

# Ocorrência de lesões vasculares encefálicas na ressonância nuclear magnética de pacientes migranosos

*Occurrence of vascular lesions in the magnetic resonance imaging of migrainous patients*

Mauro Eduardo Jurno<sup>1</sup>, Thamires Ribeiro de Paula<sup>2,\*</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A migrânea, enquadra-se no grupo das cefaleias primárias, normalmente acomete indivíduos nas faixas etárias mais produtivas, é mais prevalente no sexo feminino e apresenta provável etiologia multifatorial. Em termos neurológicos, pode ser explicada como uma desordem resultante de excitação cortical excessiva e de uma sensibilização aferente vascular-trigeminal. Além do complexo processo neurológico também é importante no risco de acidente vascular encefálico, logo seu impacto vai além da crise de dor. Estudos demonstraram que a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) se mostra um adequado exame para observar a presença de lesões vasculares. **Objetivos:** Verificar a presença de alterações vasculares encefálicas à luz da RNM em pacientes migranosos. **Métodos:** Estudo de corte transversal, baseado no levantamento dos prontuários dos pacientes que realizaram RNM o que equivale ao total de 225 pacientes na amostra estudada. Foram incluídos voluntários de ambos os sexos e com idades entre 18 e 66 anos, que concordaram em participar da pesquisa. Os laudos da RNM foram analisados após os critérios do diagnóstico de migrânea serem preenchidos para detecção de lesão vascular. **Resultados:** A prevalência de lesões vasculares em migranosos foi de 16,4% (IC95:11,6±21,2%). A presença de aura, idade, sexo e grau de acometimento da cefaleia não foram fatores determinantes de alterações vasculares mais significantes. **Conclusões:** O presente estudo indica que a migrânea é uma importante causa de alterações vasculares encefálicas que podem ser demonstradas pela RNM visto que a prevalência das mesmas foi considerável na amostra analisada.

**Palavras-chave:** Migrânea, Cefaleia, Ressonância Nuclear Magnética.

## ABSTRACT

**Introduction:** Migraine, which is part of the primary headache group, usually affects individuals in the most productive age groups, is more prevalent in females and presents a probable multifactorial etiology. In neurological terms, it can be explained as a disorder resulting from excessive cortical excitation and afferent vascular-trigeminal sensitization. In addition to the complex neurological process is also important in the risk of stroke, so its impact goes beyond the pain crisis. Studies have shown that Magnetic Nuclear Resonance (MRI) is an adequate test to observe the presence of vascular lesions. **Objectives:** To verify the presence of encephalic vascular alterations in the light of MRI in migraine patients. **Methods:** Cross-sectional study, based on the medical records of patients who performed MRI, corresponding to a total of 225 patients corresponding to the sample studied. We included volunteers of both sexes and aged between 18 and 66 years, who agreed to participate in the research. The MRI reports were analyzed after the diagnostic criteria for migraine were filled for vascular lesion detection. **Results:** The prevalence of vascular lesions in migraine patients was 16.4% (95% CI: 11.6 ± 21.2%). The presence of aura, age, sex and degree of headache involvement were not determinant factors of more significant vascular alterations. **Conclusion:** The present study indicates that migraine is an important cause of encephalic vascular alterations that can be demonstrated by the MRI since the prevalence of these was considerable in the analyzed sample.

**Keywords:** Migraine, Headache, Magnetic Resonance Imaging.

1. Médico. Doutor em Neurologia pela Faculdade Federal Fluminense. Coordenador da Residência de Neurologia e Clínica Médica do Hospital Regional de Barbacena Dr. José Américo. Professor da Faculdade de Medicina de Barbacena. FHEMIG. Barbacena-MG.  
2. Acadêmica de medicina na Faculdade de Medicina de Barbacena. Barbacena-MG.

\* **Autor correspondente:** Fundação José Bonifácio Lafayette de Andrada- Faculdade de Medicina de Barbacena  
E-mail: thamiresdepaula@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

---

A migrânea, conhecida popularmente como enxaqueca, enquadra-se no grupo das cefaleias primárias, normalmente acomete indivíduos nas faixas etárias mais produtivas, é mais prevalente no sexo feminino e apresenta provável etiologia multifatorial.<sup>1</sup>

Em termos neurológicos, pode ser explicada como uma desordem resultante de excitação cortical excessiva e de uma sensibilização aferente vascular-trigeminal. Além do complexo processo neurológico, a migrânea também é importante no risco de acidente vascular encefálico (AVE), uma vez que vasoespasmos, lesão endotelial, agregação plaquetária, estados pró-trombóticos, depressão cortical disseminada, dissecação da carótida, variantes genéticas e os tradicionais fatores de risco vascular têm sido apontados como possíveis mecanismos envolvidos também na enxaqueca, logo seu impacto vai além da crise de dor de cabeça e inclui também o AVE, em especial em jovens e adultos saudáveis com história de migrânea com aura.<sup>2,3</sup>

As crises caracterizam-se por episódios de cefaleia, geralmente unilateral, pulsátil, com durações variáveis, podendo ser acompanhada de fonofobia, fotofobia, irritabilidade, náusea e vômito. Alguns casos estão associados a sintomas visuais e sensoriais, conhecidos como aura.<sup>4,5</sup>

Em estudos conduzidos por Moonen et al com pacientes migranosos, pesquisadores demonstraram através da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) lesões de substância branca, lesões isquêmicas na circulação posterior do cerebelo, mais depósitos de ferro e mais lesões pontinhas,<sup>6</sup> logo a RNM se mostra um adequado exame para observar a presença de lesões vasculares que é o foco do presente estudo.

A qualidade de vida do migranoso pode estar comprometida nos âmbitos social, emocional, no desempenho do trabalho, nos estudos e na formação acadêmica devido à sintomatologia do quadro.<sup>4</sup> A migrânea tem sido relatada como uma das vinte patologias que mais causam desabilidade na vida de seus portadores, sendo responsável por 1,4% de todas as causas de desconforto.<sup>7</sup>

O diagnóstico impreciso e a falta de importância dos profissionais da saúde pelo tema pode ser um fator aditivo para os pacientes demorarem a ter um diagnóstico preciso e, conseqüentemente abusarem de medicação abortiva.<sup>8</sup> Estima-se que apenas cerca de dois terços dos pacientes com enxaqueca têm o diagnóstico correto e recebem o tratamento adequado, assim reforçando o uso de ferramentas que melhorem o seu diagnóstico, como vem sendo utilizado por vários países ao redor do

mundo, a fim de permitir a identificação da doença e, conseqüentemente, ajustar as abordagens terapêuticas.<sup>9</sup>

Estudos recentes e muito importantes, demonstraram através de metodologias adequadas, que a migrânea é fator de risco para acidente vascular encefálico especialmente em pessoas jovens<sup>2,3,13</sup> e que, apesar dessa associação, as alterações vasculares funcionais e estruturais em enxaqueca raramente são abordadas.<sup>13</sup> Como consequência desse fato, provavelmente há um grupo de pessoas jovens com sequelas ou incapacitadas devido a um AVE por causa da não-associação inicial entre a migrânea e o risco do acidente.

Diante do impacto negativo que a migrânea exerce na sociedade, tanto pelos custos gerados ao sistema de saúde, como pelos prejuízos na vida dos indivíduos afetados, além do comprovado risco de acidente vascular encefálico, os estudos relacionados à migrânea, e em especial os estudos que investigam a migrânea à luz dos exames de imagem como a Ressonância Nuclear Magnética, são imprescindíveis para o aprimoramento do entendimento da doença e adequado tratamento.

O objetivo desse estudo foi verificar a prevalência de alterações vasculares encefálicas à luz da RNM em pacientes migranosos. Será analisado ainda se essas são influenciadas significativamente por fatores como presença ou não de aura, idade, sexo e grau de incapacidade funcional gerado pela crise álgica.

## METODOLOGIA

---

Esta pesquisa foi um estudo de corte transversal sobre a presença de alterações vasculares encefálicas na RNM em pacientes migranosos.

O estudo baseou-se, inicialmente, no levantamento dos prontuários dos pacientes que realizaram RNM no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018. Foram incluídos no estudo a totalidade dos indivíduos migranosos que procuraram o serviço entre janeiro de dois mil e dezesseis e janeiro de dois mil e dezoito, o que equivale a um total de 225 pacientes, os quais corresponderão a amostra estudada. A presente pesquisa foi aprovada pela comissão de ética em pesquisa da FHEMIG sob o número de parecer 1.291.105 no ano de 2015.

Participaram da pesquisa exclusivamente os pacientes adultos com queixa de cefaleia, identificados pelas seguintes palavras-chave no pedido do exame: “cefaleia”, “dor de cabeça”, “migrânea” ou “enxaqueca”. Tendo a relação de todos os pacientes, os mesmos foram contatados via telefone e, questionados quanto à concordância em participar da pesquisa. Foram incluídos voluntários de ambos os sexos e com idades entre 18 e 66 anos.

Foram critérios de exclusão a idade inferior a 18 anos e superior a 66 anos, não concordância com a participação do estudo, achados na RNM sugestivos de lesões expansivas, AVE extensos e Hipertensão Intracraniana.

Aqueles que concordarem serão à princípio, submetidos a um questionário quanto aos dados sociodemográficos (idade e gênero). Posteriormente serão submetidos ao questionário do Migrânea-ID.

O Migraine-ID, foi desenvolvido em 2003 para identificar a migrânea em pacientes ambulatoriais de atenção primária e foi indicado para ser um instrumento de rastreamento confiável. Dentre as principais vantagens estão o de ser muito breve (apenas 3 questões tipo “sim” ou “não”) e ter sido concebido para autoavaliação. A versão já validada para o Português do Migraine-ID é de fácil aplicação, rápida e bem aceita pelos pacientes, sendo uma ferramenta válida de triagem para a migrânea.<sup>14</sup>

O Migrânea-ID mostrou uma alta sensibilidade (0,94) e também boa especificidade (0,83) e, um valor preditivo positivo de 0,99 quando utilizado para o diagnóstico de migrânea em uma unidade de emergência.<sup>15</sup>

Para aqueles pacientes com Migrânea-ID positivo será feito questionamento das características da migrânea, baseado nos critérios diagnósticos estabelecidos pela International Classification of Headache Disorders (ICHD-III-Beta), 3rd edition.<sup>14</sup> Os pacientes que obtiverem o Migraine-ID positivo responderão em seguida o Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) o qual é um questionário preenchido pelo próprio paciente, com duração de aproximadamente dois minutos, que tem como objetivo medir o impacto da dor de cabeça na vida do indivíduo.

O HIT-6 contém seis questões as quais abrangem os aspectos de funcionamento mais impactantes da dor de cabeça: a frequência da dor forte, a frequência das limitações de atividades habituais, a necessidade de descanso durante a dor, a frequência de cansaço para trabalhar ou realizar as atividades habituais devido à dor, a irritabilidade e a limitação da concentração. Todas as perguntas devem ser respondidas para que a pontuação seja dada; as pontuações são calculadas através da atribuição do valor 6 para a resposta “nunca”, 8 para “raramente”, 10 para “às vezes”, 11 para “com muita frequência” e, por fim, 13 para “sempre”. Os escores iguais ou maiores que 60 refletem um impacto severo sobre a capacidade de uma pessoa ser funcional na vida cotidiana devido à dor de cabeça, os valores entre 56 e 59 refletem um impacto moderado, os entre 50 e 55 mostram impacto leve e os escores menores que 49 refletem pouco ou nenhum impacto sobre a vida de um indivíduo.<sup>16,17</sup>

Para os pacientes participantes será revisto o laudo da RNM, pelo radiologista participante da pesquisa, no intuito de avaliar a presença ou não de imagens que sugiram alterações vasculares encefálicas.

## Análise estatística

Os dados coletados nos testes e os dados sociodemográficos dos pacientes foram transcritos para planilhas digitais e processados em software estatístico STATA V. 9. 2. Foram produzidas **tabela** de frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas. A existência de relação entre as variáveis foi definida por meio de teste Qui Quadrado ou exato de Fisher, nas variáveis qualitativas.

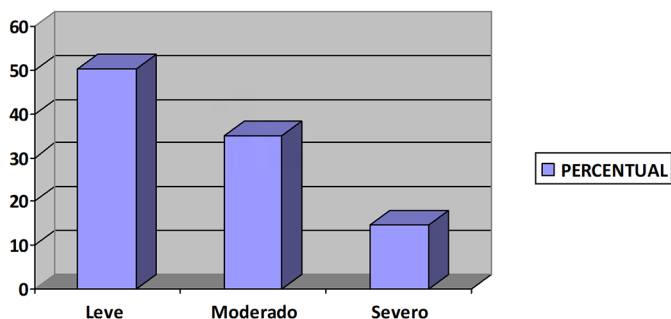
As médias calculadas foram comparadas por meio de teste T, teste U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis e/ou análise de variância conforme indicação.

## RESULTADOS

O propósito do presente estudo foi verificar a prevalência de alterações vasculares encefálicas à luz da RNM em pacientes com migrânea, correlacionando-as ainda com a idade, sexo, presença ou não de aura e com o grau de incapacidade funcional gerado pela crise algica. Foram levantados os prontuários de exame de RNM de 225 pacientes com diagnóstico de migrânea cidade de Barbacena, interior de Minas Gerais. A média de idade dos voluntários foi de 35 anos variando entre 18 e 64 anos, a fim de facilitar a análise dessa variável dicotomizou-se em um grupo com os pacientes de 18 a 39 anos com o maior percentual da amostra o que representa 65,8% e outro grupo com pacientes entre 40 e 66 anos com 34,2% dos migranosos. Houve predomínio do sexo feminino na amostra estudada com 172 indivíduos do sexo feminino correspondendo a 76,5% do total. A presença de aura foi encontrada em 84 pacientes o que equivale a 37,3% dos migranosos do estudo. A prevalência de alterações vasculares nos exames de RNM analisados foi de 16,4% (IC95:11,6±21,2%) o que corresponde a um número de 37 exames.

O gráfico 1 ilustra o grau do impacto da dor avaliado no presente estudo por meio do HIT-6 em que suas respostas são agrupadas em nível: severo, moderado, leve ou inexistente. Sendo que 50,2% dos pacientes afirmaram um acometimento leve da cefaleia, representando a maioria dos voluntários analisados. Nenhum dos pacientes entrevistados preencheu os critérios para que houvesse acometimento inexistente.

**GRÁFICO 1.** Representação da prevalência do grau de acometimento da dor nos pacientes migranosos avaliados a partir do teste HIT-6.



Foi feita uma subdivisão na tentativa de avaliar o impacto das demais variáveis coletadas na alteração do exame escolhido, dividiu-se os migranosos com RNM alterada daqueles que não foram encontradas quaisquer alterações vasculares no exame realizado.

Na tabela 1 foram representados os dados sociodemográficos e clínicos da amostra dos migranosos subdivididos entre aqueles com RNM alterada e RNM sem alterações, não foi observado relevância significativa em nenhuma das comparações feitas.

## DISCUSSÃO

A relação entre migrânea e AVEI é sustentada por inúmeros estudos que tem demonstrado esse fenômeno vascular com uma prevalência duas vezes mais elevada em pacientes migranosos, especialmente quando a aura está associada.<sup>18,19,20</sup>

Desse modo, vários pesquisadores têm buscado respostas sobre a fisiopatogenia da migrânea e na identificação de lesões precoces afim de evitar um desdobramento ainda mais grave: o AVEI.

O presente estudo investigou a incidência da presença de alterações vasculares encefálica sob a perspectiva do método de imagem RNM em pacientes migranoso e a influência proporcionada por fatores como presença ou não de aura, idade, sexo e grau de incapacidade funcional gerado pela crise álgica.

Quanto a avaliação do fator idade a mesma não demonstrou diferença significativa com os dois grupos sendo um deles de 18 a 39 anos e o outro compreendendo as idades de 39 a 66 anos. Em 2006 Bernasconi et al, demonstrou que as modificações eram mais relevantes nas RNM de migranosos com idade mais avançada assim como quando a migrânea estava associada com aura,<sup>21</sup> o mesmo estudo analisou uma amostra consideravelmente pequena com 16 voluntários, assim o resultado pode não ser passível de generalização. Em contrapartida, um estudo realizado em 2004 por Lipton, Pan<sup>22</sup> teve resultado equivalente ao demonstrado no presente estudo com idade, presença de aura e sexo não sendo fatores associados a uma prevalência elevada de alterações vasculares em RNM de migranosos.

Sabe-se que o teste de impacto da cefaleia HIT-6 é um instrumento válido, confiável e preciso para medir o impacto da dor de cabeça.<sup>16</sup> Na pesquisa, os graus de acometimento da dor não puderam ser relacionados com uma presença superior de lesões vasculares nas neuroimagens elegidas. Não foram encontrados estudos na literatura que utilizaram o HIT-6 como parâmetro

**TABELA 1.** Comparação entre os dados sociodemográficos e clínicos do grupo migranosos com alterações na RNM e sem alterações na RNM.

Variáveis	RNM alterada	RNM sem alterações	Chi <sup>2</sup>	Valor de p
SEXO:			0,5287	0,467
Feminino	30(17,4%)	142(82,6%)		
Masculino	7(13,2%)	46(86,8%)		
IDADE:			0,2572	0,612
18-39 anos	23(19,5%)	125(84,5%)		
40-66 anos	14(18%)	63(82%)		
TIPOS:			0,4546	0,500
Migrânea com aura	12(14,2%)	72(85,7%)		
Migrânea sem aura	25(17,7%)	116(82,3%)		
HIT-6:			1,7330	0,420
Leve	15(13,3%)	98(86,7%)		
Moderado	16(20,2%)	63(79,8%)		
Severo	6(18,2%)	27(81,8%)		

Chi<sup>2</sup>: teste Qui-quadrado



de análise de alterações cerebrovasculares na RNM em migranosos, embora o fator frequência das crises foi vista e este é um dos critérios do HIT-6. Segundo Ferrari et al, a frequência das crises álgicas foi relacionado a alterações nas RNM, ele sugeriu que os achados poderiam ter surgido pelo impacto cumulativo dos episódios repetidos de isquemia cerebral regional durante um ataque de dor.<sup>23</sup>

É importante a reflexão sobre o elevado número de RNM de pacientes com queixas álgicas cervico-cefálicas com características de cefaleia primária que possuem diagnóstico predominantemente clínico, como apoiado pelas mais respeitadas sociedades em neurologia e radiologia.<sup>24,25</sup> Estas sugerem que os pacientes com migrânea associados com exame neurológico inalterado **não necessitam de RNM**, a neuroimagem deveria ser reservada para pacientes com cefaleia atípica, uma recente mudança no padrão de cefaleia, outros sintomas (como convulsões), ou sintomas ou sinais neurológicos focais. Sabe-se que, muitas vezes, a razão para o estudo por imagem é para a tranquilização do paciente migranoso.<sup>24</sup> É relevante considerar se o fato do elevado número de RNM feitos por pacientes migranosos seria devido a presença de características sugestivas de maior gravidade, mudança do padrão da dor ou sintomas alarmantes para cefaleia secundária despertando maior preocupação nos profissionais solicitantes dos exames. Tais fatores não foram analisados nesse estudo, visto que o mesmo se limitou a análise do prontuário e testes já padronizados para o diagnóstico de migrânea, essas informações poderiam sustentar a razão da solicitação do exame, a prevalência grande de migranosos com aura e até mesmo os resultados acerca da incapacidade gerada pela crise avaliados pelo HIT-6 correspondendo assim a uma limitação do estudo.

A análise dos prontuários das neuroimagens elegidas foram também um fator limitante já que muitas vezes eram pouco detalhistas sobre o motivo pelo qual estava sendo solicitado, a maioria não continha dados acerca do exame neurológico, condições agravantes ou dados da história familiar.

Alguns pontos fortes desse estudo merecem ser destacados. A associação entre RNM e o HIT-6 é um deles já que não foi encontrado estudo semelhante até então. A seleção dos voluntários foi criteriosa, utilizou-se os dados contidos no prontuário de cada exame além de critérios diagnósticos padronizados e os exames de RNM de crânio passaram por supervisão de neurologista especializado em neurorradiologia não analisando apenas o laudo prévio contido no resultado do exame.

Evidencia-se portanto, a necessidade de mais estudos para esclarecer o mecanismo do desenvolvimento para essas alterações vasculares encefálicas identificadas e os

potenciais significados clínicos que essa RNM representa. Dessa forma, a RNM poderia ou não ter importante papel no acompanhamento de pacientes migranosos, ou em subgrupos específicos desses doentes com alterações mais relevantes, o que teria um potencial para prevenção de possíveis agravamentos da doença. Contudo mesmo que ainda seja demonstrado o benefício da neuroimagem não altera o fato da RNM não ser um método adequado para o diagnóstico da migrânea.

## CONCLUSÃO

---

O presente estudo indica que a migrânea é uma importante causa de alterações vasculares encefálicas que podem ser demonstradas pela RNM visto que a prevalência das mesmas foi de 16,4% na amostra analisada. A idade, sexo, grau de acometimento da cefaleia e presença de aura não puderam ser sugeridos como preditores de maior prevalência de alterações identificadas pela neuroimagem. Embora, o significado clínico e funcional dessas lesões cerebrais na neuroimagem seja incerto esse estudo demonstra a importância de maiores esclarecimentos acerca da RNM e as alterações demonstradas em migranosos.

## REFERÊNCIAS

---

1. Goadsby JP. Pathophysiology of migraine. *Headache*. 2012 aug; 27(1):335-60.
2. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 mar; 15(3):1-15.
3. Eikermann-Haerter K. Spreading depolarization may link migraine and stroke. *Headache*. 2014 jul-aug; 54(7):1146-57.
4. Fortes RCS, Vicente JS, Lanzetta BP. O impacto da tontura na qualidade de vida de indivíduos com migrânea. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2010; 15(4):520-25.
5. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007 may; 13(3):118-25.
6. Meinders IHP, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JME, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012 nov; 308(18):1889-96.

7. Gil-Gouveia R, Martins I. Validation of the portuguese version of ID-Migraine. *Headache*. 2010; 50:396-402.
8. Joubert J. Migraine-diagnosis and treatment. *Aust Fam Phisician*. 2003 aug; 34(8):627-32.
9. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J. A self-administered screener for migraine in primary care – the ID migraine validation study. *Neurology*. 2003 aug; 61:375-82.
10. Bigal ME, Bigal JOM, Bordini CA, Speciali JG. Prevalence and costs of headache for the public health system in a town in the interior of the state of São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 sep; 59(3-A):504-11.
11. Bigal ME, Fernandes LC, Moraes FA, Bordini CA, Speciali JG. Prevalência e impacto da migrânea em funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2-B):431-6.
12. Bigal ME, Rapoport AM, Bordini CA, Tepper SJ, Sheftell FD, Speciali JG. Burden of migraine in Brazil: estimate of cost of migraine to the public health system and an analytical study of the cost-effectiveness of a stratified model of care. *Headache*. 2003 jul; 43(7):742-54.
13. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 mar; 19(2):92-103.
14. The International Classification of Headache Disorders. 2 ed. ICHD II Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia; 2004.
15. Mostardini C, D'Agostino VC, Dugoni DE, Cerbo R. A possible role of ID-Migraine™ in the emergency department: study of an emergency department out-patient population. *Cephalalgia*. 2009 dec; 29(12):1326-30.
16. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 dec; 12(8):963-74.
17. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol*. 2004 dec; 57(12):1271-8.
18. Barros AFF, Fábio SRC, Furkim AM. Correlação entre os achados clínicos da deglutição e os achados da tomografia computadorizada de crânio em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico na fase aguda da doença. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(4):1009-14.
19. Lee JC, Won MH. Neuroprotection of antioxidant enzymes against transient global cerebral ischemia in gerbils. *Anat Cell Biol*. 2014 sep; 47(3):149-56.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3):870-947.
21. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions; a3-T MRI study. *Stroke*. 2006 may; 37:1765-70.
22. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004 jan; 291:493-4.
23. Kruit MC, Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004 jan; 291:427-34.
24. Gupta VK. MR imaging in primary headaches. *Radiology*. 2006 feb; 238(2):754-5.
25. Ferrari MD. Migraine. *Lancet*. 1998 apr; 351(9108):1043-51.