

## ASIMETRIA VENTRICULARĂ CEREBRALĂ ȘI RELAȚIA EI CU MIGRENA CRONICĂ

**L.Rotaru<sup>1</sup> – doctor în științe medicale, cercetător științific superior,  
Laboratorul Neurologie Funcțională,**

**I.Moldovanu<sup>1,2</sup> – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,  
coordonator științific Laboratorul Neurologie Funcțională,**

**S.Odobescu<sup>1</sup> – doctor habilitat în științe medicale, șef Laboratorul Neurologie Funcțională,  
V.Cozac<sup>1</sup> – doctorand INN,**

**V.Rotaru<sup>3</sup> – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,**

**O.Grosu<sup>1</sup> – cercetător științific stagiar Laboratorul Neurologie Funcțională,  
D.Concescu<sup>1</sup> – doctorand INN,**

**T.Loza<sup>1</sup> – doctorand INN,**

**<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,**

**<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie,**

**<sup>3</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Fiziologia Omului**

### Rezumat

Conform unor studii, asimetria ventriculară este frecventă la pacienții cu cefalei primare, iar la subiecții cu asimetrie ventriculară cel mai frecvent simptom este cefaleea. Studiul curent a constatat că la pacienții cu migrenă cronică evaluați, asimetria ventriculilor laterali a fost ușoară în 35.48%, moderată – în 32.26% și severă – în 32.26% cazuri. Creșterea gradului de asimetrie a ventriculilor laterali (ușoară-moderată-severă) la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat cu descreșterea indicilor ventriculo-cerebrali și mai frecventă a fost lărgirea laterală dreapta.

**Cuvinte-cheie:** migrena cronică, asimetria ventriculară

### Summary

According to some studies, ventricular asymmetry is common in patients with primary headache, and in subjects with ventricular asymmetry the most common symptom is headache. Current study found that in evaluated patients with chronic migraine, asymmetry of the lateral ventricles was mild in 35.48%, moderate - in 32.26% and severe - in 32.26% cases. Increasing of the lateral ventricles asymmetry (mild-moderate-severe) in patients with chronic migraine was associated with decreased ventricular-brain ratios and more common the right side was widening.

**Key words:** chronic migraine, ventricular asymmetry

### Резюме

По данным некоторых исследований, желудочковая асимметрия часто встречается у пациентов с первичной головной болью, и у пациентов с желудочковой асимметрией наиболее распространенным симптомом является головная боль. Текущее исследование показало, что у исследованных пациентов с хронической мигренью асимметрия боковых желудочков была легкой 35,48%, умеренной - в 32,26% и тяжелой - в 32,26% случаев. Увеличение асимметрии боковых желудочков (мягкий или умеренной и тяжелой) у пациентов с хронической мигренью ассоциировалась со снижением желудочко-мозговых индексов и чаще расширялся правый желудочек.

**Ключевые слова:** хроническая мигрень, желудочковая асимметрия

**Introducere.** Asimetria ventriculilor laterali (AVL) este un fenomen imagistic așteptat în caz de procese patologice asociate cu: (1) hipo-/atrofia anumitor structuri periventriculare (bola Parkinson, Alzheimer, schizofrenie, epilepsie, depresie severă, deficit de atenție, autism infantil, anorexia nervoasă, boala Tourette etc.), precum și (2) diminuarea densității anumitor arii cerebrale (istoric de traumatism craniocerebral major, accidente cerebrovasculare, alcoolism cronic, chimioterapie, epilepsie tratată cu ACTH, hipertensiune arterială, diabet zaharat etc.). În lipsa condițiilor patologice expuse mai sus, AVL reprezintă o modificare intrigantă, relativ comună, cu o etiologie obscură.

Studiile neuroimagistice din ultimii zece ani stipulează că 12-60% din pacienții cu cefalei primare se prezintă cu anumite modificări cerebrale imagistice comorbide "benigne" [7, 8, 24, 25]. Asimetria ventriculilor laterali (AVL) la nivelul coarnelor frontale este una din ele și reprezintă o comorbiditate frecventă a cefaleelor non-acute (care cuprind cefaleele primare, inclusiv migrena). AVL se înregistrează la 10 - 90% din pacienții cu cefaleei primare [1, 2, 3, 7, 8, 14, 24, 25], cifre duble față de prezența acestui fenomen la persoanele convențional sănătoase [7, 8, 14, 24, 25]. Astfel, există studii care constată prezența asimetriei ventriculare la pacienții cu cefalei primare, precum și studii care stipulează că la subiecții cu asimetrie ventriculară cel mai frecvent simptom este cefaleea [7, 14].

**Scopul studiului** a fost constatarea prezenței asimetriei ventriculare cerebrale la pacienții cu migrenă cronică și studierea indicilor ventriculo-cerebrali și a predominanței dimensionale a unuia din ventriculii cerebrali laterali în funcție de gradul asimetriei ventriculare la pacienții cu migrenă cronică.

**Material și metode.** Din cei 124 subiecți cercețați, 106 (85.5%) au fost femei și 18 - bărbați (14.5%), raportul femei : bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a lor a constituit  $36.56 \pm 1.09$  ani, cu limitele de 16 și 60 ani. Pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani au fost excluși din studiu, în baza evidențelor neuroimagistice publicate anterior despre dezvoltarea unor modificări atrofile cerebrale corticale și centrale după această vârstă [5]. Mâna dominantă raportată de către pacienți a fost: dreapta – la 111 pacienți (89.52%) și stânga – la 12 pacienți (9.68%). Un singur pacient (0.81%) s-a declarat ambidextru.

#### **Criterii de includere în studiu:**

1. Diagnostic pozitiv de migrenă cronică conform criteriilor CITC-IIR (2006).
2. Vârsta pacienților 16 - 60 de ani.
3. Pacienți cooperanți.

#### **Criterii de excludere din studiu:**

1. Situații clinice implicate în cronicizarea cefaleei (la momentul evaluării sau în antecedente): traumatism craniocerebral major, feccțiuni ale glandei tiroide (valori patologice ale hormonilor tiroidieni T3, T4, TSH), abuz de cafea ( $\geq 6$  cănuțe/zi), obezitate ( $IMC > 29.9 \text{ kg/m}^2$ ), tulburări de somn exprimate (Indicele Calității Somnului Pittsburgh (PSQI)  $> 15$  p).

2. Situații clinice implicate în apariția asimetriei cerebrale și ventriculare: depresie moderată și severă (scor Beck  $\geq 8$  p.), boli neurodegenerative (examenul clinic, anamneza), degenerare microvasculară (hiperintensități nespecifice IRM), diabet zaharat, alte boli neuroendocrine (incl. Cushing: anamneza/diagnosticată), hipertensiunea arterială  $\geq$  gr. II (în baza agendei TA), alcoolismul cronic (din spusele pacientului), epilepsie (anamnestic detaliat al evenimentelor paroxistice motorii, senzitive, senzoriale, comportamentale, indici patologici ai paroxisticității, activitate electroencefalografică patologică localizată).

3. Tratament îndelungat ( $> 1$  lună) cu corticosteroizi.

4. Istoric de accidente cerebrovasculare.

5. Post-chimioterapie.

6. Alte modificări neuroimagistice decât asimetria ventriculilor cerebrali laterali.

7. Boli somatice acute sau în stadiu de acutizare.

Pacienții au fost investigați prin IRM cerebrală 1.5 Tesla. Delimitarea pacienților în grupuri de studiu s-a efectuat conform raportului diametrului mai mare către cel mai mic al coarnelor frontale (RD) [132]. Pentru toți pacienții investigați neuroimagistic au fost calculați și indicii asimetriei (IA) ventriculare conform formulei:  $(D-d)/0.5X(D+d)$  [118], unde „D” este diametrul cornului frontal mai mare, iar „d” - diametrul cornului frontal mai mic. Diagnosticul diferențial cu hidrocefalia unilaterală a fost efectuat prin intermediul a trei indici ventriculo-cerebrali: indicele cornului frontal (ICF); indicele bicaudat (IBC); indicele Evans (IE). Pacienții care au avut  $ICF \geq 0.40$ ,  $IBC \geq 0.17$  și  $IE \geq 0.30$ , inclusiv valori limitrofe, au fost calificați drept pacienți cu hidrocefalee unilaterală [14] și au fost excluși din studiul ulterior. Conform datelor literaturii de specialitate [14], gradele AVL au fost determinate de raportul D/d după cum urmează: **MC - AVL** -  $D/d = 1.00 - 1.24$ ; **MC+AVL ușoară** -  $D/d = 1.25 - 1.99$ ; **MC+AVL moderată** -  $D/d = 2.00 - 2.99$  și **MC+AVL severă** -  $D/d \geq 3.00$ .

**Rezultate.** Lotul martor a fost constituit de pacienții cu migrenă cronică și un raport al diametrelor coarnelor frontale (RD) de 1.00–1.24. Această delimitare a asimetriei ventriculare minimale/fiziologice specifice grupului MC - AVL a fost făcută în baza evidențelor neuroimagistice publicate anterior despre

asimetriile ventriculare lineare și volumetrice ale subiecților sănătoși [5]. Cei 62 de pacienți cu MC și AVL s-au distribuit în grupuri conform gradului asimetriei ventriculare după cum urmează: MC+AVL ușoară – 22 (35.48%), MC+AVL moderată – 20 (32.26%) și MC+AVL severă – 20 (32.26%) (Figura 1).

Examinând criteriul de lateralitate a ventriculului mai mare în fiecare grup de studiu în parte, au fost stabilite următoarele date:

Lateralitatea ventriculului mai mare	MC+AVL ușoară, (n=22)	MC+AVL moderată, (n=20)	MC+AVL severă, (n=20)
S>D	9 (40.9%)	7 (35.0%)	5 (25.0%)
D>S	13 (59.1)	13 (65.0)	15 (75.0)

Analizând cifrele obținute mai sus, constatăm că la pacienții cu MC, prezența AVL se asociază cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept.

Frecvența superiorității dimensionale a ventriculului lateral drept a crescut gradual, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Figura 2).

Măsurările indicilor ventriculo-cerebrali (Indicele Cornului Frontal (ICF), Indicele Caudat (IC) și Indicele Evans (IE) au permis excluderea din studiu a pacienților cu hidrocefalee. În plus, ei au permis determinarea unor diferențe în grupele de studiu (Tabelul 1).

Din datele expuse în tabel este sesizată o descreștere a valorilor indicilor ventriculo-cerebrali.

**Discuții.** Asimetria ventriculilor laterali este una din comorbiditățile neuroimagistice frecvent întâlnite la pacienții cu cefalee primară, inclusiv migrenă [7, 15, 19, 21, 25]. Unul din studiile ce a comparat volumele medii ale ventriculilor laterali în întregime la subiecții sănătoși a constatat o diferență dreapta/stânga de circa 9.1% ( $15.84 \pm 7.97$  vs.  $14.52 \pm 6.93$  mm<sup>3</sup>)

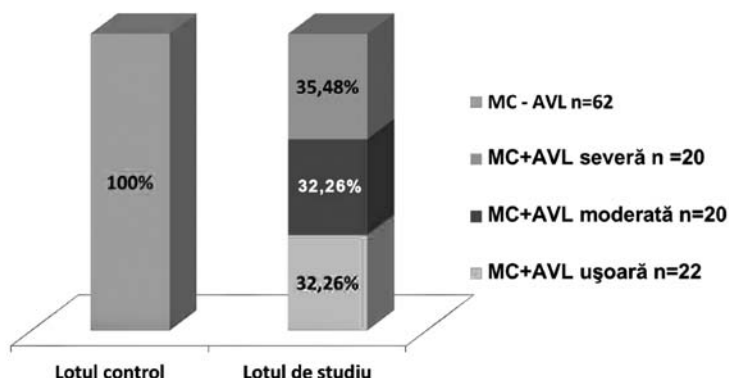


Fig. 1. Distribuția pacienților din lotul de studiu conform gradului asimetriei ventriculare (%)

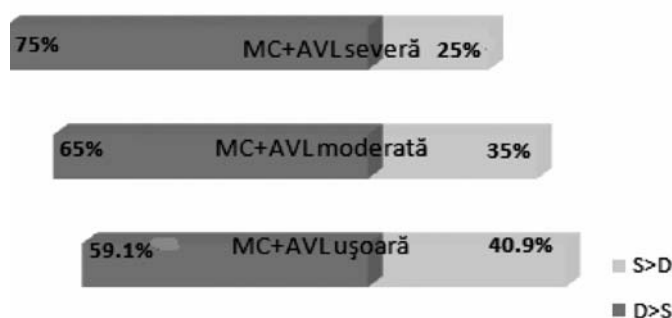


Fig. 2. Frecvența (în %) distribuției superiorității dimensionale a ventriculilor laterali în funcție de gradul asimetriei ventriculare

Tabelul 1

**Indicii ventriculo-cerebrali ai pacienților cu migrenă cronică și diferite grade de asimetrie ventriculară**

Parametrii	MC - AVL n=62	MC+AVL ușoară n=22	MC+AVL moderată n=20	MC+AVL severă n=20
Indicele cornului frontal (ICF)	0.30±0.02	0.29±0.005*	0.28±0.004**	0.29±0.005*
Indicele bicaudat (IB)	0.12±0.002	0.10±0.003**	0.10±0.004**	0.09±0.003***
Indicele Evans (IE)	0.25±0.002	0.24±0.005	0.24±0.003*	0.24±0.003*

Notă: \* - p<0.05, \*\* - p<0.01, \*\*\* - p<0.001 în comparație cu lotul MC - AVL.

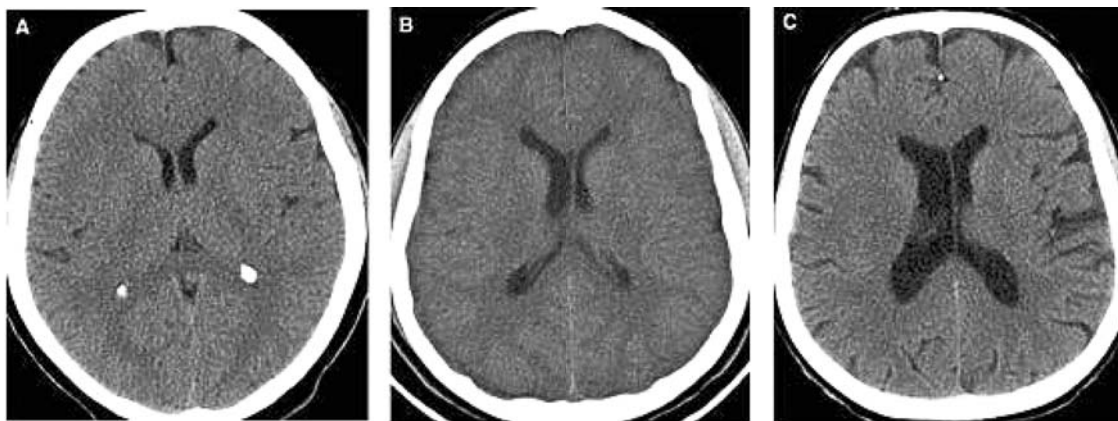


Fig. 3. Exemple de asimetrie ventriculară ușoară (A), moderată (B) și severă (C) din: Kiroglu Y. et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? *Surg Radiol Anat* 2008, 30:249–255

[11]. Alte studii au constatat diferențe volumetrice de circa 17% pentru coarnele occipitale ( $4070 \pm 480 \text{ mm}^3$  vs.  $3475 \pm 334 \text{ mm}^3$ ;  $p < 0.05$ ) [23], și de 18.19-24.96% pentru coarnele temporale ( $0.15\text{-}0.25 \text{ cm}^3$  din stânga vs.  $0.17\text{-}0.27 \text{ cm}^3$  din dreapta) [5]. Pentru coarnele frontale, studiul CT efectuat de Kiroglu et al., nu a definit un grad „fiziologic” de asimetrie ventriculară, definind asimetria ușoară printr-un raport al diametrului cornului frontal mai mare către cel mai mic de până la 1:2, asimetria moderată – printr-un raport de până la 1:3 și asimetria severă – printr-un raport de peste 1:3 [14] (Figura 3).

Pacienți cu MC și AVL s-au distribuit în grupuri conform gradului asimetriei ventriculare după cum urmează: MC+AVL ușoară – 22 (35.48%), MC+AVL moderată – 20 (32.26%) și MC+AVL severă – 20 (32.26%) (Figura 1). Acest rezultat este comparabil cu cel al altui studiu al asimetriei coarnelor frontale ale ventriculilor laterali. La evaluarea a 170 de cazuri consecutive de asimetrie ventriculară, determinată prin tomografie computerizată cerebrală, Kiroglu et al., au semnalat prezența asimetriei severe la 16.5% pacienți, a celei moderate la 26.5% și a celei ușoare la 57.0% din subiecții cercetați [14]. Diferențele procentuale ale studiului curent ar putea fi explicate prin designul studiului și includerea în cercetare doar a pacienților cu migrenă cronică, pe când în studiul citat mai sus au fost incluși pacienți cu diferite frecvențe ale sindromului cefalgic, precum și pacienți cu alte stări patologice (vertij, diminuarea auzului, tulburări nespecificate de vedere, etc.). Totuși, cel mai frecvent simptom al pacienților din studiul efectuat de Kiroglu et al. a fost cefaleea (61.7%), frecvența asimetriei semnificative (moderată+severă) fiind de 43% [14]. În studiul curent al pacienților cu migrenă cronică asimetria ventriculară semnificativă (AVL moderată + AVL severă) a fost stabilită la 64.5% din subiecții cercetați.

Datele altor studii ale prevalenței asimetriei ventriculare (fără precizarea gradului) la pacienții cu cefalee primară o estimează de la 1 la 60% cazuri [7, 15, 19, 21, 25]. Conform datelor despre dimensiunile ventriculilor laterali în populația generală, la circa 70% din subiecții convențional sănătoși ventriculul lateral stâng prevalează dimensional asupra celui drept [23]. Totuși, datele obținute în studiul curent nu pot fi comparate cu cele populaționale, în studiu fiind incluși doar pacienți cu MC și accese severe. Din alt punct de vedere, reieșind din frecvența înaltă a cefaleelor primare (51% din populația Europei [22]), din loturile populaționale în care au fost efectuate măsurări lineare și volumetrice ale sistemului ventricular nu poate fi exclusă prezența și a unor pacienți cu cefalee primare episodice, inclusiv migrenă. Din lipsa informației despre tipul exact al presupuselor cefalee episodice și prevalența lor, nu pot fi făcute concluzii certe.

Examinând criteriul de lateralitate a ventriculului mai mare în fiecare grup de studiu în parte, s-a stabilit că la pacienții cu MC, prezența AVL se asociază cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept. Frecvența superiorității dimensionale a ventriculului lateral drept a crescut gradual, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Figura 2).

Măsurările indicilor ventriculo-cerebrali (Indicele Cornului Frontal (ICF), Indicele Caudat (IC) și Indicele Evans (IE) au permis excluderea din studiu a pacienților cu hidrocefalee. În plus, ei au permis determinarea unor diferențe în grupele de studiu – o descreștere a valorilor indicilor ventriculo-cerebrali. Deci, la pacienții studiului curent odată cu creșterea gradului AVL nu s-a constatat o lărgire a întregului sistem ventricular, ci doar a unuia din ventriculii laterali.

De menționat, că în proxima vecinătate a ventriculilor laterali se află structuri limbice specifice și

circuitele creierului anterior (corpul calos, cortexul cingulat, regiuni prefrontale, hipocampul, amigdala, talamusul și striatul), iar asimetria ventriculară însoțește o serie de patologii, în a căror patofiziologie sunt implicați ganglionii bazali și structurile limbice (hipocampul, amigdala). Asimetria ventriculilor cerebrali s-ar putea să fie direct conectată cu asimetria emisferelor, care rezidă din diferențe neurochimice, micro- și macrostructurale, precum și funcționale. Deși, au fost investigate numeroase corelații, totuși mecanismul de apariție a asimetriei ventriculilor laterali rămâne incert. Deoarece diferențele anatomice sunt prezente la naștere, a fost presupusă baza genetică a lor.

**Factorii genetici implicați în defectul de „lateralizare” al structurilor cerebrale la etapa embriogenezei.** Lateralizarea dreapta/stânga este un proces embriologic fiziologic, în rezultatul căruia visceralele se dispun asimetric [17]. Există puține informații despre cum apar diferențele în partea dreaptă și stângă a creierului la diferite specii sau care sunt mecanismele dezvoltării asimetrice a lui. Totuși, se cunoaște că creierul vertebratelor se dezvoltă din tubul neural perfect simetric, iar în continuare manifestă asimetrii profunde, atât anatomice, cât și funcționale [6]. Cel mai consistent mecanism implicat în lateralizarea dreapta/stânga este expresia asimetrică a genelor *cyclops*, *nodal*, *lefty*, *antivin*, *pitx2* în mezodermul plat lateral, diencefalul dorsal și creierul anterior [20] – gene exprimate specific pe partea stângă la toate vertebratele. În mod tipic, lateralizarea defectuoasă a viscerelor, indusă de mutageni, se corijează în timpul gastrulației, pe când lateralizarea defectuoasă a diencefalului persistă - deși morfologic creierul va fi normal, derivatele planșeului diencefalic dorsal vor fi malpoziționate.

Neuromediatorii sunt cei care se implică în dezvoltarea patternului funcțional/anatomic lateralizat dreapta/stânga, precum și în determinarea formelor în timpul embriogenezei. Experiențele embriologice au dovedit că devierile de la nivelul optimal al serotoninei sunt implicate în dezvoltarea anumitor defecte: deficiențe mezenchimale ale capului, procese hipoplastice maxilare și ale arcurilor mandibulare, malformații ale ochilor, hipoplazia creierului anterior, sau lipsa concreșterii mediane a septului pelucid, malformații ale măduvei spinării sau a coloanei vertebrale [12].

Analizând comorbiditățile structurale ale migrenei, putem constata o prevalență înaltă a foramenului oval persistent, chistului pineal, de rând cu asimetria ventriculară. Un element patofiziologic comun al celor trei modificări structurale este disfuncția serotoninergică. Ea fiind implicată în apariția defectelor septale

cardiace (cel mai lesne de diagnosticat), precum și a deplasării de la linia mediană a corpului pineal [4, 13, 16]. Odată ce serotonina este un reglator important al lateralizării în dezvoltarea precoce, orice deviație de la nivelul ei optimal, poate conduce la tulburări de lateralizare de divers grad [9]. În același timp, există dovezi, că neurotransmisia serotoninergică este compromisă în migrenă [10, 18]. În concluzie, se poate presupune că asimetria ventriculară și migrena ar putea avea o origine embriologică comună, între ele neexistând o relație de cauzalitate. O disfuncție serotoninergică ipotetic mai exprimată a subiecților la care migrena se asociază cu defecte de lateralizare ar putea explica evoluția nefavorabilă a acestei cefalei primare.

### Concluzii

1. Printre comorbiditățile neuroimagistice “benigne” ale migrenei se numără frecvent asimetria ventriculilor cerebrali laterali.
2. La pacienții cu migrenă cronică și asimetrie a ventriculilor laterali aceasta a fost ușoară în 35.48%, moderată – în 32.26% și severă – în 32.26% cazuri.
3. Creșterea gradului de asimetrie a ventriculilor laterali (ușoară-moderată-severă) la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat cu descreșterea indicilor ventriculo-cerebrali (ai cornului frontal, bicaudat și Evans), ceea ce denotă lipsa lărgirii întregului sistem ventricular la mărirea unuia din ventriculii laterali.
4. Majorarea gradului asimetriei ventriculare s-a asociat cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept.
5. Disfuncția serotoninergică ipotetic mai exprimată a subiecților la care migrena se asociază cu asimetria ventriculară ar putea explica evoluția nefavorabilă a migrenei cronice.

### Bibliografie

1. Rotaru L. *Asimetria ventriculară în cadrul asimetriei anatomice și funcționale a creierului*. Reviu al literaturii. În: *Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament*, Revistă Științifico-Practică, vol. 16, 2011, p. 58-66. 13.
2. Rotaru L. *Modificările neuroimagistice asociate migrenei*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2009, vol. 3(22), p. 34-38. 14
3. Rotaru L. ș.a. *Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică*. Studiu clinic și neuroimagistic. În: *Anale științifice* 2010, vol. 3 (XI), p. 448-453. 15.
4. Bar-Oz B. et al. *Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors*. În: *Clinical therapeutics*, 2007, vol. 29, p. 918-926. 34.
5. Blatter D.D. et al. *Quantitative Volumetric Analy-*

- sis of Brain MR: Normative Database Spanning 5 Decades of Life. In: AJNR Am J Neuroradiol, 1995, vol. 16, p. 241-251. 44.
6. Capdevila J. et al. *Mechanisms of left-right determination in vertebrates*. In: Cell, 2000, vol. 101, p. 9-21. 59.
  7. Chapparini L. et al. *Neuroimaging in chronic migraine*. In: Neurol Sci, 2010, vol. 31(S1), S19-S22. 62.
  8. Curter F.M., Black D.F. *Imaging Findings of Migraine*. In: Headache, 2006, vol. 46(7), p. 1095-1107. 68.
  9. Fukumoto T., Kema I.P., Levin M. *Serotonin signaling is a very early step in patterning of the left-right axis in chick and frog embryos*. In: Curr Biol, 2005, vol. 15, p. 794-803. 94.
  10. Hamel E. *Serotonin and migraine: biology and clinical implications*. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1293-1300. 111.
  11. Jeong Y. et al. *Correlation of ventricular asymmetry with metabolic asymmetry in frontotemporal dementia*. In: J. Neuroradiol, 2005, vol. 32, p. 247-254. 118.
  12. Jurand A. *Malformations of the central nervous system induced by neurotropic drugs in mouse embryos*. In: Dev Growth Diff, 1980, vol. 22, p. 61-78. 122.
  13. Kaaro J. et al. *Is Migraine A Lateralisation Defect?* In: Neuroreport, 2008, vol. 19(13), p. 1351-1353. 123.
  14. Kiroglu Y. et al. *Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology?* In: Surg Radiol Anat, 2008, vol. 30, p. 249-255. 132.
  15. Lewis D.W., Dorbad D. *The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations*. In: Headache, 2000, vol. 40(8), p. 629-632. 150.
  16. Liang J.O. et al. *Asymmetric Nodal signaling in the zebrafish diencephalon positions the pineal organ*. In: Development, 2000, vol. 127, p. 5101-5112. 152.
  17. Previc F.H. *A general theory concerning the prenatal origins of cerebral lateralization in humans*. In: Psychological Review, 1991, vol. 98(3), p. 299-334. 189.
  18. Schuh-Hofer S. et al. *Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs*. In: J Neurol, 2007, vol. 254, p. 789-796. 212.
  19. Schwedt T.J. et al. *Factors Associated With The Prophylactic Effect of Placebo Injections in Subjects Enrolled in a Study of Botulinum Toxin For Migraine*. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 528-536. 215.
  20. Schweickert A. et al. *Pitx2 isoforms: involvement of Pitx2c but not Pitx2a or Pitx2b in vertebrate left-right asymmetry*. In: Mech Dev, 2000, vol. 90, p. 41-51. 216.
  21. Sempere P.A. et al. *Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache*. In: Cephalalgia, 2004, vol. 25, p. 30-35. 218.
  22. Stovner L.J. et al. *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. Review. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 193-210. 229.
  23. Toga A.W., Thompson P.M. *Mapping Brain Asymmetry*. Review Article. In: Nature Reviews Neuroscience, 2003, vol. 28, p. 32-53. 234.
  24. Tood J. et al. *Benign Imaging Abnormalities in children and adolescents with headache*. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 387-398. 235.
  25. Tsushima Y., Edo K. *MR imaging in the evaluation of chronic or recurrent headache*. In: Radiology, 2005, vol. 235, p. 575-579. 237.