avevano effettuato indagini neuroradiologiche. Più specificamente 19 pazienti erano stati sottoposti nell'ultimo anno a RM encefalo e solo un paziente a TC cerebrale: l'indagine neuroradiologica è risultata negativa in 15 pazienti, mentre in 5 pazienti è risultata positiva per lesioni compatibili con esiti ischemici. Tutti questi 5 pazienti presentavano un'anamnesi familiare o personale positiva per fattori di rischio vascolare (fumo, ipertensione, dislipidemia) e risultavano positivi per la presenza di PFO. In particolare, 3 pazienti avevano un PFO di ampie dimensioni, 1 paziente aveva un PFO di medie dimensioni, mentre 1 paziente aveva un PFO di piccole dimensioni. Tali pazienti avevano tutti un'anamnesi familiare o personale positiva per fattori di rischio vascolari. Nessuno dei pazienti con RM encefalo positiva presentava un'anamnesi positiva per eventi vascolari cerebrali; solo un paziente aveva presentato in passato un'ischemia retinica per la quale aveva intrapreso terapia con anticoagulanti orali per 6 mesi.

Uno shunt destro-sinistro era presente in 28 pazienti (71.8%),

mentre solo 11 pazienti (28.2%) risultavano negativi per PFO. In relazione all'entità dello shunt, 7 pazienti (17.9%) presentavano un PFO di piccole dimensioni, 14 pazienti (35.9%) un PFO di medie dimensioni e 7 (17.9%) un PFO di ampie dimensioni.

In *Tabella III e IV* sono illustrati i risultati emersi dal confronto tra paziente affetti da EcA associata a shunt destro-sinistro (PFO +) con pazienti affetti da EcA non associata a shunt destro-sinistro (PFO -).

La *Tabella III* illustra le caratteristiche anamnestiche della popolazione studiata: familiarità per emicrania e per fattori di rischio vascolari, anamnesi personale del paziente (presenza di fattori di rischio, assunzione di contraccettivi orali, pregressi eventi ischemici). Una familiarità per emicrania è risultata in 19 pazienti (67.8%) con PFO+ ed in 6 pazienti (54.5%) con PFO-. Una familiarità per fattori di rischio vascolari è risultata in 13 pazienti (46.4%) con PFO+ ed in 6 pazienti (54.5%) con PFO-. Fattori di rischio vascolari sono presenti nell'anamnesi personale di 17 pazienti (60.7%) con PFO+ ed in 2 pazienti (18.9%) con PFO-. Più specificamente, 7 pazienti fumavano, 12 assumevano contraccettivi orali, 5 erano ipertesi, 4 erano dislipidemici. 3 pazienti avevano una storia di pregresso ictus o TIA di cui 2 avevano un PFO+. 1 paziente aveva un'anamnesi positiva per pregressa trombosi venosa cerebrale ed 1 paziente aveva un'anamnesi positiva per diabete mellito.

Nella nostra casistica il gruppo di pazienti con EcA associata a PFO presenta, inoltre, un rapporto maschi:femmine di 1:4.6, mentre nelle forme non associate a PFO il rapporto è di 1:2.6.

**CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'EcA ASSOCIATA (PFO+)
E NON ASSOCIATA (PFO-) A SHUNT DX/SX**

	PFO + n = 28	PFO - n = 11	
Età di esordio EcA	20.6±10.7	24.5±9.5	NS
Frequenza crisi			
• < 1/mese	16 (57.1%)	5 (45.5%)	NS
• >1/mese	12 (42.9%)	6 (54.5%)	
Tipologia dell'aura			
• 1 solo sintomo	11 (39.3%)	3 (27.3%)	NS
• > 1 sintomo	17 (60.7%)	8 (72.7%)	
Lato dell'aura			
• costante	11 (39.3%)	6 (54.5%)	NS
• variabile	17 (60.7%)	5 (45.5%)	
Durata dell'aura (min)	42.7±29.7	92.3±20.9	NS
Fase algica			
• mai o raramente presente	2 (7.1%)	2 (18.9%)	NS
• spesso o sempre presente	26 (92.9%)	9 (81.8%)	
Caratteristiche fase algica			
• emicraniche	11 (39.3%)	4 (36.4%)	NS
• non emicraniche	14 (50%)	5 (45.5%)	
• emicraniche/non emicraniche	2 (7.1%)	2 (18.9%)	
Fattori scatenanti			
• sforzo fisico	14 (50%)	7 (63.6%)	NS
Associazione con altre Cefalee Primarie			
• EsA	6 (21.4%)	4 (36.4%)	NS
• Cefalea tensiva	2 (7.1%)	1 (9.1%)	
• EsA + tensiva	5 (17.9%)	1 (9.1%)	
Terapia preventiva in atto	8 (28.6%)	4 (36.4%)	NS

Tab. IV

La *Tabella IV* illustra le caratteristiche cliniche dell'EcA associata o non associata a PFO (frequenza delle crisi, tipologia dell'aura, fase algica ed eventuale associazione con altre forme di cefalea primaria). L'età di esordio

dell'EcA nei pazienti con PFO+ è 20.5 + 9.5.

La frequenza delle crisi è risultata < 1/mese in 16 pazienti (57.1%) con PFO+ ed in 5 pazienti (45.5%) con PFO-; > 1/mese in 12 pazienti (42.9%) con PFO e 6

pazienti (54.5%) senza PFO.

La durata dell'aura (minuti) è di 42.7 + 29.7 nei pazienti con PFO+ e 92.3 + 20.9 nei pazienti con PFO-.

L'aura si manifesta con un solo sintomo in 11 pazienti (39.3%) con PFO+ ed in 3 (27.3%) con PFO-; con più di un sintomo in 17 pazienti (60.7%) con PFO+ ed in 8 pazienti con PFO-.

La fase algica è spesso o sempre presente ed è stata riscontrata in 26 pazienti (92.9%) con PFO+ ed in 9 (81.8%) con PFO-.

La fase algica ha caratteristiche emicraniche in 11 pazienti con PFO+ (39.3%) ed in 4 (36.4%) senza PFO-; non emicraniche in 14 pazienti (50%) con PFO+ ed in 5 pazienti (45.5%) con PFO-.

Il 30% dei nostri pazienti assumeva terapia preventiva: 8 pazienti con PFO+ e 4 con PFO-.

Discussione

In accordo con i dati della letteratura, i nostri risultati confermano che lo shunt destro-sinistro rappresenta un'anomalia morfofunzionale significativamente associata ad EcA (2,3). In particolare, la prevalenza di PFO nei nostri casi è ancora più elevata di quanto descritto. Infatti, nei nostri casi il 71% dei pazienti risultava positivo per presenza di PFO contro il 45% ed il 48% descritti rispettivamente dal gruppo di Del Sette e dal gruppo di Anzola.

Nonostante i nostri pazienti non siano stati sistematicamente sottoposti a TEE per confermare la presenza di PFO, è difficile ritenere che si siano verificati falsi positivi in numero consistente. E' verosimile, invece, che una più recente e precisa standardizzazione della procedura di applicazione

del TCD nella diagnosi di shunt destro-sinistro (18) abbia migliorato la sensibilità della metodica, riducendo la possibilità di falsi negativi.

I nostri risultati non hanno evidenziato caratteristiche cliniche specifiche per EcA associata a PFO rispetto alle forme di EcA non associate a PFO. In particolare la presenza di shunt destro-sinistro non sembra influenzare né la frequenza delle crisi né la tipologia o la durata dell'aura. Questi aspetti porterebbero ad escludere o, comunque, a dubitare che il PFO abbia un ruolo causale nel determinismo degli attacchi.

L'ipotesi di un nesso di causalità tra le 2 condizioni è derivata principalmente da studi effettuati su pazienti sottoposti a chiusura dello shunt, in cui è stato riscontrato un significativo miglioramento della sindrome emicranica, soprattutto in termini di frequenza (14-16). Schwerzmann et al. (16), che riportano la casistica più ampia ed il follow-up più lungo (>12 mesi), dimostrano un significativo miglioramento nella frequenza degli attacchi sia nella EcA sia nell'EsA, ma nessun significativo miglioramento nei pazienti affetti da cefalee non emicraniche. Inoltre, specificano che circa la metà dei pazienti che non riferivano alcun miglioramento: dopo la chiusura presentavano uno shunt residuo.

In questo studio la maggior parte dei pazienti viene sottoposto alla chiusura del PFO per pregressi eventi cerebrovascolari ischemici (81%) e la diagnosi di PFO effettuata con TEE. Circa il 70% presenta uno shunt di ampie dimensioni, anche se non vengono specificati i criteri di riferimento per definire l'entità dello shunt. Questa netta prevalenza di PFO di ampie dimensioni potrebbe confi-

gurare anche per l'EcA, così come per gli eventi cerebrovascolari ischemici, un diverso ruolo eziopatogenetico del PFO a seconda delle dimensioni dello shunt (19).

Nella nostra casistica anche limitando l'analisi al sottogruppo di pazienti con PFO di ampie dimensioni non abbiamo riscontrato variazioni nei risultati, ma il numero di casi è troppo esiguo per permettere un'ipotesi conclusiva.

Un altro aspetto che rende i nostri risultati parziali e non conclusivi è la concomitante assunzione di terapia preventiva in circa il 30% dei pazienti; questo può aver modificato le caratteristiche cliniche dell'emicrania soprattutto in termini di frequenza degli attacchi. In termini opposti, il problema della terapia farmacologica potrebbe aver influito anche sulla scomparsa o significativa riduzione degli attacchi determinata dalla chiusura dello shunt. Infatti, dopo la chiusura tutti i pazienti vengono trattati per almeno 6 mesi con antiaggreganti, in particolare aspirina, farmaco efficace anche nel trattamento dell' EcA.

In alternativa ad uno stretto rapporto eziopatogenetico, l'associazione tra PFO ed EcA potrebbe essere ricondotta ad una base genetica. Un recente studio (Wilmschurst, 2004) (20) su famiglie di soggetti affetti da PFO e/o difetti del setto interatriale attribuisce a questi difetti un'ereditarietà dominante a penetranza incompleta. Nelle famiglie in cui il PFO si associa ad EcA, le due condizioni si trasmettono in modo analogo. Una possibile lettura unificante in chiave genetica viene data anche dalla descrizione di una famiglia affetta da CADA-SIL (21) in cui tutti i soggetti con crisi emicraniche presentavano anche uno shunt destro-sinistro.

Un altro studio sul PFO individua una familiarità correlata solo al sesso femminile (22), anche se una maggiore prevalenza del PFO nelle donne non è mai stata rilevata o dimostrata negli studi sulla popolazione generale (23-25). Nei nostri casi il gruppo di EcA associato a PFO presenta un rapporto maschi:femmine di 1:4.6, mentre nelle forme non associate a PFO il rapporto è di 1:2.6. Questo risultato, pur non raggiungendo una significatività statistica, potrebbe indicare una maggiore prevalenza del difetto nel sesso femminile solo in alcuni gruppi di pazienti o sottopopolazioni.

Un ultimo aspetto che merita di essere considerato è il rapporto con gli eventi cerebrovascolari ischemici. EcA e PFO rappresentano a diverso titolo fattori di rischio per ischemia cerebrale e, pertanto, l'associazione di queste due condizioni presuppone un'amplificazione del rischio. Nella nostra casistica non sono emersi dati significativi relativamente a pregressi eventi ischemici cerebrali, ma tutti i pazienti con RM positiva per lesioni vascolari presentavano un PFO di ampie o medie dimensioni in assenza di una anamnesi positiva per TIA o stroke. Pur senza una valenza conclusiva, va segnalato che i pazienti con PFO di ampie dimensioni presentavano un'elevata frequenza di crisi. Questo dato è coerente con un recente studio (Mark, JAMA 2004) (26) che riporta un aumentato rischio di lesioni cerebrali silenti nei pazienti emicranici soprattutto con alta frequenza di crisi.

Conclusioni

Si conferma un'alta prevalenza di shunt destro-sinistro nei

pazienti affetti da EcA

Le forme di EcA associata a PFO non sembrano presentare caratteristiche cliniche distintive rispetto alle forme di EcA non associate a PFO.

È ipotizzabile che alcuni sottogruppi di pazienti rappresentino un obiettivo di studio futuro:

- a) pazienti con EcA e PFO di ampie dimensioni
- b) pazienti con alta frequenza di crisi
- c) pazienti con EcA familiare

Bibliografia

1. Quartieri F., Gaddi O., Ferrarini G., Malferrari G., Ferri M., Brunelli R., Guiducci U.: Migraine with aura and transcranial doppler. *Cephalalgia*, 2004.
2. Anzola GP., Magoni M., Giundani M., Rozzini L., Dalla Volta G.: Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. A TCD study. *Neurology*; 52:1622, 1999.
3. Del Sette M., Angeli S., Leandri M., Ferriero G., Bruzzone GL., Finocchi C., Gandolfo C.: Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.*; 8(6):327-30, 1998.
4. Mas JL., Zuber M., for the French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm.: Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenetic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J*; 130:1083-1088, 1995.
5. Mas JL., Arquiza C., Lamy C., et al.: Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med*; 345: 1740-1746, 2001.
6. Homma S., Di Tullio MR., Sacco RL. et al.: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*; 25: 582-6, 1994.
7. Schuchlenz HW., Weihs W., Horner S. et al.: The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med*; 109: 456-62, 2000.
8. Tzourio C. et al.: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in women. *BMJ*; 310: 830-3, 1995.
9. Carolei A. et al.: History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet*; 347:1503-1506, 1996.
10. Chang et al.: Migraine and stroke in young women. A case-control study. *Br Med J*; 318:13-8, 1999.
11. Buring JE. et al.: Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol*; 52: 129-34, 1995.
12. Klotzsch C. et al.: An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol*; 53: 504-8, 1996.
13. Sztajzel R., Genoud D., Roth S., Mermillod B., Le Floch-Rohr J.: Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*; 13(2):102-6, 2002.
14. Wilmshurst PT., Nightingale S., Walsh KP., Morrison WL.: Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*; 356(9242):1648-51, 2000.
15. Morandi E., Anzola GP., Angeli S., Melzi G., Onorato E.: Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol*; 16(1):39-42, 2003.
16. Schwerzmann M. et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*; 62:1399-1401, 2004.
17. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neu-

- ralgias and facial pain of the Headache Classification Committee of the HIS. *Cephalalgia* 24 (suppl 1). 2004.
18. Droste DW. et al.: Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: *Stroke*; 33:2211-16, 2002.
19. Wilmshurst PT., Nightingale S.: Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci*; 100:215-20, 2001.
20. Wilmshurst et al.: Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart*; 90: 1315-1320, 2004.
21. Angeli S. et al.: 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*; 46(4): 198-201, 2001.
22. Arquizan C. et al.: Is Patent Foramen Ovale a Family Trait? A transcranial Doppler Sonography Study. *Stroke*; 32:1563-1566, 2001.
23. Rasmussen BK., Jensen R., Schroll M., Olesen J.: Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol*; 44:1147-1157, 1991.
24. Stewart WF., Lipton RB., Celentano DD., Reed ML.: Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*; 267:64-69, 1992.
25. Mattson P., Svärdsudd K., Lundberg PO., Westenberg CE.: The prevalence of migraine in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia*; 20:893-899, 2000.
26. Mark C. et al.: Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*; 291: 427-34, 2004.

Indirizzo

Dott. ssa Chiara Bertolino
Ospedale Privato San Giacomo;
Unità Operativa di Neurologia
Ponte dell'Olio (PC)
chiarabertolino@virgilio.it