

**MECANISMELE COMUNE ALE MIGRENEI CU FENOMENELE
ISCHEMICE ÎN ACCIDENTUL CEREBRAL ISCHEMIC ŞI SINDROMUL
CORONARIAN ACUT (Revista literaturii)**

**Ion Moldovanu – dr. hab., profesor universitar,
Violeta Maticiuc – medic neurolog,
Andrei Uncuţa,
Stela Odobescu – dr. hab.,
IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie
violetamaticiuc@yahoo.com tel. 079614921**

Rezumat

Asocierea migrenei cu diverse fenomene ischemice (accidentul vascular cerebral ischemic şi sindromul coronarian acut) a fost observată încă în anii '70 ai secolului trecut. Însă, doar ultimile studii, cu examinări profunde (instrumentale - la nivel structural şi biochimice - la nivel metabolic) au scos în evidenţă anumite mecanisme care stau la baza acestei maladii. Mai mult, cercetările de ultimă oră, vorbesc tot mai convingător ca anumite procese patologice asociate migrenei (în special disfuncţia endotelială) sunt prezente nu doar la nivel cerebral, dar sunt fenomene sistemice şi pot avea un impact negativ şi la vasele coronariene.

Cuvinte-cheie: migrena, fenomene ischemice, disfuncția endotelială

Summary. Common mechanisms of migraine with ischemic events in the ischemic stroke and the acute coronary syndrome (Literature review)

The association of migraine with various ischemic events (such as in the ischemic stroke and acute coronary syndrome) was seen in the 70s of the last century. But only the last studies, with deep examinations (instrumental - at a structural level and biochemical - at a metabolic level) have revealed certain mechanisms that underlie this disease. Moreover, the recent research, show more and more convincingly that certain pathological processes associated with migraine (especially endothelial dysfunction) are present not only at a cerebral level but are systemic phenomena and can have a negative impact on coronary vessels.

Key words: migraine, ischemic events, endothelial dysfunction

Резюме. Общие механизмы мигрени с ишемическими событиями в ишемическом инсульте и острым коронарным синдромом (Обзор литературы)

Сочетание мигрени с различными ишемическими событиями (ИИ, ОКС) была замечена в 70-х годах прошлого века. Но только последние исследования, глубокие обследования (инструментальные - на структурном уровне и биохимические - на метаболическом уровне) выявили определенные механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Кроме того, современные исследования, говорят более убедительно, что некоторые патологические процессы, связанные с мигренью (особенно эндотелиальная дисфункция) присутствуют не только в головном мозге, но являются системного характера и могут иметь отрицательное влияние и на коронарные сосуды.

Ключевые слова: мигрень, ишемические события, эндотелиальная дисфункция

Aspecte epidemiologice ale migrenei

Tulburările cefalalgice reprezintă o problemă majoră pentru sistemul de sănătate publică, fiind larg distribuite în întreaga lume având o prevalență înaltă, manifestându-se în toate grupele de vârstă.

Rezumând datele privind prevalența tuturor tipurilor de cefalee în populația generală, s-a constatat că în medie durerile de cap au fost raportate la 46% dintre adulți, pentru prevalența de 1 an și de 64% pentru prevalența pe parcursul vieții. Cele mai multe studii efectuate în populația generală din Europa de Vest și America de Nord au raportat că migrena (Mg) la adulți indică rate de prevalență între 5% și 9% la bărbați, la femei variază între 12% și 25%, iar la copii nu s-au constatat diferențe de gen în prevalența migrenei. Țările nonoccidentale raportează cifre mai mici de predominare a acestei maladii. Circa 4% din populația adultă suferă de migrenă cronică. Dintre ei aproximativ o treime dintre pacienții migrenoși suferă de migrena cu aură [1]. În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice recente, prevalența Mg în mediul rural este de 22%, în mediul urban – 18%, iar migrena cronică în general a constituit 4,01% [2].

Asocierea migrenei și a evenimentului ischemic în accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic și sindromul coronarian acut (SCA)

Asocierea dintre Mg și ischemia cerebrală a fost descrisă de numeroase studii pe parcursul ultimilor ani, începând de Grupul colaborativ pentru studiul de accident vascular cerebral la femeile tinere (*Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women*) în anul 1975, care au identificat cazuri de AVC ischemic apărut în timpul atacului de Mg (infarct migrenos) și între atacurile de Mg, în special la

femeile tinere cu aură migrenoasă [3, 4]. Asocierea migrenei și a accidentului vascular cerebral ischemic (AVCi) este independentă de alți factori de risc cardiovasculari; acest fapt sugerează ipoteza că există un subgrup de persoane cu Mg și vasculopatii în absența bolii aterosclerotice [5].

Un studiu de cohortă prospectiv Riscul aterosclerotic în studiul comunitar (*Atherosclerotic Risk in the Community Study*) efectuat pe un lot de 12.750 de bărbați și femei cu vârstă mai mare de 55 de ani, a constatat că migrena cu aură (MA) prezintă un risc de trei ori mai mare de AVCi comparativ cu persoanele fără Mg [6]. Un alt studiu de cohorta, prospectiv de 39.000 femei Studiul sănătății femeilor (*Women's Health Study*) care a durat 10 ani, a stabilit că MA a fost asociată cu un risc crescut de infarct miocardic, AVCi și chiar cu deces din cauza ischemiei, precum și cu fenomenul de revascularizare coronariană și angină pectorală, în comparație cu femeile fără Mg. Estimarea riscului relativ de infarct miocardic după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari este de 2,08 (95% CI, 1.30-3.31; P=0,002); pentru AVCi -1,91 (95% CI, 1.17-3.10, p = 0,01); pentru angina pectorală - 1,71 (95% CI, 1.16-2.53, p = 0,007) și 2,33 (95% CI, 1.21-4.51; P=0,01) pentru deces prin boală cardiovasculară ischemică [7]. Aceste date ne confirmă, că pacienții cu Mg au un risc sporit de a dezvolta un proces ischemic cerebral sau coronarian, cu un risc dublu de deces din cauza acestor afecțiuni.

Asocierea dintre Mg și un risc dublu de infarct miocardic precum și AVCi a fost subiectul de dezbate mult timp [7]. Chir dacă multe studii anterioare au demonstrat un risc crescut preponderent la femeile cu MA, cercetările recente prezintă dovezi de riscuri

similare și în grupa de bărbați [8]. Într-o cercetare de 20.084 bărbați, cuprinși între vârsta de 40-48 ani, Studiul de sănătate medical (*Physicians Health Study*) care a durat 16 ani, s-a constatat o creștere de 42% a riscului de infarct miocardic la cei cu Mg și doar o majorare de 12% al riscului de AVCi. Tot acest studiu a constatat, că în cea mai tânără cohortă de pacienți cu Mg (<55 de ani), existată o creștere de 84% a AVCi în comparație cu pacienții nonmigrenosi [8].

O incidență mai mare, comparativ cu cea estimată, a bolilor vasculare la pacienții cu Mg, sugerează că această maladie ar putea fi, în anumite cazuri, mai degrabă o patologie periculoasă decât doar o tulburare dureroasă, dar inofensivă [9, 10].

Asocierea dintre Mg și afectarea cardiovasculară (CV) include ischemia cerebrală și afectarea subclinică a creierului (fără manifestare neurologică) și este bine stabilită cel puțin la pacienții cu MA [11].

Studiile recente constată o asociere mai frecventă dintre Mg cu și fără aură (MO) cu anumite fenomene ischemice cum ar fi: angina pectorală, infarctul miocardic, procesele de revascularizare coronariană, claudicația intermitentă a membrelor inferioare, precum și mortalitatea prin maladiile CV [12]. Scher AI și colaboratorii au efectuat două studii în populația olandeză și au demonstrat că persoanele cu MA aveau un risc mai mare de o prevalență mai înaltă ale factorilor de risc bine cunoscuți, asociate cu bolile CV: un profil lipidic nefavorabil, hipertensiune arterială, diabet zaharat, un scor Framingham majorat [13]. Un al doilea studiu a examinat genotipul MTHFRC677T, asociat cu niveluri crescute de homocisteină, un factor de risc cunoscut de AVC. După părerea autorilor există o problemă cu privire la posibilitatea asocierii Mg cu genotipuri specifice, care s-au dovedit a fi legate de un risc crescut a bolilor CV [14].

Diverse studii au investigat asocierea dintre orice tip de Mg și AVCi [15]. Analizele rezultatelor acestor studii au indicat o probabilitate dublă de AVC în rândul persoanelor care au avut MA, în special la femeile tinere, fără asocierea altor factori de risc tradiționali (2,16, 1.53 - 3.03), comparativ cu persoanele care au avut Mg fără aură (1.23, 0.90-1.69, $P = 0,02$). Mai multe rezultate au sugerat un risc de AVCi mai mare în rândul femeilor (2,08, 1.13 - 3.84), comparativ cu grupul de bărbați (1.37, 0.89 - 2.11) [15].

Aceste riscuri sunt agravate de frecvența crizelor de Mg, fumatului, precum și utilizarea de contraceptive orale. Mecanismele care stau la baza acestei legături sunt în mare parte neelucidate, dar pot fi rezultatul prevalenței crescute a altor patologii, cum ar fi vasculopatiile, stările de hipercoagulabilitate și foramen ovale persistent observate frecvent la pacienții cu MA [16].

Patofiziologia Mg este incomplet înțeleasă și este privită ca o tulburare ereditară [17] a creierului, cu implicarea clară a mecanismelor vasculare. Printre cele mai importante mecanisme constatate la pacienții cu Mg sunt disfuncția endotelială și hipercoagulabilitatea [18] precum și reactivitatea vasculară patologică [19].

În ultimele decenii tot mai multă atenție se acordă unei posibile interacțiuni dintre Mg și SCA [12, 20]. Termenul de SCA cuprinde afecțiuni ischemice cardiace acute incluzând angina pectorală instabilă și infarctul miocardic.

Relația dintre Mg și afecțiunile ischemice, poate fi înțeleasă în contextul mecanismelor patofiziologice ale Mg. Se presupune că peptidele protrombotice, proinflamatorii sau alte substanțe vasoactive eliberate în timpul atacului de Mg pot dăuna endoteliului vascular, ceea ce poate duce la un risc crescut de ateroscleroză și evenimente vasculare [7]. Pe de altă parte, Mg poate fi asociată cu alți factori de risc vasculari, cum ar fi hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, care în sine contribuie la un risc crescut de boli vasculare [13].

Un studiu clinic realizat în Republica Moldova, a constatat că Mg poate fi un factor de risc netradițional pentru SCA; migrenosii fiind hipertensivi mai puțin timp anterior unui SCA și având tendința să aibă un profil CV mai alteră [21].

Aspectele contemporane ale patofiziologiei disfuncției endoteliale

Endoteliul este un organ endocrin și metabolic activ care produce o mare varietate de substanțe și dispune de o multitudine de receptori. Un endoteliu sănătos, este capabil să mențină un echilibru favorabil între vasodilatație și vasoconstricție, tromboliză și tromboză, proliferare și apoptoză [22]. Încă de la descoperirea endoteliului la examenul microscopic, ED a fost întotdeauna considerată a fi o căptușeală care acționează ca o barieră de oprire a coagulării intravasculare. Cu toate acestea, în ultimele decenii, recunoașterea funcțiilor sale multiple a demonstrat că el este un adevărat reglator de flux sangvin și al homeostaziei tisulare. Deși, este un monostrat care acoperă suprafața interioară a întregului sistem vascular, greutatea sa totală este mai mare decât cea al unui ficat și are o masă egală cu cea a mai multor inimi sau, în cazul în care ar fi extins, ar acoperi o suprafață de câteva terenuri de tenis. Din aceste motive, a fost postulată teza că endoteliul este cea mai mare și cea mai importantă "glandă" endocrină a corpului [23]. Cercetătorii încă în anii '90 au stabilit că disfuncția endotelială este caracterizată printr-o reducere a biodisponibilității substanțelor vasodilatatoare, în special, oxidul de azot (NO), în timp ce factorii de contracție al endoteliului sunt crescute [24].

Disfuncția endotelială alterează reactivitatea vasculară normală printr-o supraproducție de factori vasoconstrictori (endotelina, tromboxanul A_2 , prostaglandină F_2 , angiotensina II, endoperoxizii) și printr-o producție insuficientă sau o degradare precoce a factorilor vasodilatatori (oxidul nitric, prostaciclina, bradikinină) [25]. Alterarea vasodilatației endoteliiu-dependente și o concentrație sporită de factori proagreganți/procoagulanți concomitent cu o micșorare a numărului de molecule de heparină expuse pe suprafața endoteliului, creează condiții propice pentru alterarea reologiei la nivel microcirculator, "sediment" eritrocitar, ischemie, micșorarea „turn-overului” endoteliului și realizarea de microfisuri în endoteliu. În aceste fisuri are loc precipitarea de molecule de colesterol (mai multe datorită hipercolesterolemiei și micșorării HDL) și inițierea procesului de aterogeneză. A fost constatat în endoteliu la persoanele cu Mg o concentrație sporită de radicali liberi (OH^- , O_2^- , H_2O_2), care de rând cu hipertensiunea arterială, constituie un factor de afectare suplimentar, având rolul de potențare a procesului de aterogeneză [26].

Cu alte cuvinte, disfuncția endotelială, în afară de deficiențe în procesul de vasodilatație endoteliiu-dependentă include, de asemenea, o anumită stare de "activare endotelială", care se caracterizează printr-un mediu proinflamator, proliferativ, procoagulant și formare de cheaguri, precum și suprimarea substanțelor anticoagulante, toate acestea favorizând anumite etape de aterogeneză [25]. Având în vedere această relație între disfuncția endotelială și ateroscleroză, este probabil ca stare a funcției endoteliale ar putea să reflecte tendința dezvoltării bolii aterosclerotice și astfel, prezența disfuncției endoteliale poate servi ca un marker al unui profil/prognostic CV nefavorabil [25].

Așa dar, endoteliul nu este un organ inactiv, chiar invers. Acesta funcționează ca un organ receptor-efector și răspunde la fiecare stimul fizic sau chimic cu eliberarea substanțelor corespunzătoare cu care se pot menține echilibrul vasomotor și homeostaza vasculară. Acesta are proprietatea de a produce, în mod independent, ambele substanțe agoniste și antagoniste care ajută pentru a menține homeostaza și funcția sa nu este numai autocrină, dar, de asemenea paracrină și endocrină. Celulele musculare netede vasculare se modulează în așa fel producând o relaxare sau contracție și, prin urmare, vasodilatație sau vasoconstricție. Endoteliul reglează homeostaza prin controlul producției de componente protrombotice și antitrombotice, fibrinolitice și antifibrinolitice. De asemenea, intervine în proliferarea celulelor și migrației, în adeziunea leucocitelor și în activarea proceselor imunologice și procese inflamatorii [27].

O nouă direcție de cercetare a endoteliului include un biomarker (factor) suplimentar în disfuncția endotelială - celulele precursorare endoteliale (*Endothelial Progenitor Cells (EPC)*).

EPC este eliberată din măduva osoasă în circulația sanguină în scopul de a repara și regenera endoteliul deteriorat. Abilitatea de a se diferenția pentru a deveni parte funcțională a căptușelii endoteliale, EPC are un rol în regenerarea endotelială și repararea vasculară [28]. Lee et al., prezintă dovezi pentru o (altă) posibilă legătură între Mg și boala vasculară; este vorba de o capacitate redusă de autoreparare endotelială [29]. În acest studiu, cercetătorii au măsurat nivelul de EPC, folosind citometria de flux la pacienții cu MA, MO și grupul sănătoși. Ei au constatat niveluri mai scăzute de EPC la pacienții cu Mg și în special la cei cu aură, precum și markeri crescuți de îmbătrânire ale CPE și scăderea capacităților migratoare. Aceste rezultate au fost interpretate ca fiind legate de inflamația cronică în Mg și ca un semn de risc mai mare CV la acești pacienți în comparație cu grupul de sănătoși [29]. Alt studiu [30] a comparat pacienții cu Mg (în timpul perioadei interictale) și grupul de control într-un design de caz-control. Constatările au fost similare cu cele din studiul lui Lee, numărul de EPC a fost redus la pacienții cu Mg, acesta fiind un indice de alterare endotelială [30]. Un studiu recent [31] a constatat că la pacienții cu Mg este un număr mai mare de EPC activate decât în grupul de control, ceea ce ar putea fi considerat ca un marker pentru leziunile vasculare la pacienții cu Mg. Cercetătorii în acest studiu nu au găsit diferențe semnificative între pacienții migrenosi cu sau fără aură [31].

Cercetările de ultimă oră, afirmă că un indicator direct de activare a endoteliului sunt microparticulele endoteliale (*endothelial microparticle (EMP)*). Microparticulele endoteliale sunt structuri complexe veziculare care provin din membranele plasmatică ale celulelor endoteliale activate sau apoptotice. Aceste structuri joacă un rol semnificativ în disfuncția vasculară prin alterarea proceselor de inflamație, coagulare, și angiogeneză, având o importanță mare în patogenza multor boli vasculare. De EMP circulante sunt legate multe boli vasculare, cum ar fi boala arterială coronariană, boală vasculară periferică, ischemia cerebrală și insuficiența cardiacă congestivă. Creșterea conținutului lor în plasmă este considerată ca un biomarker și un semnal al unui proces bioactiv de leziuni vasculare [32]. Autorii consideră că indicele crescut de MPE circulant reflectă gradul de disfuncție endotelială.

Disfuncția endotelială (*Endothelial dysfunction (ED)*) este caracterizată prin afectarea reactivității vasculare, evidențiată prin dilatarea scăzută media-

tă de flux (*flow-mediated dilatation- dilatare mediată deflux*) din rețeaua vasculară cerebrală și sistemică [28].

Așa dar, în ultimele decenii tot mai convingător este argumentată ipoteza, precum că ED nu se limitează la arterele coronariene ci mai degrabă reprezintă o tulburare sistemică care afectează, de asemenea și paturi vasculare periferice [25].

Întrucât recunoașterea asociației dintre Mg și afectările cardiace sunt relativ recente, legătura între Mg și ischemia cerebrală a fost raportată acum 30 de ani, cu publicații de AVCi care apare în timpul accesului de migrenă (infarct migrenos) și între atacurile de Mg, în special la cei cu MA [33]. Asocierea dintre Mg și afectarea ischemică cardiacă, vine din presupunerea, că procesele de disfuncție endotelială, prezentă în Mg, este localizată nu doar la nivel cerebral, probabil este un proces mai difuz și se poate răspândi și pe vasele coronariene [18, 19].

Disfuncția endotelială este asociată cu creșterea stresului oxidativ, un promotor important al proceselor inflamatorii [34]. Astfel Tietjen G. consideră că ED, procesele stresului oxidativ, pot fi cauze sau consecințe ale Mg și pot explica legătura dintre Mg, factorul vascular și boala ischemică cardiacă. Disfuncția endotelială este mediată prin creșterea stresului oxidativ, cauzând tromboza, inflamația și reactivitatea vasculară, mecanisme, care se asociază cu ischemia cerebrală și cardiacă [33].

Oxidul nitric (*Nitric oxide (NO)*) poate reduce expresia mai multor mediatori inflamatorii endoteliali și moleculelor de adeziune care cresc vulnerabilitatea plăcii aterosclerotice. Un alt efect important este mediat în principal prin inhibarea transcrierii factorul kB- nuclear, un reglator esențial al diferitor proteine inflamatorii implicate în procesul de ateroscleroză. Disfuncția endotelială poate contribui la destabilizarea plăcii datorită potențialului său antiinflamator redus [25].

Relației dintre Mg și afectarea cardiovasculară este important s-o conștientizăm din mai multe motive: [12]. Astfel, identificarea subpopulațiilor suferinzi de Mg, cu risc major pentru afecțiuni cardiovasculare (MA, femei tinere), pentru a beneficia de tratament ținut a acestor categorii, evitând în același timp temeri inutile la persoanele, care nu au risc pentru aceste afectări. Odată ce subgrupele cu risc sporit sunt clar identificate, asocierea impune o vigilență diagnostică. Deoarece unele analgezice sunt asociate cu un risc cardiovascular [35] opțiunile de tratament vor avea impact asupra acestei relații. Unele studii sugerează, că cel puțin la pacienții cu MA, riscul afectărilor cerebrale crește cu frecvența atacurilor [11], fapt ce indică instituirea strategiilor preventive

în reducerea frecvenței atacurilor de Mg, aceasta fiind o țință de a scădea prevalența accidentelor ischemice la acești pacienți.

În baza datelor disponibile raportate până în prezent pare puțin probabil ca riscul mai mare de boli cardiovasculare la pacienții cu Mg să fie mediat (realizat) de către orice factor de risc vascular aparte. Din acest motiv, rolul de interacțiune specific între factorii de risc, cu contribuția factorilor genetici, de mediu, personalitate și factorii psihologici ar trebui să fie investigate în mod corespunzător [36].

În ciuda faptului că numeroase cercetări aduc argumente convingătoare a rolului Mg în patologia procesului ischemic, câteva studii nu confirmă aceste rezultate.

Astfel, în studiul lui Velentgas P., nu s-a constatat o asociere între Mg globală [37] sau MA [38] și evenimente coronariene. Un alt studiu de 905 femei la care li s-a efectuat angioplastie coronariană, doar în 24% au raportat Mg în antecedente. Comparativ cu femeile fără Mg, pacientele cu Mg au avut scoruri angiografice de severitate ale modificărilor patologice coronariene mai mici și boală coronariană mai puțin severă [39]. După o cercetare care a durat cca. 4,4 ani de evaluare a 873 de participante, femeile cu un istoric de Mg nu au avut o probabilitate statistic semnificativă mai mare de apariție ale evenimentelor vasculare ulterioare, deși, estimarea riscului relativ pentru orice eveniment CV a fost crescut (risc relativ, 1,21 95% CI, 0.93-1.58). Informațiile despre ponderea MA nu au fost luate în calcul la acest studiu [39], ceea ce diminuează importanța rezultatelor prezentate.

Alte mecanisme patofiziologice din perioada interictală a evoluției migrenei ce pot induce un accident ischemic (cerebral și coronarian)

Printre varietatea de mecanisme presupuse, care pot induce un accident ischemic în perioada interictală (în afara crizei migrenoase) sunt: *a) disecția arterială, b) foramen ovale persistent și cardioembolismul* [33].

Disecția arterială

Disecția arterială este una dintre cauzele bine cunoscute ale ictusului ischemic la tineri și a fost argumentat faptul că este mai frecventă la pacienții cu Mg, decât se considera [40]. O meta-analiză recentă a constatat o asociere certă dintre Mg și disecția arterială. În această meta-analiză, Mg s-a asociat cu un risc de 2 ori mai înalt de disecție ale arteriilor cervicale (OR, 2.06; 95% CI, 1.33-3.19) în comparație cu grupul de control. Deși, asociația a fost oarecum mai puternică pentru MA, nu a existat nici o diferență semnificativă în funcție de prezența aurei sau predominarea după sex [41]. Mecanismul asociat procesului de disecție

a intimitii arteriale este legat cu creșterea activității elastazei serice, așa cum a fost documentată la pacienții cu Mg [42] precum și a predispoziției genetice comune [43].

Foramen ovale persistent și cardioembolismul

O atenție deosebită în ultima perioadă se acordă legăturii dintre foramen ovale persistent (Patent foramen ovale (PFO)) și Mg, care se consideră că este o relație bi-direcțională [44] FO. Peste un rest anatomic fetal, care este găsită în 15-25% din totalul de persoane sănătoase [45]. O revizuire sistematică făcută de Schwedtet et al. a 18 studii au arătat că prevalența PFO la pacienții cu Mg variază de la 39,8 la 72,0% față de 25% în populația generală. Această legătură este diferită la MA (40,9-72,0%) față de cei cu MO (16,2-33,7%). Pe de altă parte, prevalența Mg la pacienții cu PFO a variat între 22,3 - 64,3%, față de o rată de aproximativ 13% în populația generală. Prevalența MA la pacienții cu FOP a variat în limitele 12,9-50%, în timp ce rata de MO a fost mai joasă (2,8 - 25%) [46, 47].

PFO este un factor de risc pentru AVCi la tineri. S-a constatat că acest factor este mai frecvent la pacienții care suferă de Mg, decât în populația generală [48]. Legătura dintre Mg și FOP este una incertă, dar există și dovezi că ambele afecțiuni au o predispoziție genetică [49]. O constatare recentă neașteptată, precum că închiderea chirurgicală a PFO reduce sau chiar stopează anula Mg, sugerează o relație de cauzalitate [50]. Astfel a fost emisă o ipoteză, că microembolii erupți din FOP în circulația sangvină, acționează ca trigger pentru criza migrenoasă, posibil prin crearea unei suprafețe de activare a coagulării și trombocitelor sau prin eliberarea de substanțe vasoactive [51]. Există și dovezi recente, că la persoanele cu MA, nu s-a constatat nici o asociere a leziunilor substanței albe (presupuse AVCi silențioase) și PFO [52]. Unii autori consideră, că nu există dovezi directe care leagă PFO, Mg și AVC. Prin urmare, închiderea PFO la pacienții cu Mg ne selectați nu poate fi recomandată pentru Mg și prevenirea AVC [53].

Concluzii:

1. Studiile recente argumentează tot mai ferm, că Mg prezintă o legătură mai strânsă (decât se considera mai înainte) cu pocișele ishemice și prezența Mg determină un risc sporit pentru aceste fenomene având ca țintă afectarea sistemului cardiovascular.

2. Rezultatele cercetărilor expuse au elucidat cu certitudine mecanismele care stau la baza afectării vasculare, în special, disfuncția endotelială.

3. Rămâne o enigmă, care dintre pacienții migrenoși, pot dezvolta un anumit proces ischemic: la nivel cerebral sau cardiac, pentru a putea fi prudenți

în vederea prevenției unui accident cerebro-vascular sau a unui eveniment coronarian acut la acești pacienți.

Bibliografie

1. Manzoni G.C., Stovner L.J. Epidemiology of headache. Handbook of clinical neurology. 2010;97:3-22.
2. Moldovanu I., Odobescu S., Craciun C. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). Cephalalgia. 2008; 28(11): 1229-33.
3. Kurth T., Schurks M., Logroscino G., et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. BMJ. 2008;337:636-40.
4. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. Collaborative group for the study of stroke in young women. N Engl J Med. 1973;288(17):871-8.
5. Tietjen G.E. Migraine as a systemic vasculopathy. Cephalalgia. 2009;29:989-96.
6. Stang P., Carson A., Rose K., et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. NEUROLOGY. 2005;64:1573-7.
7. Kurth T., Gaziano J., Cook N., et al. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in women. JAMA. 2006;296:283-91.
8. Kurth T., Gaziano M.J., Dinier H-C. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. Arch Intern Med. 2007;167:795-801.
9. Bousser M.G., Welch K. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol 2005;4:533-42.
10. Sacco S., Cerone D., Carolei A. Comorbid neuro-pathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. J Headache Pain. 2008;9:237-48.
11. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari ML, et al. Brain Stem and Cerebellar Hyperintense Lesions in Migraine. Stroke. 2006;37:1109-12.
12. Bigal M. E., T. K., Hu X., et al. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72:1864-71.
13. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H., et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. Neurology. 2005;64(4):614-20.
14. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M., Kruit M.C., Blom H.J., Kowa H., et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. Ann Neurol. 2006;59(2):372-5.
15. Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.
16. Vargas B.B., Dodick D.W., Wingerchuk D.M., Demaerschalk B.M. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease. Current atherosclerosis reports. 2008;10(5):427-33.
17. Piane M., Lulli P., Farinelli I., Simeoni S., De Filippis S., Patacchioli F.R., et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. The Journal of Headache and Pain. 2007;8(6):334-9.

18. Tietjen G.E. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68(19):1555-6.
19. Vanmolkot F.H., Van Bortel L.M., de Hoon J.N. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68(19):1563-70.
20. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., al. e. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
21. Moldovanu I. Preguza I. P.A. Migrena și sindroamele coronariene acute. Mecanisme patogenetice comune (Studiul clinic). *Buletinul Academiei de Stiinte*. 2013;2(38):37-46.
22. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*. 2013;9(10):1057-69.
23. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1993;22 Suppl 4:S1-14.
24. Lerman A., Burnett J.C., Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):Ii12-9.
25. Bonetti P., Lerman L., Lerman A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
26. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43(6 Suppl 3):S16-20.
27. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., Paragano A., Cacharron J.L., Machado R.A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
28. Tietjen G.E., Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(2):95-117.
29. Lee S.T., Chu K., Jung K.H., Kim D.H., Kim E.H., Choe V.N., et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008;70(17):1510-7.
30. Rodriguez-Orsorio X., Sobrino T., Brea D., Martinez F., Castillo J., Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;79(5):474-9.
31. Oterino A., Toriello M., Palacio E., Quintanilla V.G., Ruiz-Lavilla N., Montes S., et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. *Cephalalgia*. 2013;33(4):236-44.
32. Markiewicz M., Richard E., Marks N., Ludwicka-Bradley A. Impact of endothelial microparticles on coagulation, inflammation, and angiogenesis in age-related vascular diseases. *Journal of aging research*. 2013;2013:734509.
33. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
34. Napoli C., de Nigris F., Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *Journal of cellular biochemistry*. 2001;82(4):674-82.
35. Chan A.T., Manson J.E., Albert C.M., Chae C.U., Rexrode K.M., Curhan G.C., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87.
36. Sacco S., Pistoia F., Degan D., Carolei A. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146-64.
37. Velentgas P., Cole J.A., Mo J., Sikes C.R., Walker A.M. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44(7):642-51.
38. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., Stang P.E., Brown C.A., Folsom A.R., et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
39. Ahmed B., Bairey Merz C.N., McClure C., Johnson B.D., Reis S.E., Bittner V., et al. Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am J Med*. 2006;119(8):670-5.
40. Tzourio C., Benslamia L., Guillon B., Aidi S., Bertrand M., Berthet K., et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002;59(3):435-7.
41. Rist P.M., Diener H.C., Kurth T., Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(8):886-96.
42. Tzourio C., El Amrani M., Robert L., Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol*. 2000;47(5):648-51.
43. Dettle S., Markus H.S. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e459-66.
44. Pierangeli G., Giannini G., Sambati L., et al. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci* 2012;33(Suppl 1):S47-S50.
45. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R., Jin Z., Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):797-802.
46. Schwedt T.J., Demaerschalk B.M., Dodick D.W. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-40.
47. Schwedt T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke. *Neurol Clin*. 2009;27(2):513-23.
48. Lamy C., Giannesini C., Zuber M., Arquizan C., Meder J.F., Trystram D., et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002;33(3):706-11.
49. Arquizan C., Coste J., Touboul P.J., Mas J.L. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke*. 2001;32(7):1563-6.
50. Schwerzmann M., Wiher S., Nedeltchev K., Mattle H.P., Wahl A., Seiler C., et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004;62(8):1399-401.
51. Wilmshurst P.T., Nightingale S., Walsh K.P., Morrison W.L. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompressi-