



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Estudio de *shunt* derecha-izquierda en la amnesia global transitoria

J. de Francisco*, F. Pujadas, M. Toledo, E. Santamarina, M. Quintana, M.C. Edo, M. Centeno y J. Álvarez Sabín

Servicio de Neurología, Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 13 de febrero de 2009; aceptado el 22 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Amnesia global transitoria;
Shunt derecha-izquierda;
Foramen oval permeable;
Maniobra de Valsalva;
Ataque isquémico transitorio

Resumen

Introducción: La amnesia global transitoria (AGT) es una entidad de etiopatogenia incierta. En recientes estudios se cita la posible asociación entre la AGT y el *shunt* derecha-izquierda (SDI). Por ello estudiamos la presencia de SDI en una serie de pacientes con AGT de nuestra población y la comparamos con otra población de pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT).

Pacientes y métodos: Recogimos de forma consecutiva 66 pacientes con AGT en los que se realizó un estudio de SDI mediante Doppler transcraneal. Comparamos las características clínicas del episodio, los factores de riesgo vascular, el antecedente de migraña, la recurrencia de AGT y la neuroimagen entre las AGT con y sin SDI. Comparamos la prevalencia de SDI con la de una serie de 59 casos de AIT de origen indeterminado.

Resultados: En el grupo de AGT la prevalencia de SDI fue del 21,2%. La presencia de SDI se asoció con el antecedente de migraña (el 40 frente al 13%; $p = 0,014$) y una maniobra de Valsalva como factor desencadenante (el 50 frente al 14,5%; $p = 0,022$). Se observó una mayor frecuencia de SDI en el grupo de AIT (el 55,9 frente al 21,2%; $p < 0,001$).

Conclusiones: La prevalencia de SDI en los pacientes con AGT es similar a la descrita en la población general, pero significativamente inferior a su prevalencia en aquellos con AIT de origen indeterminado. La asociación con una maniobra de Valsalva como desencadenante del episodio en las AGT con SDI podría implicar un mecanismo etiopatogénico en este subgrupo.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 38792jfm@comb.es (J. de Francisco).

KEYWORDS

Transient global amnesia;
 Right to left shunt;
 Patent foramen ovale;
 Valsalva manoeuvre;
 Transient ischaemic attack

A study of right-left shunt in transient global amnesia**Abstract**

Introduction: Transient global amnesia (TGA) is a disorder of unknown aetiology. In recent studies, TGA was associated with a right to left shunt (RLS). We studied the presence of the RLS in patients with TGA and we compared this series with patients who had suffered a transient ischaemic attack (TIA).

Patients and methods: We included 66 consecutive TGA patients. In these patients a transcranial Doppler was performed to determine the presence of a RLS. We collected data on the TGA episode, vascular risk factors, migraine history, recurrence of TGA and neuroimaging in patients with and without RLS. We compared the prevalence of the RLS in TGA series with 59 patients with TIA.

Results: The prevalence of RLS was 21.2% in patients with TGA. The RLS was associated with the migraine history (40% versus 13%; $p = 0.014$) and a Valsalva manoeuvre as a triggering factor (50% versus 14.5%; $p = 0.022$). A greater prevalence of RLS was detected in patients with TIA (55.9% versus 21.2%; $p < 0.001$).

Conclusions: The RLS prevalence in TGA patients is similar to the general population but significantly lower than the prevalence in TIA patients. The association with a Valsalva manoeuvre as a precipitating factor in the TGA patients with RLS could play a role in the aetiopathogenesis of the TGA.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La amnesia global transitoria (AGT) se define como un trastorno de la memoria tanto anterógrada como retrógrada, de inicio súbito y recuperación en menos de 24 h, y queda como única secuela una laguna mnésica del episodio¹. Para su diagnóstico es necesario descartar un traumatismo craneoencefálico, una crisis epiléptica y signos neurológicos focales en la exploración neurológica.

Hasta el momento actual, se han propuesto distintos mecanismos etiopatogénicos² para este trastorno (migraña, epilepsia, isquemia arterial, congestión venosa), pero la etiología de la AGT todavía es desconocida. Recientemente, los estudios de neuroimagen han mostrado alteraciones reversibles en el hipocampo de estos pacientes, con lo que se plantea la aparición de un estrés metabólico que desencadene el episodio de AGT, en lugar de una isquemia arterial clásica^{3,4}.

En estudios previos, se investigaron los factores de riesgo vascular clásicos en pacientes con AGT y se obtuvieron resultados discordantes^{5,6}. También se comparó a los pacientes con y sin episodios de AGT; en ellos no hubo diferencias en cuanto a estos factores de riesgo vascular⁷.

Siguiendo con la hipótesis vascular, Klötzsch et al⁸ relacionaron por primera vez la AGT con el *shunt* derecha-izquierda (SDI), de manera que el 55% de los pacientes de la población con AGT estudiada presentaba SDI, frente al 27% de la población general. Esta asociación no fue reproducida posteriormente en otros estudios⁹.

Por todo lo anterior, decidimos llevar a cabo un estudio de la prevalencia del SDI en los pacientes con AGT en comparación con una población de pacientes con AIT. Asimismo, buscamos la posible existencia de características clínicas o radiológicas distintivas de los pacientes con AGT y SDI.

Pacientes y métodos

Se recogieron, de forma prospectiva, los datos de los pacientes derivados a las consultas externas de nuestro centro con el diagnóstico de AGT, desde enero de 2004 a diciembre de 2006, que cumplían los criterios de Caplan y modificados por Hodges¹. En una primera visita, se recogió una historia clínica detallada que incluía antecedentes de tabaquismo, enolismo, factores de riesgo vascular, migraña (según la clasificación de la IHS) y enfermedad cerebrovascular, así como las características clínicas del episodio (factores desencadenantes, duración, síntomas asociados a la pérdida de memoria). En este apartado habrá que puntualizar que, al definir la variable maniobra de Valsalva¹⁰, incluimos a todos los pacientes que, además de presentar como desencadenante una maniobra de Valsalva pura, refirieron como factor causal una situación en la que es muy probable que ésta se haya producido, como el coito o el ejercicio físico intenso.

En todos nuestros pacientes, se realizó exploración de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética), así como electroencefalograma para descartar causas secundarias de AGT. En cuanto a las exploraciones de neuroimagen, definimos la variable "lesiones crónicas", en la que hacemos referencia al hallazgo de infartos cerebrales antiguos en la exploración. También se realizaron analítica, que incluía hemograma, coagulación, ionograma y perfil hepático, renal y lipídico, radiografía de tórax y electrocardiograma.

Para estudiar la presencia o no de SDI se practicó a todos nuestros pacientes una exploración de Doppler transcraneal con un equipo de un canal, equipado con una sonda de 2 MHz (TCD 100 M, Spencer Technologies, Multidop DWL). Para ello se inyectó a los pacientes una solución compuesta

por 9 ml de suero salino y 1 ml de aire. En ausencia de un cortocircuito entre la circulación sistémica y la pulmonar, el aire introducido llega a los pulmones donde es exhalado sin poder detectarse. En cambio, cuando aparece este cortocircuito, las microburbujas pasan a la circulación sistémica y su presencia se puede detectar como señales embólicas en el espectro Doppler del patrón de velocidad de la arteria cerebral media. Dicha medida se realizó, tanto en situación basal como tras la realización de una maniobra de Valsalva, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales¹¹. Se definió el SDI mínimo o leve cuando había menos de 10 señales, moderado cuando están entre 10 y 25 y masivo cuando son más de 25. Se consideró el SDI positivo cuando era de grado moderado o masivo. Se excluyó del estudio a todos los pacientes a quienes no se pudo realizar dicha exploración, bien por negativa de aquellos o por ausencia de ventana transtemporal¹¹⁻¹⁴.

A todos los pacientes en quienes se detectó un SDI se les realizó un ecocardiograma para confirmar el foramen oval permeable, dado que es la principal causa de SDI en la población general, y así permitir descartar otras alteraciones anatómicas como la comunicación interauricular como causa del *shunt*.

En nuestro estudio, definimos infarto cerebral como un déficit neurológico focal de instauración súbita de duración de más de 24 h y/o asociado a una alteración en la neuroimagen compatible. Y hablamos de AIT cuando el déficit neurológico focal dura menos de 24 h¹⁵.

Durante el mismo periodo, se recogió una población de 59 pacientes de la unidad neurovascular de nuestro centro que presentaron un AIT de origen indeterminado a pesar de haberse realizado un estudio etiológico completo (asimismo, se excluyeron los AIT de origen indeterminado por la coexistencia de dos o más causas). A todos estos pacientes se les aplicó el mismo protocolo de estudio que a los pacientes con AGT para el estudio de SDI. El motivo de dicha elección fue la similitud clínica entre la AGT y el AIT, pues

ambas entidades se caracterizan clínicamente por presentar una alteración neurológica focal de menos de 24 h de duración sin poder demostrarse una causa en las exploraciones complementarias.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows (SPSS 12.0 Inc., Chicago, Estados Unidos). Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Se utilizó el test de la t de Student en la comparación de medias de las variables continuas o el de la U de Mann-Whitney cuando fue preciso. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las categóricas como n (%). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de significación $< 0,05$.

Resultados

Análisis descriptivo

Se recogió un total de 70 pacientes con AGT, de los que se incluyó a 66 en el estudio. Los 4 pacientes restantes fueron excluidos por incapacidad para realizar el estudio Doppler transcraneal por ausencia de ventana transtemporal.

La población en estudio tenía una media de edad de 65,44 \pm 7 años; un 60% eran mujeres. La presencia de SDI se demostró en 14 pacientes (21,2%). Las características demográficas de ambos subgrupos se recogen en la tabla 1.

En cuanto a la población de AIT, la media de edad resultó de 53,78 \pm 11,54 años; un 49%, mujeres. El SDI se demostró en 33 pacientes (55,9%). Los demás resultados se recogen en la tabla 1.

Tabla 1 Estudio descriptivo

	AGT (n = 66)	AIT (n = 59)	p
Edad (años)	65,44 \pm 7,1	53,78 \pm 11,57	< 0,001
Varones	29 (39,4%)	30 (50,8%)	0,19
Síndrome ansioso	28 (42,4%)	ND	
Tabaquismo	15 (22,7%)	15 (25,4%)	0,72
Enolismo	7 (10,6%)	ND	
Migraña	20 (30,3%)	11 (21,2%)	0,26
Migraña con aura	5 (31,3%)	ND	
AGT previa	14 (21,2%)	ND	
HTA	27 (40,9%)	10 (16,9%)	0,003
Dislipemia	25 (37,9%)	20 (33,9%)	0,64
Diabetes mellitus	3 (4,5%)	6 (10,2%)	0,22
Cardiopatía isquémica	7 (10,6%)	3 (5,1%)	0,33
Fibrilación auricular	1 (1,6%)	0	0,8
Infarto cerebral y/o AIT	3 (4,5%)	8 (13,6%)	0,03
Factor desencadenante	35 (53,8%)	NA	

AGT: amnesia global transitoria; AIT: ataque isquémico transitorio; HTA: hipertensión arterial; NA: no aplicable; ND: no disponible.

Análisis de los pacientes con AGT y SDI frente a aquellos con AGT sin SDI (tabla 2)

Al analizar por separado ambos grupos, destaca que la presencia de SDI se asoció con el antecedente de migraña (el 40 frente al 13%; $p = 0,014$). Si se diferencian los pacientes con migraña con aura y sin aura, también es más frecuente la presencia de SDI en aquellos que refieren migraña con aura (el 60 frente al 36,4%; $p = 0,6$), aunque no alcanza la significación estadística.

Al analizar las características del episodio amnésico en dichos subgrupos, únicamente se observaron diferencias en cuanto a una maniobra de Valsalva como desencadenante (el 50 frente al 14,5%; $p = 0,02$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al antecedente de enfermedad cerebrovascular, infartos cerebrales crónicos en las exploraciones de neuroimagen ni leucoaraiosis.

De los pacientes con SDI, 9 presentaron SDI de intensidad moderada y 5 de intensidad masiva. El análisis de estos subgrupos mostró las mismas tendencias que al analizar al grupo de pacientes con SDI, pero sin alcanzar la significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes en cada subgrupo.

Comparación de los pacientes con AGT y AIT de origen indeterminado (tabla 3)

La población de pacientes con AGT fue significativamente mayor (65,44 frente a 53,78 años; $p < 0,001$) y con mayor prevalencia de HTA (el 40,9 frente al 16,9%; $p = 0,03$). Por otro lado, los pacientes con AIT de origen indeterminado

presentaron más SDI (el 55,9 frente al 21,2%; $p < 0,001$), así como foramen oval permeable (FOP) (el 57,6 frente al 22,2%; $p = 0,009$) y aneurisma del septo interauricular (ASA) (el 37,3 frente al 11,1%; $p = 0,036$).

En cuanto a la frecuencia de la enfermedad vascular cerebral, vemos que el antecedente de AIT o de infarto cerebral es más frecuente en los pacientes con AIT de origen indeterminado que en los pacientes con AGT (el 13 frente al 3%; $p = 0,45$); sin embargo, no lo es la presencia de lesiones crónicas en la neuroimagen (el 13,6 frente al 16,7%; $p = 0,78$), probablemente porque la población de pacientes con AGT es de mayor edad y es en ellos en quienes se observan con mayor frecuencia lesiones vasculares asintomáticas.

Comparación de los pacientes con AGT y SDI y aquellos con AIT y SDI (tabla 4)

Al centrarnos en los subgrupos de AGT y de AIT que presentan un SDI, se observaron los mismos resultados que en el apartado anterior, excepto que en el subgrupo de pacientes que tienen SDI el antecedente de migraña fue más frecuente en aquellos con AGT que en los que tienen AIT de origen indeterminado (el 57,1 frente al 20,7%; $p = 0,02$).

Discusión

La presencia de SDI en nuestra población de pacientes con AGT es del 21,2%. Esto supone una prevalencia similar a la de la población general, según diversos estudios epidemiológicos¹⁶⁻¹⁸.

Tabla 2 Pacientes con amnesia global transitoria y *shunt* derecha-izquierda [AGT SDI (+)] frente a aquellos con AGT sin SDI [AGT SDI (-)]

	AGT SDI (+) (n = 14)	AGT SDI (-) (n = 52)	p
Edad (años)	63,29 ± 7,06	66,02 ± 7,07	0,2
Varones	7 (26,9%)	19 (73,1%)	0,36
Síndrome ansioso	9 (32,1%)	19 (66,7%)	0,62
Tabaquismo	3 (21,4%)	12 (23,1%)	0,89
Enolismo	1 (7,1%)	6 (11,5%)	0,63
Migraña	8 (57,1%)	12 (23,1%)	0,014
Migraña con aura	3 (60%)	2 (40%)	0,59
AGT previa	2 (14,3%)	12 (19,2%)	0,67
HTA	6 (42,9%)	21 (40,4%)	0,87
Dislipemia	6 (42,9%)	19 (36,5%)	0,66
Diabetes mellitus	0	3 (5,8%)	1
Cardiopatía isquémica	1 (7,1%)	6 (11,5%)	1
Fibrilación auricular	1 (7,1%)	0	0,22
Infarto cerebral	0	2 (3,8%)	1
AIT	0	0	1
Factores desencadenantes	9 (69,2%)	26 (50%)	0,21
Estrés emocional	3 (23,1%)	10 (19,2%)	0,76
Baño	1 (7,7%)	4 (7,7%)	1
Valsalva	5 (38,5%)	5 (9,8%)	0,022

AIT: ataque isquémico transitorio; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3 Amnesia global transitoria (AGT) frente a ataque isquémico transitorio (AIT)

	AGT (n = 66)	AIT (n = 59)	p
Edad (años)	65,44 ± 7,1	53,78 ± 11,57	< 0,001
Varones	29 (39,4%)	30 (50,8%)	0,19
Tabaquismo	15 (22,7%)	15 (25,4%)	0,72
Migraña	20 (30,3%)	11 (21,2%)	0,26
Hipertensión arterial	27 (40,9%)	10 (16,9%)	0,003
Dislipemia	25 (37,9%)	20 (33,9%)	0,64
Diabetes mellitus	3 (4,5%)	6 (10,2%)	0,22
Cardiopatía isquémica	7 (10,6%)	3 (5,1%)	0,33
Infarto cerebral y/o AIT	3 (4,5%)	8 (13,6%)	0,03
<i>Shunt</i> derecha-izquierda	14 (21,2%)	33 (55,9%)	< 0,001
Foramen oval permeable	14 (21,2%)	34 (57,6%)	0,009
Aneurisma del septo interauricular	2 (11,1%)	22 (37,3%)	0,04
Lesiones crónicas en neuroimagen	7 (16,7%)	8 (13,6%)	0,78

Tabla 4 Amnesia global transitoria (AGT) y *shunt* derecha-izquierda (SDI) frente a ataque isquémico transitorio (AIT) y SDI

	AGT SDI (n = 14)	AIT SDI (n = 33)	p
Edad (años)	63,29	52,67	0,003
Varones	7 (50%)	16 (51,5%)	0,92
Tabaquismo	3 (21,4%)	10 (30,3%)	0,53
Migraña	8 (57,1%)	6 (20,7%)	0,02
Hipertensión areterial	8 (42,9%)	5 (15,2%)	0,04
Dislipemia	6 (42,9%)	10 (30,3%)	0,41
Diabetes mellitus	0	5 (15,2%)	0,3
Cardiopatía isquémica	1 (7,1%)	2 (6,1%)	1
Infarto cerebral y/o AIT	0	4 (12,1%)	0,3
Foramen oval permeable	4 (40%)	24 (72,7%)	0,06
Aneurisma del septo interauricular	2 (20%)	14 (42,4%)	0,2
Lesiones crónicas en neuroimagen	0	4 (12,1%)	0,25

Cuando analizamos las diferencias entre los pacientes con AGT y SDI y los pacientes con AGT sin SDI, observamos, en primer lugar, la asociación del SDI con el antecedente de migraña. Este dato es congruente con otros estudios realizados previamente al respecto, en los cuales ya se mostró esta asociación¹⁹⁻²². De igual modo, en nuestros pacientes es más frecuente la relación con la migraña con aura, aunque no llegue a alcanzar la significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes en nuestra serie que presentaban dicho antecedente.

Según varios estudios, la migraña aumenta ligeramente el riesgo de padecer un evento isquémico cerebral²³⁻²⁵, aunque el mecanismo patogénico hasta el momento no está bien establecido; en el momento actual persiste la duda del papel que podría desempeñar el FOP.

En este sentido, resulta muy interesante el trabajo de Klötzsch et al⁸ pues genera las mismas hipótesis en cuanto a si la presencia de SDI, y por lo tanto del FOP, podría ser la causa de la AGT, bien por un mecanismo embólico, como podría ser en el caso del infarto cerebral, o bien por permitir el paso de alguna sustancia tóxica para las neuronas del

hipocampo que escapase del filtro pulmonar. Pero hasta el momento la relación entre SDI y AGT no ha sido reproducida en el estudio de Maalijkjy et al⁹ ni en el nuestro.

Al analizar con más detalle los resultados, destaca la asociación del SDI con la maniobra de Valsalva como factor desencadenante de la AGT. Esto podría plantear la hipótesis de que dicha maniobra tuviese algún papel en la etiopatogenia de la AGT, al menos en el subgrupo de pacientes con SDI, dado que durante estas maniobras aumenta la presión en las cavidades derechas del corazón y, por lo tanto, la magnitud del *shunt*. Recientemente, se ha propuesto que la incompetencia de las venas yugulares podría tener un papel importante en la etiopatogenia de la AGT²⁶⁻²⁸. En esta línea podría incluirse este hallazgo, dado que durante la realización de una maniobra de Valsalva se produce un aumento de la presión intratorácica que facilita la insuficiencia de las venas yugulares.

Al comparar a la población de pacientes con AGT con la de pacientes con AIT de mecanismo indeterminado, se observó que la edad de los pacientes con AGT era mayor que la de los pacientes con AIT. Esto probablemente explica

también que la frecuencia de la hipertensión arterial sea mayor entre los pacientes con AGT. El resto de los factores de riesgo vascular y cardiopatías tenían la misma frecuencia en ambos grupos.

La frecuencia del SDI fue significativamente mayor entre los pacientes con AIT que entre los pacientes con AGT, lo cual apoya que hay mecanismos etiopatogénicos distintos en ambas entidades. Asimismo, el antecedente de enfermedad vascular cerebral fue más frecuente entre los pacientes con AIT. Diversos estudios han demostrado que el riesgo de sufrir un nuevo evento vascular es mayor entre los pacientes con AIT que en los pacientes con AGT^{6,29}, si bien es cierto que la recurrencia de un AIT de origen indeterminado es menor que en los de etiología conocida, principalmente aterotrombótico y lacunar^{30,31}. Los recientes estudios de neuroimagen también apoyan la diferencia fisiopatológica entre los AIT y las AGT^{3,4}. Por todo ello parece poco probable que haya relación etiopatogénica entre los AIT y las AGT.

Para concluir, queremos resaltar que en nuestro estudio la prevalencia de SDI en los pacientes con AGT fue similar a la de la población general, excepto en el subgrupo de pacientes en los que la AGT fue desencadenada por una maniobra de Valsalva. Quizá en estos pacientes el SDI podría tener un papel determinante en la patogenia de esta entidad. Asimismo, la prevalencia del SDI fue mucho mayor entre los pacientes con AIT, lo cual supone un dato más en contra de la hipótesis isquémica como la etiología de la AGT.

Presentaciones

Parte de este trabajo fue presentado como comunicación oral en la LVII Reunión de la Sociedad Española de Neurología.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación pública ni privada para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:834-43.
- Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*. 1998;352:397-9.
- Alberici E, Pichiecchio A, Caverzasi E, Farina LM, Persico A, Cavallini A, et al. Transient global amnesia: hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities. *Funct Neurol*. 2008;23:149-52.
- Toledo M, Pujadas F, Grivé E, Alvarez-Sabin J, Quintana M, Rovira A. Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke*. 2008;39:476-9.

- Santos S, López del Val J, Tejero C, Iñiguez C, Lalana JM, Morales F. Transient global amnesia: a review of 58 cases. *Rev Neurol*. 2000;30:1113-7.
- Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol*. 2005;12:350-6.
- Tuduri I, Carneado J, Fragoso M, Ortiz P, Jiménez-Ortiz C. Transient global amnesia and vascular risk factors. *Rev Neurol*. 2000;30:418-21.
- Klötzsch C, Sliwka U, Berlitz P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol*. 1996;53:504-8.
- Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol*. 2003;49:67-71.
- Gotshall RW, Miles DS. Use of impedance cardiography for assessing cardiovascular control in humans: orthostatic and Valsalva tests. *Biol Psychol*. 1993;36:107-17.
- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998;29:725-9.
- Angeli S, Del Sette M, Beelke M, Anzola GP, Zanette E. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci*. 2001;22:353-66.
- Devuyst G, Piechowski-Józwiak B, Karapanayiotides T, Fitting JW, Kémeny V, Hirt L, et al. Controlled contrast transcranial Doppler and arterial blood gas analysis to quantify shunt through patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35:859-63.
- Nedeltshev K, Mattle HP. Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound for diagnosis of patent foramen ovale. *Front Neurol Neurosci*. 2006;21:206-15.
- Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:3-10.
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112:1063-72.
- Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med*. 2005;353:2361-72.
- Maciejewski M, Zielinska M, Bolinska H, Piestrzeniewicz K. Patent foramen ovale — demographic, clinical and echocardiographic characteristics. *Przegl Lek*. 2004;61:818-26.
- Ferrari G, Malferrari G, Zucco R, Gaddi O, Norina M, Pini LA. High prevalence of patent foramen ovale in migraine with aura. *J Headache Pain*. 2005;6:71-6.
- Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain*. 2005;6:328-30.
- Domitry I, Mieszkowski J, Kwiecinski H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol*. 2004;38:89-92.
- Carod-Artal FJ, Da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia*. 2006;26:934-9.
- Giardini A, Danti A, Formigari R, Salomone L, Palareti G, Guidetti D, et al. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2007;120:357-62.
- Weinberger J. Stroke and migraine. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9:13-9.

25. Agostoni E, Aliprandi A. The complications of migraine with aura. *Neurol Sci.* 2006;27 Suppl 2:S91-5.
26. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Wong WJ, Sheng WY, Hu HH. Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. *Neurology.* 2006;66:1873-7.
27. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol.* 2005;252:1482-6.
28. Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:509-13.
29. Toledo M, Pujadas F, Purroy F, Lara N, Quintana M, Álvarez-Sabín J. [Recurrent transient global amnesia, a manifestation of ischemic cerebrovascular disease]. *Med Clin (Barc).* 2005;125:361-5.
30. Santamarina E, Rubiera M, Molina CA, González Alujas MT, Evangelista A, Muñoz V, et al. [Functional outcome after one year follow-up in cryptogenetic brain infarction and patent foramen ovale]. *Med Clin (Barc).* 2005;124:561-5.
31. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology.* 2002;59:26-33.