

PREVALENCE OF HEADACHE IN PATIENTS WITH SPORADIC CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

POJAVA GLAVOBOLJA KOD SPORADIČNE BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA

Aleksandar Stevanović¹, Aleksandra M. Pavlović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: ackolino@hotmail.com

Abstract

Introduction: Cerebral small vessel disease (CSVD), a common finding in patients with vascular risk factors, is associated with motor, cognitive and affective disorders. Magnetic resonance imaging (MRI) brain scans of patients with CSVD include lacunar infarcts and/or white matter hyperintensities (WMH) and microhemorrhages. Aside from rare familiar forms of CSVD, patients with headaches, especially migraineurs, have an increased risk to develop these lesions, although this relationship is rather complex and yet to be fully elucidated.

Aim: The aim of the study was to determine the frequency and type of headache in patients with CSVD.

Material and methods: This retrospective study included 115 patients with CSVD diagnosis admitted at the Clinic of Neurology, Clinical Center of Serbia in the period January 1st, 2015 - December 31st, 2017. Baseline demographic data, headache type and MRI findings (ischemic lacunar infarctions, WMH, and overall lesion severity) were obtained. Data were compared between CSVD patients with headache and headache-free CSVD cases, with the use of standard statistical methods.

Results: Among all patients included in this study, 44% had headaches. Lacunar infarcts were present in 86,1% and WMH in 46,1% cases. Correlation between headache symptoms and lacunar infarcts showed a trend towards statistical significance ($p = 0.072$) whereas headache-free patients more frequently had WMH, also approaching statistical significance ($p = 0.065$).

Conclusion: A large number of arteriolosclerotic CSVD patients complain of different types of headaches. Based on MRI findings, lacunar infarcts are related to headache symptoms, and WMHs are more frequently present in patients with a negative history of headache.

Keywords:

headache,
cerebral small vessel
disease,
lacunar infarction,
white matter
hyperintensities

Sažetak

Uvod: Bolest malih krvnih sudova (BMKS) mozga je čest nalaz kod pacijenata sa klasičnim vaskularnim faktorima rizika i povezana je sa motornim, kognitivnim i afektivnim poremećajima. Neuroradiološki, BMKS mozga se manifestuje lakunarnim infarktima i/ili hiperintenzitetima bele mase (HBM), a moguća je i pojava mikrokrvarenja. Pored retkih naslednih oblika BMKS mozga, pacijenti sa glavoboljom, posebno migrenskog tipa, nalaze se u povećanom riziku za nastanak ovih lezija, mada je povezanost kompleksna i nedovoljno razjašnjena.

Cilj: Cilj rada je identifikacija učestalosti i tipa glavobolja kod pacijenata sa sporadičnom BMKS mozga.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 115 pacijenata sa dijagnozom BMKS mozga, lečenih i ispitivanih hospitalno na Odeljenju za cerebrovaskularne bolesti i rezistentne glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, u periodu od 1. januara 2015. godine do 31. decembra 2017. godine. Analizirani su osnovni demografski podaci, tip glavobolje i nalaz na nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR) mozga (prisustvo lakunarnih ishemija, HBM i ukupna težina lezija) standardnim statističkim testovima.

Rezultati: Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju, 44% je patilo od glavobolje. Lakunarni infarkti su uočeni kod 86,1% pacijenata, a HBM kod 46,1% pacijenta. Povezanost glavobolje i prisustva lakunarnih ishemija je bila na nivou statističkog trenda ($p = 0,072$), dok su pacijenti bez glavobolje imali tendenciju češće pojave HBM u odnosu na one sa glavoboljom ($p = 0,065$).

Zaključak: Veliki broj pacijenata sa sporadičnom, arterioskleroznom BMKS mozga se ujedno žali na glavobolju. Na NMR snimcima mozga prisustvo lakunarnih infarkta je vezano sa glavobolju kao simptom, a postojanje HBM je češće kod pacijenata bez glavobolje u anamnezi.

Ključne reči:

glavobolja,
bolest malih krvnih
sudova mozga,
lakunarna ishemija,
hiperintenzivne
lezije bele mase

Uvod

Napredak neuroradioloških tehnika i uvođenje kompjuterizovane tomografije (CT) i nuklearne magnetne rezonance (NMR) u svakodnevnu kliničku praksu omogućili su vizuelizaciju malih, često klinički nemih, ishemijskih i/ili hemoragijskih promena u mozgu kod pacijenata *in vivo*. Poslednjih godina publikovani su brojni radovi o bolesti malih krvnih sudova (BMKS) mozga, koja nastaje usled arterioskleroze najmanjih cerebralnih arterija, a ispoljava se prisustvom lakunarnih ishemijskih infarkta, mikrohemoragija i hiperintenziteta bele mase (HBM) na snimcima mozga (1). Cerebralna BMKS je vodeći uzrok vaskularne demencije, a odgovorna je za oko petinu svih moždanih udara. Klinička slika u početku uključuje nespecifične simptome poput smetnji pri hodu, vaskularnog parkinsonizma, vaskularnog kognitivnog oštećenja, depresije itd. Postepenom progresijom bolesti može se razviti potpuna klinička slika vaskularne demencije sa pseudobulbarnom paralizom i potpunom zavisnošću pacijenta od okoline (2). Faktori rizika koji dovode do BKMS mozga uključuju tipične faktore rizika za druge cerebrovaskularne bolesti, na prvom mestu arterijsku hipertenziju, pušenje, dijabetes i dislipidemiju (slika 1).

Izvestan broj pacijenata sa BMKS ima i glavobolju kao deo kliničke slike. Glavobolja je najrasprostranjenije neurološko oboljenje, pri čemu je neophodno razlikovati primarne i sekundarne glavobolje (3). Intrigantna i kontroverzna je povezanost glavobolje migrenskog tipa i moždanog udara, kao i BMKS mozga (4). Patofiziološki

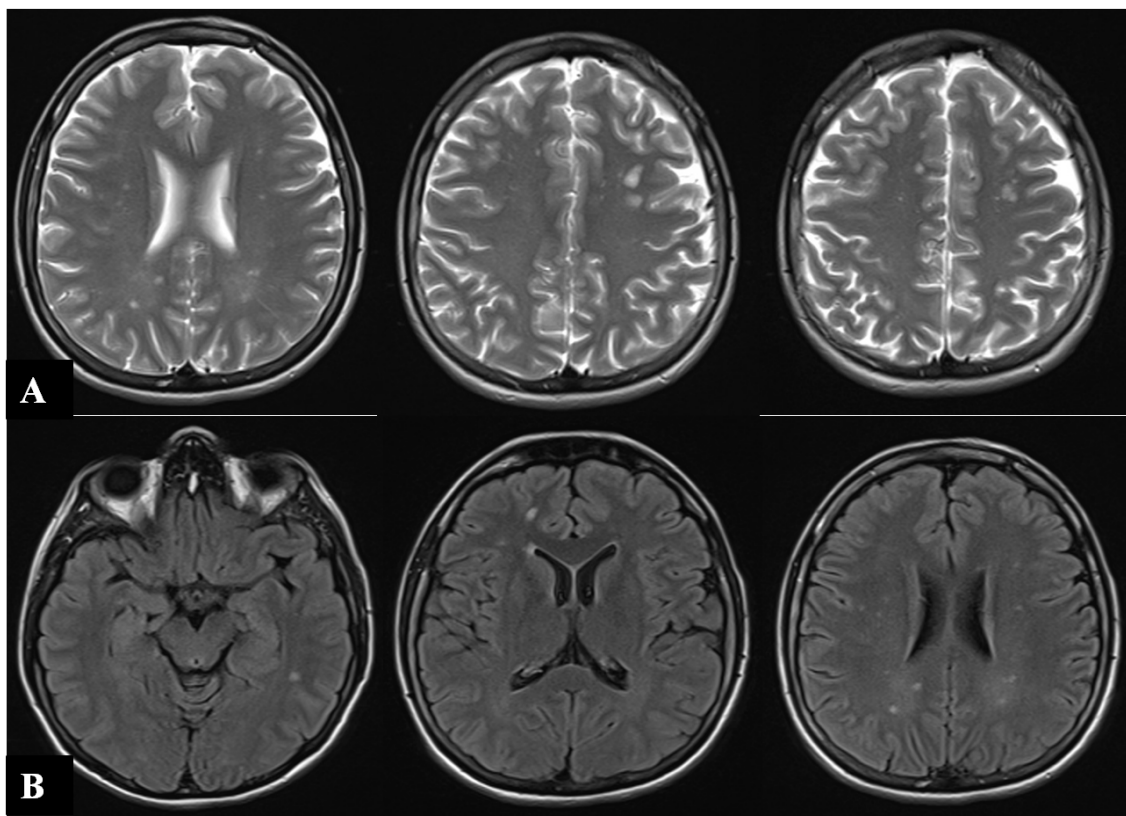
mehanizmi ove povezanosti nisu u potpunosti razjašnjeni, uključujući dokaze o serotonergičkoj, dopaminergičkoj i endotelnoj disfunkciji u dubokim supkortikalnim strukturama, afekciji neurovaskularne jedinice, ali i zajedničkim faktorima rizika koje bolesnici sa migrenom i moždanim udarom neretko dele (5,6). Povezanost migrene i moždanog udara je česta kod nekih retkih naslednih bolesti, kao što je cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa moždanim udarima i ishemijskom leukoencefalopatijom (engl. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* - CADASIL) ili familijarna hemiplegična migrena (FHM) (7).

Najozbiljnija, ali retka komplikacija migrene može biti migrenski moždani udar. Rizik od infarkta mozga je dvostruko veći kod pacijenata koji boluju od migrene sa aurom nego kod drugih vrsta glavobolja, a posebno su ugrožene žene koje puše i/ili uzimaju oralne kontraceptive (4). Više studija je pokazalo povećan rizik za BMKS mozga kod pacijenata sa glavoboljom, posebno migrenskog tipa, mada postoje i negativni rezultati (8,9).

Cilj ovog rada bilo je ispitivanje učestalosti pojave i tipa glavobolje u našoj kohorti pacijenata ispitivanih i hospitalno lečenih zbog BMKS mozga.

Materijal i metode

U studiju je uključeno 115 pacijenata, ispitivanih hospitalno na Odeljenju za cerebrovaskularne bolesti i rezistentne glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije zbog BMKS mozga, u periodu od 1. januara



Slika 1. A. NMR mozga, FLAIR sekvence. Žena, 48 godina, bez vaskularnih faktora rizika osim pušenja, dugogodišnja migrena bez aure; B. MRI mozga, T2w sekvence. Muškarac, 43 godine, pušenje i hipertenzija, hipertenzivna glavobolja

2015. godine do 31. decembra 2017. godine. Podaci o pacijentima su prikupljeni retrospektivnom analizom iz elektronske dokumentacije i istorija bolesti. Svim pacijentima je potvrđena BMKS mozga na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, nalaza na NMR mozga i rezultata dopunskih pregleda koji su podrazumevali laboratorijske analize krvi na vaskulitise, koagulopatije, infekcije centralnog nervnog sistema (CNS), a kod mlađih pacijenata je rađena lumbalna punkcija radi isključivanja dijagnoze demijelinizacione bolesti CNS. Klasifikacija glavobolja je napravljena prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (3): primarne (migrena, glavobolja tenzionog tipa, trigeminalne autonomne glavobolje i ostale primarne glavobolje); sekundarne glavobolje (glavobolja koja se pripisuje traumi ili povredi glave i/ili vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, upotrebi supstanci) i bolne kranijalne neuropatije. U analizu su uključeni sledeći parametri: pol, starost, prisustvo i tip glavobolje, vaskularni faktori rizika i težina lezija na NMR mozga. Nalazi NMR mozga su analizirani na prisustvo lakunarnih infarkta, prisustva i težine HBM velikog mozga upotrebom skora na „Age-Related White Matter Changes“ (ARWMC) skali (10). Ova skala uzima u obzir prisustvo hiperintenziteta periventrikularno i u beloju masi, a zatim ih rangira prema broju lakunarnih promena i dimenzijama HBM, pri čemu je opseg skale od 0 (bez promena) do 30 (maksimalan skor).

Ispitivana je učestalost prisustva i tipa glavobolje, kao i povezanost prisustva i tipa glavobolje sa promenama na NMR mozga (prisustvo lakunarnih infarkta, HBM i ARWMC skor). Na kraju, međusobno su ispitivane grupe bolesnika sa najčešćim tipovima glavobolja prema polu,

uzrastu i navedenim promenama na NMR mozga.

Statistička analiza rađena je u programu IBM SPSS 23 (IBM korporacija, Njujork, SAD). Obrada podataka je vršena deskriptivnim i analitičkim statističkim metodama. Korišćene deskriptivne metode su parametri centralne tendencije (srednja vrednost, medijana) i standardna devijacija. Ispitivanje odnosa između varijabli je vršeno χ^2 testom nezavisnosti parova i Pirsonovim (*Pearson*) testom korelacije za kontinuirane varijable. Nivo statističke značajnosti je postavljen na $p < 0,05$.

Rezultati

Demografski podaci

U studiju je uključeno 115 pacijenata sa BMKS, od kojih 55 (47,8%) muškog i 60 (52,2%) ženskog pola. Prosečna starost pacijenata uključenih u studiju je 62 ± 11 godina, raspona od 25 do 83 godine. Pacijenti su po starosnoj dobi podeljeni u dve grupe: pacijente mlađe od 65 godina, kojih je 72 (62,6%) i pacijente starije od 65 godina, kojih je 43 (37,4%) (**tabela 1**).

Glavobolje

Od uključenih pacijenata, 51 (44%) pacijentu je utvrđena dijagnoza nekog tipa glavobolje, dok 64 (55,7%) ne navodi glavobolju kao simptom. Kod pacijenata koji imaju glavobolju, 19 (37,2%) prijavljuje glavobolju tenzionog tipa, a po 12 (23,5%) ima dijagnozu glavobolje izazvane prekomernom upotrebom medikamenata (GPUM), dok su ostali tipovi glavobolja retko zastupljeni (**tabela 2**).

Dvoje pacijenata je imalo i migrensku i tenzionu glavobolju, pa su klasifikovani prema glavobolji koja je imala veću učestalost javljanja. Samo dva pacijenta su imala migrenu sa aurom, te ovaj parametar nije uključen u dalje statističke analize. Zbog malog broja pacijenata, u dalje analize su uključeni samo pacijenti sa najučestalijim glavoboljama, kao što su migrena, glavobolja tenzionog tipa i GPUM.

Nalazi na NMR mozga

Najveći broj pacijenata je imao lakunarne ishemije (86,1%), a potom HBM (46,1%). Srednja vrednost ARWMC skora prema ARWMC skali iznosila je 9,6 za celu studijsku grupu (tabela 3).

Pacijenti stariji od 65 godina češće su imali HBM u odnosu na mlađe ($p < 0,0001$), kao i više vrednosti ARWMC skora ($p = 0,004$). Pacijenti muškog pola su imali značajno češće HBM u odnosu na žene ($p = 0,013$). Nađena je i značajna povezanost između hipertenzije i ARWMC skora ($p = 0,018$), dok za ostale faktore rizika nije bilo statističke značajnosti.

Povezanost glavobolje i demografskih osobina

Nije dokazana statistički značajna razlika u uzrastu ($p = 0,201$) između podgrupa pacijenata sa najčešćim glavoboljama (migrena, glavobolja tenzionog tipa i GPUM) u odnosu na one bez glavobolja ($p = 0,142$). Postojala je tendencija da pacijenti sa migrenom budu mlađi ($55,4 \pm 9,4$ godina) u odnosu na preostale dve podgrupe (glavobolja tenzionog tipa $62,4 \pm 9,9$, odnosno GPUM $62,1 \pm 10,7$ godina). Nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na pol ($p = 0,323$) između podgrupa pacijenata sa najčešćim glavoboljama (migrena, glavobolja tenzionog tipa i GPUM) međusobno i u odnosu na grupu pacijenata bez glavobolja ($p = 0,840$). Nije bilo značajne povezanosti ni jednog faktora rizika sa tipom najčešćih glavobolja ($p > 0,100$ za sve).

Povezanost glavobolje i nalaza na nuklearnoj magnetnoj rezonanci mozga

Povezanost postojanja lakuna na NMR mozga i prisustva bilo kog od tri najčešća tipa glavobolje u odnosu na one bez glavobolja bila je na nivou statističkog trenda ($p = 0,072$), pri čemu su svi pacijenti (po 100%) sa migrenom i GPUM imali lakunarne infarkte na NRM mozga. Povezanost postojanja HBM na NMR mozga i prisustva bilo kog tipa glavobolje bila je na nivou statističkog trenda ($p = 0,065$), pri čemu su HBM najčešće registrovani kod pacijenata bez glavobolje (59,4%), a najređe kod pacijenata sa migrenom (25%). Poređenje ARWMC skora između grupa pacijenata sa najčešćim glavoboljama (migrena, glavobolja tenzionog tipa i GPUM) nije pokazala statističku značajnost ($p = 0,503$), a srednje vrednosti skora se nisu razlikovale ni u odnosu na pacijente bez glavobolje ($p = 0,375$).

Tabela 1. Kliničko-demografski podaci pacijenata uključenih u studiju, N = 115

		N	%
Pol	muški	55	47,8
	ženski	60	52,2
Starosna dob	> 65 godina	72	62,6
	≤ 65 godina	43	37,4
Hipertenzija	da	100	86,9
	ne	15	13,1
Dijabetes	da	35	30,4
	ne	80	69,6
Dislipidemija	da	44	38,2
	ne	71	61,8
Pušenje	da	50	43,5
	ne	65	56,5

Tabela 2. Distribucija glavobolja u grupi ispitanika sa BKMS mozga

	N	%
Primarne glavobolje		
Migrena	12	23,5
Glavobolja tenzionog tipa	19	37,2
Trigeminalne autonomne glavobolje	1	1,9
Ostale primarne glavobolje	0	0
Sekundarne glavobolje		
Usled traume glave i/ili vrata	0	0
Usled kranijalnih ili cervikalnih vaskularnih poremećaja	1	1,9
Usled nevaskularnih intrakranijalnih poremećaja	0	0
Usled prekomerne upotrebe medikamenata	12	23,5
Usled infekcije	0	0
Usled poremećaja homeostaze (hipertenzivna)	3	5,8
Usled poremećaja struktura kranijuma, lica i vrata	0	0
Usled psihijatrijskog poremećaja	1	1,9
Drugo		
Bolne kranijalne neuropatije	2	3,9

Tabela 3. Težina lezija na NMR snimcima mozga (HBM – hiperintenziteti bele mase, ARWMC – Age Related White Matter Changes)

	Broj bolesnika ili vrednost parametra
Lakunarni infarkti, n (%)	99 (86,1)
HBM, n (%)	53 (46,1)
ARWMC skor, $x \pm SD$ (medijana)	$9,6 \pm 5,7$ (8,5)

Diskusija

Rezultati naše pilot studije ukazuju da gotovo polovina pacijenata sa BMKS mozga pati i od glavobolje, pri čemu je najčešći tip bila glavobolja tenzionog tipa, a zatim migrena i glavobolja usled prekomerne upotrebe analgetika. Primećena je povezanost između postojanja glavobolje i lakunarnih infarkta na NMR mozga na nivou statističkog trenda, dok je postojanje HBM bilo karakteristika pacijenata sa BMKS mozga bez glavobolje pre nego onih sa glavoboljom, takođe na nivou statističkog trenda.

U literaturi preovlađuju radovi o povezanosti moždanog udara, HBM i glavobolje migrenskog tipa (8,9,11,12). Skorašnja metaanaliza je procenila da je rizik za pojavu HBM 1,68 (OR, 95% CI 1,07-2,65) kod pacijenata sa migrenom, ali samo ukoliko se radi o migreni sa austom (13). Ova povezanost nije bila zavisna od klasičnih vaskularnih faktora rizika (13). Podaci iz literature ukazuju da su klinički neme moždane ishemije češće kod osoba sa migrenom u odnosu na ispitanike bez migrene i da se češće detektuju u posteriornoj cirkulaciji, mada su ove tvrdnje i osporavane (8,12). Rizik za HBM ili supkliničke infarkte mozga raste i sa povećanom učestalošću napada glavobolje (8,11). Kod mlađih pacijenata bez vaskularnih faktora rizika postojanje patentnog foramena ovale sa desno-levim šantom jedan je od mogućih patofizioloških mehanizama koji povezuje ova dva oboljenja, ali sa kontroverznim rezultatima kada se radi o mogućim terapijskim pristupima (7). Zanimljivo je da, iako studije sa longitudinalnim praćenjem HBM kod osoba sa migrenom svedoče o progresivnom povećanju volumena ishemijskih promena, ovo nije potvrđeno u velikim populacionim prospektivnim studijama (14,15).

Potencijalna povezanost GPUM i strukturnih cerebralnih promena je veoma atraktivna tema jer bi mogla doprineti razumevanju etiopatogeneze ovog tipa sekundarne glavobolje. Nedavno objavljena longitudinalna studija na relativno malom broju ispitanika i u toku kratkog vremenskog perioda nije pokazala strukturne promene bele ili sive mase, kao ni efekat lečenja, tj. obustave analgetika koji su se zloupotrebljavali (16). Zbog malog broja pacijenata, u našoj studiji nije posebno analiziran tip primarne glavobolje koji je napravio prelaz u GPUM, mada bi to mogao biti važan podatak.

Naš rad je ispitivao pojavu glavobolje u BMKS mozga u studiji preseka, te dizajn studije nije omogućio da se donese zaključak o vremenskoj ili uzročnoj povezanosti ova dva fenomena. Mali broj ispitanika nije dozvolio ni validnu analizu podele migrenske glavobolje na migrenu sa i bez aure. Važna je i činjenica da se radi o hospitalno ispitivanoj i lečenoj grupi bolesnika sa BMKS, te da se naši rezultati ne mogu generalizovati na sve bolesnike sa BMKS i glavoboljom, a pogotovo ne na one u ranim fazama BMKS. Potencijalnu povezanost glavobolje i BMKS mozga ne treba ograničiti samo na migrenu, budući da je pokazano da izraženije HBM imaju i pacijenti sa intenzivnom glavoboljom bilo kog drugog tipa (20).

U ovoj studiji nije razmatrano dejstvo pojedinih

lekova primenjenih u lečenju akutnog ataka bola ili lekova koji se koriste u profilaktičke svrhe na nastanak moždanih lezija, pa se njihov uticaj ne može ni isključiti. Na primer, nesteroidni antiinflamatorni lekovi koji se široko koriste u lečenju bola, pa i glavobolje, povezani su sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularne bolesti, mada su rezultati kontroverzni (17,18). Upotreba lekova iz familije triptana i ergotamina u lečenju migrenske glavobolje dovedena je u vezu sa povećanim rizikom za ishemijski cerebrovaskularni događaj, pogotovo po tipu BMKS (19).

Ovom studijom smo potvrdili da BMKS mozga pogađa, pre svega, stariju populaciju. Stariji pacijenti imaju statistički značajno više vrednosti ARWMC skora od mlađih pacijenata, što se poklapa sa kliničkom slikom bolesti koja progredira s vremenom. Dalje, muškarci imaju viši ARWMC skor od žena, što se može objasniti češćim prisustvom faktora rizika kod muškaraca poput pušenja i alkohola, mada su mogući i drugi razlozi koji nisu analizirani u našoj studiji (komplijansa za lekove u primarnoj prevenciji moždanog udara, nasledni faktori, stepen javljanja u terciarnu ustanovu u odnosu na pol). Osim toga, za upoređivanje karakteristika NMR mozga između različitih tipova glavobolja potreban je veći broj ispitanika.

Rezultati naše studije ukazuju da je moguća dalja stratifikacija pacijenata sa sporadičnom BMKS mozga u subpopulacije na osnovu neuroradiološkog nalaza i postojanja glavobolje kao simptoma, što je intrigantan nalaz. Ova studija je deo prospektivnog istraživanja u kojem će pacijenti sa BMKS mozga i glavoboljom biti praćeni klinički, a promene na mozgu analizirane sukcesivnim NMR snimcima, u cilju detektovanja faktora progresije BMKS mozga kod mlađih pacijenata i pacijenata sa glavoboljom. Broj pacijenata uključenih u analizu je mali, ali se radi o dobro definisanoj grupi ispitanika koja je podvrgnuta detaljnom etiološkom ispitivanju i analizi funkcionalnog i kognitivnog statusa, što nije bio predmet našeg istraživanja. Osnovno ograničenje ove studije jeste nedostatak kontrolne grupe pacijenata sa glavoboljom bez BMKS mozga, bez koje je nemoguće doneti zaključak o učestalosti glavobolja u BMKS populaciji, ulozi glavobolje kao faktora rizika za BMKS, kao ni o temporalnoj povezanosti različitih tipova glavobolja i BMKS. Osim toga, u našem radu nisu analizirani faktori od potencijalnog uticaja na nastanak BMKS mozga kod osoba sa glavoboljom, kao što je upotreba lekova tipa selektivnih COX-2 inhibitora potencijalno povezanih sa povećanim kardiovaskularnim rizikom ili lekova u prevenciji moždanog udara (antitrombozni lekovi) (18). Rezultati pilot studije daju osnovu za dizajn prospektivnog istraživanja koje bi uključilo veći broj pacijenata, postojanje kontrolne grupe pacijenata sa glavoboljom, a bez BMKS, uz analizu dodatnih varijabli od značaja (učestalost glavobolje, upotreba analgetika i drugo).

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je postojanje glavobolje uopšte, kao i nekih posebnih tipova primarnih i sekundarnih glavobolja, povezano sa specifičnim

neuroradiološkim fenotipom kod pacijenata sa sporadičnom BMKS mozga. Nalazi ove pilot studije sugerišu da je moguće izdvojiti dodatne subpopulacije pacijenata sa BMKS mozga koje potencijalno mogu imati specifičan patofiziološki mehanizam lezije arterija, drugačiji klinički tok, te biti targetirane drugačijim terapijskim strategijama u odnosu na aktuelne preporuke.

Literatura

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 2010;9(7):689-701.
- Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral Small Vessel Disease: A Review of Clinical, Radiological, and Histopathological Phenotypes. *International Journal of Stroke* 2012;7(1):36-46.
- Ettlin DA. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
- Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. *Stroke and Vascular Neurology* 2017;2(3):160-7.
- Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, Filippi M. Evidence for Cortical Functional Changes in Patients with Migraine and White Matter Abnormalities on Conventional and Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003;34(3):665-70.
- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: In search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015;35(2):165-81.
- Lee MJ, Lee C, Chung C. The Migraine-Stroke Connection. *Journal of Stroke* 2016;18(2):146-56.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010;30(2):129-36.
- Uggetti C, Squarza S, Longaretti F, Galli A, Di FP, Reganati PF, Frediani F. Migraine with aura and white matter lesions: An MRI study. *Neurological Sciences* 2017;38(S1):11-3.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Scheltens P. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32(6):1318-22.
- Trautinger A, Leél-Össy E, Kamson DO, Pótó L, Aradi M, Kövér F, Pfund Z. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: An investigation of 186 patients. *The Journal of Headache and Pain* 2011;12(1):97-103.
- Monteith T, Gardener H, Rundek T, Dong C, Yoshita M, Elkind MSV, Wright CB. Migraine, White Matter Hyperintensities, and Subclinical Brain Infarction in a Diverse Community. *Stroke* 2014;45(6):1830-2.
- Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;81(14):1260-8.
- Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JME, Ferrari MD. Structural Brain Changes in Migraine. *JAMA* 2012;308(18):1889-96.
- Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, Gottesman RF. Migraine and white matter hyperintensities: The ARIC MRI study. *Neurology* 2013;81(15):1308-13.
- Beckmann Y, Gökçe S, Zorlu N, Türe HS, Gelal F. Longitudinal assessment of gray matter volumes and white matter integrity in patients with medication-overuse headache. *The Neuroradiology Journal* 2018;31(2):150-6.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Ruschitzka F. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2016;375(26):2519-29.
- Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2016;42(1):27-38.
- Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, Poluzzi E. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: Systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015;35(2):118-31.
- Kurth T, Mohamed S, Maillard P et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population-based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*. 2011;342:c7357.