

Forame ovale pervio ed emicrania: relazione causale o casuale?

Manrico Balbi, Marco Canepa, Martino Cheli, Claudio Brunelli

Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova

Key words:

Interventional cardiology;
Migraine;
Patent foramen ovale.

The occlusion of a patent foramen ovale (PFO) is one of the most promising and controversial issues of interventional cardiology, with an increasing number of procedures, indications and scientific publications. Although this procedure is considered relatively feasible and efficacious, complications may occur, and the balance between risks and benefits is not always favorable. Data on long-term safety and efficacy are also lacking.

From cryptogenic stroke in young patients, indications for occlusion have been extended to include patients with drug-refractory migraine. In this setting, the prevalence of PFO is higher than in the general population, suggesting a possible pathogenetic role. Pathophysiology of this condition and evidence to support occlusion of PFO are incomplete, but a trend towards improving has been reported in many retrospective studies. The only randomized study for migraine benefits in PFO occlusion (MIST) has failed to show a reduction in frequency and intensity of attacks. Selection criteria for patients who will most probably benefit from occlusion are needed.

The aim of this brief analysis is to focus the pathophysiological and diagnostic issues on migraine, evaluate their relation with PFO, and review studies to outline percutaneous closure indications.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 885-925)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Manrico Balbi

*Cattedra di Cardiologia
Dipartimento di
Medicina Interna
Università degli Studi
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova*

E-mail:

manricobalbi@libero.it

Introduzione

Per forame ovale pervio (FOP) si intende una potenziale comunicazione simile ad una fessura obliqua tra atrio destro e atrio sinistro, costituita dalla sovrapposizione del septum primum e del septum secundum, che in un certo numero di soggetti dopo la nascita non si accollano rimanendo separati. Funzionalmente il "tunnel" tra i due foglietti rimane chiuso, ma persiste, e può andare incontro ad apertura quando le pressioni della camera destra sono superiori a quelle della camera sinistra. A differenza del difetto interatriale (cardiopatologia congenita nella quale esiste una vera e propria mancanza di tessuto), il FOP non costituisce una cardiopatologia congenita¹ e consente esclusivamente uno shunt destro-sinistro. La prevalenza del FOP nella popolazione generale è stimata intorno al 25%, senza significative differenze tra sesso maschile e femminile. Uno studio storico su circa 1000 autopsie ha anche dimostrato che la prevalenza del FOP tende a ridursi con l'età (27% nella popolazione generale, 33% in soggetti con meno di 30 anni, 20% in soggetti con più di 80 anni) mentre le sue dimensioni aumentano all'aumentare dell'età². Seppur siano state generate diverse ipotesi al riguardo, come l'esistenza di una mortalità globale maggiore in soggetti con FOP³ oppure la possibilità di una chiusura spontanea tardiva del FOP⁴, uno studio più recente su circa 2300 autopsie non ha confermato tale

evidenza, rilevando una frequenza di FOP costantemente intorno al 17% ed indipendente dall'età (la percentuale risulta <25% perché dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti con un noto FOP o difetto interatriale prima dell'intervento cardiocirurgico)⁵.

L'ictus criptogenetico (definito come ictus senza una causa identificabile) rappresenta circa il 40% degli ictus ischemici^{6,7}. Da tempo il FOP è stato messo in relazione all'ictus criptogenetico, specialmente in pazienti giovani di età <40 anni⁸⁻¹⁰. L'embolismo paradossale attraverso il FOP è uno dei possibili meccanismi alla base di questi eventi. Il riscontro di un'aumentata prevalenza del FOP (fino al 50%) in pazienti con ictus criptogenetico, insieme a rari casi documentati di passaggio di un trombo attraverso il FOP¹¹, hanno motivato la raccomandazione alla sua chiusura in questi pazienti. Tuttavia, l'efficacia della chiusura mediante dispositivi impiantati per via percutanea nel prevenire successivi eventi ischemici deve essere ancora dimostrata in studi clinici randomizzati e tutte le principali società cardiologiche e neurologiche internazionali non raccomandano ancora questo tipo di intervento nella prevenzione secondaria e tanto meno primaria degli eventi ischemici cerebrali^{12,13}.

Nonostante ciò il numero di interventi di chiusura risulta in continua crescita nel mondo¹⁴, con una certa condivisione sull'opportunità di proporre l'occlusione percutanea quale alternativa alla terapia medica antiaggre-

gante o anticoagulante nei soggetti sotto i 50 anni di età, con uno o più eventi ischemici cerebrali ragionevolmente dovuti a embolismo paradossale. Recentemente l'occlusione del FOP è stata proposta anche in selezionati pazienti di età più avanzata, nei quali la storia clinica e le indagini strumentali siano in grado di documentare l'inizio precoce dei fenomeni di embolismo paradossale. Con il crescere del numero di pazienti trattati, è cresciuta anche l'attenzione sulla sicurezza del trattamento^{15,16} oltre che sulla sua efficacia. Un'esatta stima delle complicanze legate all'impianto del dispositivo risulta oggi impossibile per la grossa discrepanza tra i dati pubblicati (che riguardano all'incirca 10 000 pazienti) e quelli del mondo reale (con oltre 200 000 impianti in tutto il mondo). Il rischio di complicanze è inversamente proporzionale all'esperienza dell'operatore¹⁷ e, secondo le raccomandazioni americane, un operatore qualificato dovrebbe aver eseguito almeno 10 impianti con un supervisore ed eseguire un minimo di 10 interventi all'anno per mantenere un'adeguata competenza¹⁸.

Le complicanze possono essere acute (legate alla procedura di impianto) o tardive (legate al corretto posizionamento del dispositivo, alla sua completa endotelizzazione e all'interazione dispositivo-strutture cardiache) (Tabella 1)¹⁹⁻²⁵. Soprattutto la lista delle complicanze tardive va arricchendosi di nuove segnalazioni dovute al prolungarsi del follow-up: anche per questo motivo, oltre ovviamente alla verifica dell'efficacia preventiva del trattamento, è a nostro avviso fondamentale che i Centri che praticano l'occlusione del FOP si dotino di precisi protocolli di follow-up dei propri pazienti.

Fermo restando che permane incertezza sulla necessità di occludere il FOP anche per l'indicazione più condivisa (prevenzione secondaria dell'embolismo paradossale) ed in attesa dei risultati degli studi clinici randomizzati (Tabella 2), questa rassegna intende focalizzare l'attenzione sull'ipotesi dell'esistenza di una stretta correlazione tra FOP ed emicrania e dell'eventuale appropriatezza della chiusura del FOP in pazienti affetti da questa patologia.

Tabella 1. Complicanze connesse alla chiusura transcateretere del forame ovale pervio.

Complicanze acute (legate alla procedura)	Complicanze tardive (legate al dispositivo)
Accesso vascolare	Tamponamento cardiaco tardivo ¹⁹
Trasfusioni	Trombosi su dispositivo ²⁰
Chirurgia urgente	Fratture del dispositivo ²¹
Tamponamento cardiaco acuto	Embolizzazione del dispositivo ²²
Embolismo polmonare	Erosione ²³
Morte	Insufficienza aortica ²⁴
	Fibrillazione atriale ²⁵

Tabella 2. Studi clinici randomizzati di chiusura del forame ovale pervio in prevenzione secondaria dell'embolismo.

Studio clinico (dispositivo)	Anno di inizio	Stato arruolamento	Pazienti arruolati/pazienti previsti	Pubblicazione risultati (previsione)
PC Trial (Amplatzer)	2000	Stop	425/450	2011
CLOSURE 1 (Starflex)	2003	Stop	650/800	2011
RESPECT (Amplatzer)	2003	In corso	576/900	2013
CLOSE (libero)	2007	In corso	213/900	2014
REDUCE (Helex)	2008	In corso	?/664	2016

Emicrania

Si tratta della causa più comune di cefalea ricorrente, interessa soggetti con un'età media di 40 anni e si manifesta principalmente nel sesso femminile. La malattia risulta infatti 3 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini, con una prevalenza di circa il 6% nella popolazione maschile e di circa il 15-18% in quella femminile²⁶⁻²⁸.

Un significativo numero di studi retrospettivi di chiusura del FOP in pazienti con ictus criptogenetico, per lo più di piccole dimensioni e non in cieco, ha suggerito un possibile beneficio dell'intervento di chiusura sulla frequenza e severità degli attacchi emicranici²⁹.

Diagnosi

La diagnosi di emicrania è al momento affidata ai criteri diagnostici contenuti nella classificazione della International Headache Society (IHS)³⁰. Nella versione più aggiornata di questa classificazione, si definiscono 6 categorie maggiori di emicrania, nelle quali sono comprese l'emicrania senza aura, l'emicrania con aura e l'emicrania probabile (quando manca una delle caratteristiche diagnostiche necessarie). L'importanza di una definizione corretta dell'emicrania determina una significativa variazione di oltre il 70% nella stima di prevalenza della patologia³¹. Nell'ambito del dibattito che propone di esplorare l'efficacia terapeutica dell'impianto di una protesi intracardiaca in pazienti affetti da questo tipo di patologia, è superfluo sottolineare la necessità di una diagnosi specialistica dell'emicrania, che preveda l'utilizzo scrupoloso dei criteri definiti dall'IHS.

Fisiopatologia

Non esiste ancora un chiaro meccanismo fisiopatologico che spieghi la possibile relazione tra emicrania e FOP. Numerose evidenze suggeriscono come substrato fondamentale dell'emicrania la cosiddetta *cortical spreading depression* (traducibile come "depolarizzazione corticale diffusa")³². È stato suggerito che il FOP (come anche le fistole arterovenose polmonari) possa essere responsabile dell'emicrania, consentendo a sostanze vasoattive (serotonina, chinine e ossido nitrico) e/o microemboli (dovuti ad attivazione piastrinica mediata dalla stessa serotonina) di bypassare il filtro polmonare, raggiungere la circolazione cerebrale e scatenare così l'attacco emicranico (specialmente quello con aura)³³. Ammesso che lo shunt possa essere responsabile dell'attacco emicranico in taluni pazienti, non può certamente costituire la causa eziopatogenetica fondamentale dell'emicrania; infatti non tutti gli emicranici hanno uno shunt, come non tutti coloro che hanno uno shunt soffrono di emicrania. Poiché sia l'emicrania che il

FOP sono patologie comuni nella popolazione generale, la loro associazione potrebbe essere più casuale che causale; allo stato attuale i dati in merito provenienti da studi clinici epidemiologici sono insufficienti.

Epidemiologia e correlazioni con il forame ovale pervio

Numerosi studi di piccole dimensioni, talora non controllati, hanno evidenziato che nei pazienti con emicrania la prevalenza di FOP è 2-3 volte superiore rispetto ai controlli³⁴. Questi studi hanno tuttavia diverse limitazioni, tra le quali emerge il fatto che solamente 4 studi su 10 prevedevano una popolazione di controllo, nella maggior parte dei casi costituita da controlli storici. Due recenti studi caso-controllo su ampie popolazioni hanno ulteriormente messo in dubbio l'evidenza di un'associazione tra FOP ed emicrania. Dati ottenuti dallo studio NOMAS (Northern Manhattan Study) su una popolazione multietnica di 1101 pazienti (età media 70 anni, sesso femminile 58%) hanno dimostrato che la prevalenza di FOP non risulta significativamente differente in soggetti con emicrania (con e senza aura) rispetto a soggetti senza emicrania (FOP+emicrania 26/178, 14.6%; FOP senza emicrania 138/923, 15.0%; $p = 0.9$)³⁵. Più recentemente Garg et al.³⁶ hanno paragonato la prevalenza di FOP in 144 pazienti con una diagnosi di emicrania eseguita da uno specialista neurologo con quella di altrettanti soggetti di controllo abbinati per età e sesso (età media 42 anni, sesso femminile 83%). La diagnosi di FOP è stata effettuata con ecocardiografia transtoracica con eco-contrasto associato a Doppler transcranico da ecocardiografisti all'oscuro della storia clinica del paziente. Gli autori non hanno dimostrato un'associazione significativa tra emicrania (con e senza aura) e presenza di FOP (FOP+emicrania 38/144, 26.4%; FOP senza emicrania 37/144, 25.7%; $p = 0.90$).

Nei pazienti con FOP la prevalenza dell'emicrania è stimata 2-5 volte superiore rispetto a quella riscontrata nei pazienti senza FOP³⁴. Tuttavia questo tipo di informazione deriva per lo più da studi retrospettivi che hanno valutato la prevalenza di emicrania dopo chiusura del FOP in prevenzione secondaria di eventi ischemici cerebrali, e solo raramente dallo studio di popolazioni non selezionate con noto FOP e presenza di sintomi compatibili con emicrania. Di nuovo, i dati disponibili sembrano identificare un'associazione più casuale che causale. In conclusione, attualmente non sono disponibili sufficienti evidenze epidemiologiche per sostenere un'associazione causale tra FOP ed emicrania.

Studi clinici di chiusura del forame ovale pervio in pazienti con emicrania

In studi per lo più retrospettivi, monocentrici ed in pazienti con sospetta embolia paradossa, la chiusura transcaterete del FOP ha determinato una risoluzione dell'emicrania nel 46% dei casi e un miglioramento della sintomatologia nell'83% dei casi²⁹. Vista tuttavia la brevità dei follow-up (nel range di 3-12 mesi) e la somministrazione di terapia antiaggregante per circa 6 mesi dopo l'occlusione (che ha mostrato da sola notevoli benefici nel trattamento dell'emicrania), l'efficacia della sola chiusura del FOP sull'emicrania resta difficile da definire.

Ad oggi l'unico studio randomizzato, prospettico e multicentrico pubblicato è lo studio MIST (Migraine Inter-

vention with Starflex Technology), nel quale 147 pazienti con storia di emicrania severa e senza altra indicazione alla chiusura del FOP (età media 40 anni, 80% di sesso femminile) sono stati randomizzati al trattamento di chiusura percutanea o ad una procedura fittizia (anestesia generale). Tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina e clopidogrel. A 6 mesi di follow-up non è stata evidenziata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario (cessazione dell'emicrania) e secondario (frequenza o intensità dell'emicrania)³⁷. Recentemente Rigatelli et al.³⁸ hanno arruolato in uno studio prospettico non randomizzato "quasi" controllato (per stessa definizione degli autori) 86 pazienti con emicrania refrattaria alla terapia medica massimale e noto FOP con caratteristiche anatomiche e funzionali di alto rischio (tra cui la presenza di aneurisma del setto interatriale e di valvola di Eustachio, l'evidenza di shunt a riposo, il riscontro di effetto "tendina" al Doppler transcranico, la presenza di anomalie della coagulazione); 40 pazienti (età media 39 anni, 34 femmine) sono stati sottoposti a chiusura transcaterete del FOP, 46 pazienti che hanno rifiutato il trattamento sono stati utilizzati come gruppo di controllo e hanno proseguito la terapia medica in corso. Dopo un follow-up medio di circa 2 anni, solo i pazienti sottoposti a chiusura hanno riportato un miglioramento della sintomatologia emicranica al questionario MIDAS (Migraine Disability Assessment Score); in particolare quelli con aura (32/40, 80%) hanno riferito la scomparsa della sintomatologia.

Ad oggi, quindi, pazienti con emicrania con aura senza evidenza di pregressa embolia paradossa (come quelli inclusi nello studio MIST) rappresentano una popolazione per la quale la chiusura del FOP non garantisce alcun beneficio. L'intervento, attualmente *off-label*, potrebbe in futuro essere preso in considerazione in pazienti con caratteristiche cliniche e strumentali indicative di alto rischio e/o refrattarietà alla terapia medica. Tuttavia, sono necessari i risultati degli studi clinici controllati randomizzati attualmente in corso³⁹ per dimostrare un effettivo beneficio della chiusura transcaterete del FOP nei pazienti con emicrania. Indispensabili sono inoltre dati provenienti da follow-up a lungo termine.

Riassunto

La chiusura del forame ovale pervio (FOP) costituisce attualmente uno degli ambiti più promettenti e controversi della cardiologia interventistica, con interventi, indicazioni e letteratura scientifica in crescita vertiginosa. Sebbene la procedura sia considerata relativamente sicura ed efficace, non è scevra di complicanze, e il rapporto costi-benefici non sempre favorevole. Parziali sono inoltre i dati di follow-up sulla persistenza dei vantaggi e la sicurezza a distanza di tempo.

Dall'ictus criptogenetico giovanile, le iniziali applicazioni di questa procedura si sono estese sino a comprendere, tra gli altri, pazienti affetti da emicrania refrattaria alla terapia medica. La prevalenza di FOP nei pazienti con emicrania è superiore a quella della popolazione generale, dato che ne suggerirebbe un possibile ruolo causale. La fisiopatologia di questa patologia e le evidenze scientifiche a supporto dell'occlusione percutanea sono ancora lontane dall'essere esaustivamente ed univocamente delineate, ma una tendenza al miglioramento dei sintomi dopo chiusura è stata sottolineata più volte da studi retrospettivi. Tra gli studi clinici sull'emicrania l'unico randomizzato (MIST) non ha tuttavia di-

mostrato alcun beneficio derivante dalla chiusura del FOP sia sulla frequenza che sull'intensità degli episodi di emicrania. Fondamentale sarà la ricerca di criteri di selezione per i pazienti che più verosimilmente beneficeranno dell'intervento rispetto ad altri.

Scopo di questa breve rassegna è focalizzare gli aspetti fisiopatologici e diagnostici fondamentali dell'emicrania, definirne la relazione con il FOP, e rivalutare alla luce degli studi pubblicati, eventuali indicazioni alla chiusura percutanea.

Parole chiave: Cardiologia interventistica; Emicrania; Forame ovale pervio.

Bibliografia

- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008; 117: 1090-9.
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
- Meier B. Patent foramen ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 446-8.
- Harper RW, Haqqani HM. Spontaneous late closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1913-4.
- Hart SA, Krasuski RA. Incidence of asymptomatic patent foramen ovale according to age. *Ann Intern Med* 2009; 150: 431-2.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-90.
- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-50.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
- Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-2.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-5.
- Srivastava TN, Payment MF. Paradoxical embolism - thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1997; 337: 681.
- Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *Circulation* 2007; 116: 677-82.
- O'Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2009; 119: 2743-7.
- Opatowsky AR, Landzberg MJ, Kimmel SE, Webb GD. Trends in the use of percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect in adults, 1998-2004. *JAMA* 2008; 299: 521-2.
- Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302-9.
- Braun M, Gliach V, Boscheri A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J* 2004; 25: 424-30.
- Opatowsky AR, Landzberg MJ, Kimmel SE, Webb GD. Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect in adults: the impact of clinical variables and hospital procedure volume on in-hospital adverse events. *Am Heart J* 2009; 157: 867-74.
- King SB 3rd, Aversano T, Ballard WL, et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 update of the Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Update the 1998 Clinical Competence Statement on Recommendations for the Assessment and Maintenance of Proficiency in Coronary Interventional Procedures). *Circulation* 2007; 116: 98-124.
- Girdauskas E, Diab M, Secknus MA, Borger MA, Kuntze T. Late cardiac perforation after transcatheter closure of patent foramen ovale mimicking acute type aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1649-51.
- Nkomo VT, Theuma P, Maniu CV, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure device thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1057-61.
- Gori T, Schrader R, Genth-Zotz S. Thrombosis, fracture, and percutaneous removal of a patent foramen ovale closure device 1 month after successful deployment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 778-81.
- Truong QA, Gupta V, Bezerra HG, et al. Images in cardiovascular medicine. The traveling amplatzer: rare complication of percutaneous atrial septal occluder device embolism. *Circulation* 2008; 118: e93-e96.
- Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 496-502.
- Schoen SP, Boscheri A, Lange SA, et al. Incidence of aortic valve regurgitation and outcome after percutaneous closure of atrial septal defects and patent foramen ovale. *Heart* 2008; 94: 844-7.
- Burow A, Schwerzmann M, Wallmann D, et al. Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale. *Cardiology* 2008; 111: 47-50.
- Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44 (6 Suppl 4): S17-S23.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-9.
- Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M, et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 494-504.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9-160.
- Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 269-80.
- Silberstein SD. Recent developments in migraine. *Lancet* 2008; 372: 1369-71.

33. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2010; 30: 120-30.
34. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 277-84.
35. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008; 118: 1419-24.
36. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 2010; 121: 1406-12.
37. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-404.
38. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, et al. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 282-7.
39. Meier B. Catheter-based closure of the patent foramen ovale. *Circulation* 2009; 120: 1837-41.