

Görsel Auralı ve Yaygın Migren'de Patern-vep Analizi*

Yrd. Doç. Dr. Temel Tombul

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ömer Anlar

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Mesude Kisli

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Osman Tanık

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Temel Tombul,

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı,

VAN

Tel. No: 0432 2164706

Fax No: 0432 2168357

*33. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (Antalya) sunulmuştur.

Görsel Auralı ve Yaygın Migren'de Patern-vep Analizi

ÖZET Migren fizyopatolojisindeki mekanizmalar, oksipital lob ve vizüel kortekste nörokimyasal ve nörofizyolojik birtakım değişikliklere yol açmaktadır. Görsel auralı migren bunun en belirgin olduğu migren tipidir. Olası atağın başlangıç anının kesin saptanması klinik, fizyolojik ve biyokimyasal veriler arasında daha kesin bir ilişkiyi açıklayacaktır. Bu bilgilere dayanarak vizüel auralı ve aurasız migrenli hastalarda vizüel korteks değişikliklerinin varlığını saptamak üzere patern vizüel uyarılmış potansiyel (PR-VEP) metodunu kullandık.

Yaş aralığı 16-55 olan 5'i erkek 12'si kadın 17 görsel auralı; yaş aralığı 17-47 olan 5'i erkek 12'si kadın 17 yaygın migrenli olguda PR-VEP incelemesi yapıldı. Kontrol grubu olarak yaş aralığı benzer olan 23 normal birey çalışmaya dahil edildi

Sonuçlar varyasyon analizi, posthoc student Newman-Keuls ve ki-kare testleri ile değerlendirildi.

Çalışmamızda saptadığımız en önemli bulgu, vizüel auralı migreni olan hastalarda hem sağ ($p=0.004$) hem sol ($p=0.005$) monoküler uyarımda P100 latanslarında anlamlı derecede uzama, sağ monoküler uyarımda major dalga amplitüdünde yükselme ($p=0.034$) ve alan genişlemesi ($p=0.0001$) olmasıdır. N75 latansı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. N145 latansları kontrollere göre anlamlı derecede uzundu (solda $p<0.001$, sağda $p<0.001$).

PR-VEP'teki bu değişiklikler atak sırasında ve ataklar arasında nöromediatör anormallikleri ve bazı özel metabolik durumların varlığına işaret edebilir. Çalışmamızdaki sonuçlar bize, görsel auralı migrende PR-VEP'in yararlı bir araştırma yöntemi olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Common migren, görsel auralı migren, VEP

The Analysis of PR-VEP In Migraine with Visual Aura and Common Migraine

SUMMARY The mechanisms in migraine pathogenesis cause some neurophysiologic changes at occipital lobe and visual cortex. Migraine with visual aura is the most common type of this situation. In migraine with visual aura, the possibility of identifying the precise moment of the start of the attack makes the more precise correlation among the clinical, physiological, and biochemical data. On the basis of this knowledge, we employed the method of measuring Pattern Visual Evoked Potentials (PR-VEP) to detect the presence of possible modifications of visual cortex response in migraine with and without visual aura.

Seventeen patients with migraine with visual aura, aged between 16 to 55 years (12 women and 5 men) and seventeen patients with common migraine aged 17-47 years (12 women and 5 men) were studied by PR-VEP. The control group

consisted of an 23 healthy subjects, comparable for age. The results were estimated with ANOVA, Posthoc student Newman-Keuls and chi-square tests.

The most important finding in our study is that migraine patients with visual aura have significantly longer P100 latency both after right ($p=0.004$) and left ($p=0.005$) monocular stimulations, higher amplitudes ($p=0.034$) and larger area ($p=0.0001$) of wave components than the subjects of control group after right monocular stimulation. There was not a difference among groups from the point of view of N75 latency. N145 latencies were significantly longer than controls (left: $p<0.001$, right: $p<0.001$).

These modifications of the PR-VEP could indicate that there are some special metabolic conditions and abnormalities of neuromediators during and between attacks. We consider that the method of PR-VEP is an useful instrument for investigation of migraine patients with visual prodroma.

Key words: Common migraine, migraine with visual aura, VEP

GİRİŞ

Migren, fizyopatolojisindeki mekanizmalar oksipital lob ve vizuel kortekste nörokimyasal ve nörofizyolojik birtakım değişikliklere yol açmaktadır. Özellikle görsel auralı ataklar bu durumun en belirgin olduğu tiptir. Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda patern vizuel uyarılmış potansiyel (PR-VEP) cevabındaki bazı parametrelerin normallere göre farklı olduğu bildirilmektedir (1,8,11,14,15,21). Buna karşın görsel auralı migrenle ilgili sonuçlar sınırlı sayıdadır.

Migren ağrısının oluşmasında çeşitli varsayımlar ileri sürülmüştür. Migrenli hastalarda düşük ağrı eşiğinden ve ağrı modülatör maddelerinde bir azalma olduğundan söz edilmiştir (19). Son 15 yıla kadar migrenin primer patojenik mekanizması vasküler olaylar olarak bilinirken, son zamanlarda nörotransmitter değişikliklerinin ön planda olduğu humoral mekanizmaların daha açıklayıcı olduğu düşünülmektedir. Ancak yine de migrenin semptomatolojisinde vasküler olayların rolünün fazla olduğu görüşü yaygındır (13,20). Ağrının oluşumunda ekstraserebral arterlerin vazodilatasyonu, nörolojik semptom ve bulguların oluşumunda ise fokal iskemi sorumlu tutulmuştur (9,10,13,18). Vasküler cevaptaki anormalliklerin yalnız atak esnasında değil ataklar arasında da olduğu iddia edilmiştir.¹³ Serebral kan akımının Xenon 133 ile yapılan ölçümleri sonucu oksipital bölgeden başlayan ve belirli bir hızla "yayılan depresyon" kuramı ortaya atılmıştır (11,18).

Vasküler mekanizmalar migren atakları arasındaki elektroensefalografi (EEG), ve VEP anormalliklerini tam olarak açıklayamamaktadır. VEP latansları vizuel korteks düzeyine kadar olan optik sinir ve santral optik geçiş yolu ileti değerlerini ölçmektedir. Buna karşın VEP amplitüdü retina ve vizuel kortekste uyarılan çok sayıda reseptör cevabı ile ilişkilidir (4,15). Daha önce bazı çalışmalarda, ortaya konan VEP amplitüdünde artma bulgusunun, migrenli hastalarda oksipital lob korteksinde artmış eksitabilitenin bir sonucu olduğu yorumunda

bulunulmuş (4,15,8,21), ayrıca majör dalga latansında uzama meydana gelebileceği de vurgulanmıştır (1,11,14). Ancak literatürdeki sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır ve VEP ile ilişkili değişik parametrelerin incelendiği çalışmalar sınırlıdır.

Vizuel kortekseki vasküler ve nörohümorale değişikliklerin görsel auralı migrende daha belirgin olacağı tezinden hareketle, nörofizyolojik incelemelerin mekanizmayı aydınlatmada katkısı olacağı düşünülebilir. Biz bu amaçla yaygın migren ve görsel auralı migren olguları ile normal kişilerdeki VEP bulgularını karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran 17'si yaygın migrenli, 17'si görsel auralı migrenli toplam 34 olgu çalışmaya alındı. Bilinen herhangi bir santral veya periferik nörolojik hastalığı olan migren olguları çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubu son bir hafta içerisinde ağrı atağı geçirmeyen ve profilaktik tedavi almayan olgulardan seçildi.

Olguların 10'u erkek 24'ü kadındı. Yaş aralığı görsel auralı migrenlilerde 16-55, yaş ortalaması 33.5±13.3, yaygın migrenlilerde yaş aralığı 16-42, ortalaması 29.1±7.6 idi. Kontrol grubu olarak yaş aralığı 17-56, ortalaması 31.9±9.2 olan 11'i erkek 12'si kadın 23 olgu alındı. Yaş ortalamaları yönünden gruplar arasında fark yoktu (ANOVA F=0.86, p=0.42).

Migren tanısı uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre konuldu. Olguların migren baş ağrısı öyküleri 1 ile 12 yıl arasında idi. Vizuel auralı migren olgularının tümünde bir veya iki taraflı tekrarlayıcı ağrı atakları vardı. Atak başlangıcında; parlama, ışık çakması ve uçuşmalar şeklinde görsel bulgular, skotomlar (Vauban'ın fortifikasyon spektrumu) ve kampimetrik (vizuel alan) defisitleri vardı ve migrenin tipik otonomik semptomları ile ağrının başlamasını takiben ortadan kalkmaktaydı. Klasik migrenli olgularının 8'inde (%47) aynı zamanda yaygın migren atakları da tarif ediliyordu. İki hastada geçici tek taraflı duysal bozukluklar, iki hastada ise

tipik görsel semptomlar yanında tek taraflı oftalmoplejinin eşlik ettiği migren atakları mevcuttu. Olguların 22'sinde (%67) çoğunlukla sağ unilaterale, 12'sinde (%33) sol unilaterale baş ağrısı mevcuttu. On dört olguda (%42) hem sağ hem sol unilaterale ağrı tarifleniyordu.

VEP incelemesi Nihon Kohden Neuropack 2 cihazı ile yapıldı. Karanlık bir odada 37x37 mm çapında siyah beyaz karelerden oluşan monitör ekranından saniyede iki stimuluslu uyarılarla 1 metre uzaklıkta bulunan gözün uyarılması ile inceleme gerçekleştirildi. Aktif elektrod inionun 4 cm üzerine, referans elektrod ise Fz noktasına yerleştirildi. Sol ve sağ göze monoküler uyarımla 200 stimulus verilerek averajlandı. Her bir göz için işlem iki kez uygulandı. VEP cevabının N75 (N1), P100 (P1), N145 (N2) latansları ölçüldü. N1-P1 dalgalarının tepelerarası amplitüdü hesaplandı. VEP dalgasının alan hesabı cihaz tarafından otomatik olarak yapıldı.

Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları; kontrol grubu, yaygın migren, görsel auralı migren ve kadın-erkek grupları için ayrı ayrı hesaplandı. Kontrol grubundaki ortalama değerlerin iki standart sapma (SD) alt ve üstü normal aralık olarak kabul edildi. İstatistiki değerlendirmede "Anova varyasyon analizi", "Posthoc student Newman-Keuls testi" ve "ki-kare" testi uygulandı.

BULGULAR

Migren ve kontrol gruplarındaki parametrelerin ortalama ve SD değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur:

P1 latansı görsel auralı migren grubunda 3 hastada (%17.5) normal değerlerin üzerinde bulundu. Yaygın migrenli olgularda değerler normal sınırlar içerisinde idi.

N1 dalga latansları yönünden gruplar arasında fark bulunmadı (sol: p=0.34, sağ: p= 0.21).

P1 latansında, sağ ve sol monoküler

Tablo 1. Migren ve kontrol gruplarında N1, P1, N2 latans ortalamaları

Latans (msn)	Görsel Auralı		Common Migren		Kontrol	
	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ
N1	69,5±3,5 (64,8-77,4)	70,2±2,7 (66-74)	70,2±3,1 (63-75,5)	71,1±2,6 (66-75,6)	68,6±3,3 (63-75)	69,4±2,9 (63,375)
P1	104,2±5,7 (98-123)	104,2±4,5 (97-118)	103,5±5,2 (94-111)	103,3±3,7 (94-107)	99,9±3,6 (93-108)	99,9±4,2 (90-106)
N2	156,9±15,6 (135-178)	155,1±15,1 (136-178)	150,3±13,3 (131-175)	151,8±10,7 (131-175)	134,1±7,3 (130-175)	134,6±7,4 (134,6±7,4)

Tablo 2. Migren ve kontrol gruplarında P1 amplitüd ve alan değerleri ortalamaları

	Görsel Auralı		Common Migren		Kontrol	
	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ
Amp (µv)	12,1±3,9 (7,4-19)	12,4±4,5 (7,4-21,5)	11,1±5,6 (6,3-21)	11,3±5,2 (5,5-20)	9,1±3,1 (3,8-14,8)	8,9±3,2 (3,5-14,5)
Area (mm ²)	186,2±69,3 (112-462)	191,1±50,3 (125-471)	168,6±96,6 (58-382)	171,9±99,6 (51-362)	100,3±53,2 (21,9-234)	98,6±47,1 (25,8-218)

uyarımda auralı migren grubunda daha belirgin olmak üzere kontrollere göre anlamlı olarak uzama tespit edildi, migrenli gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Sol: $F= 6.13$, $p=0.004$; sağ: $F= 5.85$, $p=0.005$)

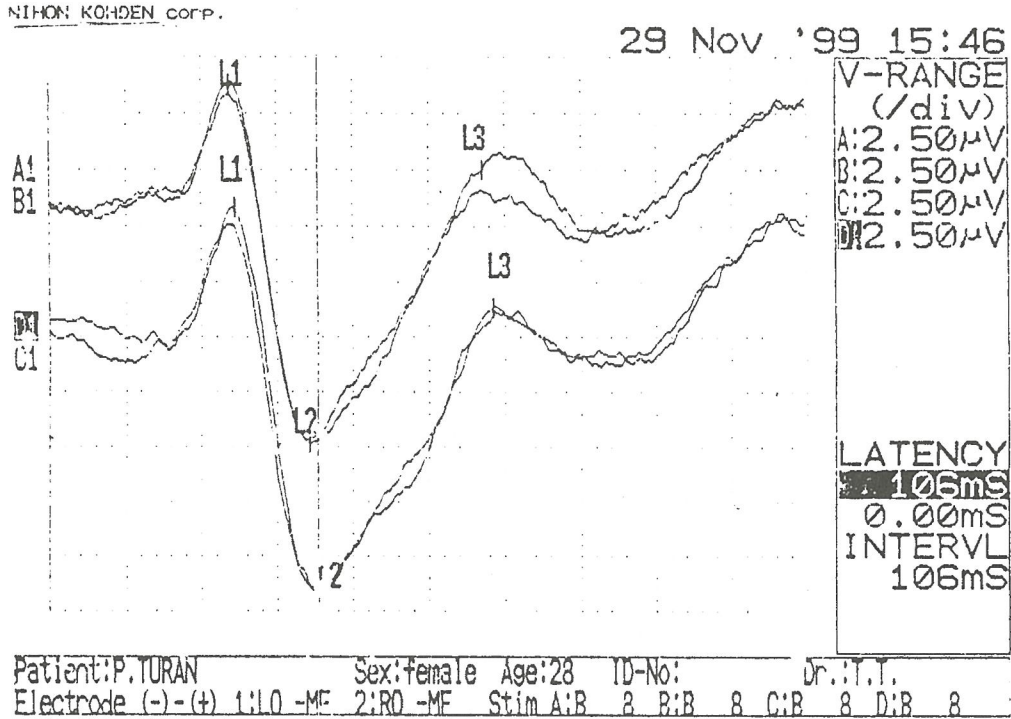
N2 latansında, sağ ve sol monoküler uyarımda auralı migren grubunda daha fazla olmak üzere kontrollere göre anlamlı olarak uzama tespit edildi, migrenli gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sol göz: $F= 9.31$, $p<0.001$; sağ göz: $F=19.9$, $p<0.001$).

Amplitüd yönünden sol monoküler uyarımda gruplar arası fark yokken, ($F=2.37$, $p=0.1$), sağ monoküler uyarımda görsel auralı migrende diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseklik saptandı ($F=3.57$, $p=0.034$) VEP dalgası alan değerleri migrenli gruplarda kontrol grubuna göre sağda çok daha belirgin olmak üzere her iki tarafta anlamlı olarak büyük bulundu (sol: $F=7.89$, $p=0.001$; sağ: $F=10.77$, $p=0.0001$).

Görsel auralı migrenli bir olgumuza ait PR-VEP incelemesi Şekil 1'de gösterilmiştir:

TARTIŞMA

Migrenli hastalarda şimdiye kadar yapılan çalışmalarda VEP amplitüdünün kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir Geniş serili bir çalışmada VEP amplitüdünde %20-30 artma tespit edilmiştir (4). Çalışmamızda da amplitüd yönünden sol monoküler uyarımda gruplar arası fark yokken ($p=0.1$), sağ monoküler uyarımda görsel auralı migrende diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseklik saptandı ($p=0.034$). Sağ hemikranial baş ağrısının hastalarımızda daha sıklıkla bulunması ve görsel auralı migrenlilerde elde ettiğimiz sağ monoküler uyarımlı amplitüdlere bariz olarak yüksek olması ($p=0.034$) ağrı lateralizasyonu ve VEP amplitüdü arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu durum migrende ağrı atakları arasında bile retinal ve kortikal eksitabilitenin artmış olduğuna işaret etmektedir. Daha önceki bir çalışmada da ağrı lokalizasyonu ile ilişkili olarak sağ tarafta P100 dalgasının tepe amplitüdünde asimetric bir



Şekil 1. Auralı migrenli bir olguda VEP amplitüdünün artmış olduğu (sol: $16.2\mu V$, sağ: $17.5\mu V$) görülmektedir.

cevap elde edildiği bildirilmiştir (3). Bu bulgular, normal kontrollerle yapılan karşılaştırmada olaya ilişkin yavaş serebral bir potansiyel olan contingent negatif varyasyon (CNV) amplitüdlerindeki değişikliklerle de desteklenmiştir (6,11).

Bizim çalışmamızda amplitüd yükselmesi yanı sıra, majör VEP dalgasının alan değerinde de sağda daha belirgin olmak üzere çok anlamlı bir artış saptandı ($p=0.0001$). İncelenen literatürde benzer bir karşılaştırmaya rastlanamadı. Amplitüd farkı santral katekolaminerjik hiperaktivite ile ilişkili olabilir (5,11). Keza migren patogenezindeki mekanizmalardan birisinin de santral noradrenerjik aktive artışı olduğu bildirilmektedir (4,15). VEP amplitüdündeki artma, parafoveal ve periferel retinal bölgelerin luminans değişiklikleri yolu ile uyarılmasıyla meydana gelebilmektedir (5,6).

Elektrofizyolojik olarak saptanan hipereksitabilite hali, klinik olarak kokulara ve parlak ışığa duyarlı olan ve ağrısı bu faktörlerle presipite olabilen birçok migrenli hastadaki vizuel sistemin farklı cevaplarının nörofizyolojik temelini açıklayabilir (3,5) Tagliati ve ark (21) topografik multikanal VEP incelemesi yapmış ve hemianopik migrenli hastalarda VEP amplitüd dağılımında asimetri saptamış, prodromik ağrı tarafına ipsilateral kayıtlarda cevapların kaybı veya polarite değişimini göstermiştir. Aynı çalışmada kontrollerde ve aurasız migrenlilerde asimetri bulunmamış ve bu bulgu VEP'in kortikal jeneratörü teorisine göre migrende ağrısız dönemde fonksiyonel anomalilerle klinik sendromun uyumluluk göstermesinin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir (21). VEP'in aurasız migren için de benzer öneme sahip olduğunu öne süren çalışmalar vardır (8,14). Bizim sonuçlarımızda da literatürdeki verilerle uyumlu görünmektedir.

VEP latansı ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır Bu konudaki geniş kapsamlı ilk çalışmada Kennard, P100 latansında bariz uzama bildirmiştir (5). Daha sonra yapılan bazı çalışmaların sonuçları da bunu desteklemiştir (1,8,14). Bazı yazarlar bu

değişikliklerin görsel auralı migren için daha duyarlı olduğunu belirtmiştir (11). Bunun yanı sıra P100 latansında ve amplitüdünde hafif değişikliklerin anlamlı olmadığını bildiren yayınlar da vardır (12,17). Başka bir çalışmada ise migrenli olgularda P100 latans ve amplitüdünde bariz artma saptanmış ve beta adrenerjik blokerlerle profilaktik tedaviden sonra amplitüdün belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (5).

Migrenli hastalarda P100 uzamasının mekanizmasını açıklamak oldukça zordur. Optik sinir ve santral iletimde belirgin bir morfolojik değişiklik olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir (1). Parkinson hastalarında yapılan benzer çalışmalarda, tedaviden önce ve L-dopa ile tedavi sırasında yapılan VEP incelemelerinde, VEP latansında belirgin değişme olduğu ortaya çıkarılmış ve bu bulgu retina ve santral sinir sistemindeki nörotransmitter değişikliklerinin VEP latansını etkilebileceğini görüşünü desteklemiştir (2). Kennard ve ark. (7) tekrarlayan iskemi ve serebral ödem episodlarının hafif dahi olsa vizuel ileti yolunda olası bir demiyelinizasyonu provoke ettiğini öne sürmüştür.

PR-VEP'te gözlenen bulgular, ataklar arasında görülebilen kortikal eksitasyonun artması veya inhibisyonun azalması ile sonuçlanan monoamin nöromediatörlerindeki değişiklikleri yansıtabilir (3,7). Bu spesifik değişiklikler, deneysel çalışmalarda ratlarda oluşturulan "yayılan depresyon"daki ile benzer özellikler göstermektedir Bu fenomen, posterior bölgelerden başlayan ve dakikada 2 mm hızla ön bölgelere doğru yayılarak Rolandic fissura ulaşıp orada yarım saat kadar süren kan akımında azalmanın eşlik ettiği ve serebral kortekste bir yavaşlamaya yol açan çeşitli nosiseptif stimuluslarla ortaya çıkarılmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında bu fenomene, başlangıçtan ancak 10-60 dakika sonrasında bazal düzeye dönebilen serebral uyarılmış potansiyellerin inhibisyonunun da eşlik ettiği gösterilmiştir (9-11,16). Çalışmamızda VEP'te saptanan latans ve amplitüd değişiklikleri

görsel kortikal disfonksiyonun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak vizuel prodromal migrenlilerde vasküler ve metabolik değişimlerle karakterize episodların, patern reversal uyarımda olduğu gibi standardize stimullara oksipital korteksin cevabında değişim meydana getirdiği söylenebilir. Çalışmamızda görsel auralılarda daha belirgin olmak üzere migrenli olgularda PR-VEP incelemesinin, santral sinir sisteminin nöronal fonksiyonlarını gösteren diğer yöntemlerle birlikte yararlı bir inceleme olduğu kanısına varılmıştır. VEP'te ağırlı tarafla ilişkili olarak major dalganın amplitüd artışı ve alan genişlemesi görülmekte ve latans değişikliklerine göre daha önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Asworth B, Maloney AFJ, Townsend HRA. Delayed visual evoked potentials with bilateral disease of the posterior visual pathway. *J Neurol Neurosurg Psych* 1978; 41: 449-451.
- 2- Bodis-Wollner J, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson Disease. *Brain* 1978; 101: 661-671.
- 3- Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982;45:464-467.
- 4- Diener HC, Ndosi NK, Koletzki E, Langohr HD. Visual evoked potentials in migraine. In: *Updating in headache* edit by Pfaffenrath V, Lundberg PJ, Sjaastad O Springer Verlag, Berlin- 1984:101-106.
- 5- Diener HC, Scholz E, Dichgans J, et al. Central Effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol* 1989; 25: 125-130.
- 6- Kandel ER. Processing of form and movement in the visual evoked potentials during migraine prophylaxis by propranolol and femoxetine. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 9-14.
- 7- Kennard C, Gawel M, Rudolph N, et al. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: *Research and Clinical Studies*. in *Headache* edit by Friedman AP, Granger ME Karger Basel, 1978: 73-80.
- 8- Lahat E, Nadir E, Barr J, et al. Visual evoked potentials: a diagnostic test for migraine headache in children. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 85-87.
- 9- Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-467.
- 10- Lauritzen M, On the possible relation of spreading cortical depression to classical migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 47-51.
- 11- Mariani E, Moschini V, Pastorino G, et al. Pattern reversal visual evoked potentials (VEP-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache* 1990; 30: 435-458.
- 12- Mariani E, Moschini V, Pastorino G, et al. Pattern reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache* 1988; 28: 269-271.
- 13- Meyer JS, Terayama Y, Takashima S, et al. Cerebral circulatory changes during migraine headache with aura. *Rev Neurosci* 1993; 4: 305-19.
- 14- Moreira Filho PF, Dantas AM. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine subjects without aura. *Arq Neuropsiquatr* 1994; 52:484-8.
- 15- Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH. Steady-state visual evoked potentials during migraine prophylaxis by propranolol and femoxetine. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 9-14.
- 16- Olesen J. The pathophysiology of migraine. In *Handbook of Clinical Neurology* edit by Clifford RF Elsevier, Amsterdam -1986; 59-83.
- 17- Polish J, Ehlers CL, Dalessio DJ. Pattern-shift visual evoked responses and EEG in migraine. *Headache* 1986; 26:452-456.
- 18- Sakai F, Stirling Meyer J. Regional cerebral haemodynamine during migraine and cluster headache measured by the Xe 133 inhalation method. *Headache* 1978;18:122-32.
- 19- Sicureti F, Anselmi B, Del Brasseo PL. Systemic non organic central pain A new syndrome with decentralisation supersensitivity. *Headache* 1978;18:133-6.
- 20- Skaer TL. Clinical presentation and treatment of migraine. *Clin Ther* 1996;18:229-45.
- 21- Tagliati M, Sabbadini M, Bernardi G, et al. Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96:1-5.