

MİGREN HASTALARINDA YÜKSEK DERECELİ GÖRSEL UYARI İLE NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİ

Nevzat Uzuner*, Demet Gücüyener**, Serhat Özkan***, Gazi Özdemir****

Amaç: Vazonöronal ilişki, nöronal fonksiyon ve vasküler reaktivitenin entegrasyonuna dayanır. Migrenli hastalarda başağrısız dönemde ve kontrol grubunda, transkranyal Doppler ile, her iki arka serebral arterde ve orta serebral arterde görsel uyarı ile kan akım hızı değişikliklerini inceledik. **Yöntem ve Gereçler:** Yirmibeş migren hastası ve 25 kontrol olgusu incelemeye alındı. Kan akım hızı değişikliklerini incelemek amacıyla, her iki arka serebral arter ve peşinden her iki orta serebral arter; 20 saniye gözler açık kompleks hareketli şekilleri ararken ve 20 saniye gözler kapalı dönemleri içeren 10 siklus boyunca transkranyal Doppler ile monitörize edildi.

Sonuçlar: Ne migren hastalarında ne de kontrol olgularında, mutlak kan akım hızı değerleri ve bu hızlardaki ilişkili artışlar düşünüldüğünde, iki taraf arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Migren hastaları, ASA'lerde kontrol olgularına göre her iki tarafta da görsel uyarılara daha düşük reaktivite gösterdi. Bununla birlikte, sağ tarafta ilişkili kan akım hızı artışı auralı migren hastalarında (28.1 ± 6.9 , $p=0.015$) kontrol olgularına (47.8 ± 3.1) göre istatistiki olarak anlamlı farklılık gösterdi. Ters olarak, auralı migrenli hastaları OSA'lerde, görsel uyarılara kontrollere göre daha yüksek reaktiviteye sahipti. Sağ tarafta ilişkili kan akım hızı artışı (21.1 ± 3.1 , $p=0.003$) kontrol olgularına (15.0 ± 0.6) göre anlamlı seviyeye ulaştı. **Tartışma:** Bizim sonuçlarımız, auralı migren hastalarının, kontrol olgularına göre yüksek seviyeli görsel uyarılara ASA'lerde daha az damarsal reaktivite ve/veya oksipital alanlarda daha az nöronal aktiviteye; OSA'lerde düşük seviyeli görsel uyarılara daha yüksek reaktiviteye sahip olduklarını göstermektedir. Bu muhtemelen ataklar arası dönem dahi, düşük enerji rezervleri ve artmış enerji ihtiyacını karşılayamamaya bağlıdır.

Anabtar kelimeler: Serebral kan akım hızı, migren, transkranyal Doppler

Assessment of Vasoneuronal Coupling in Migraine Patients Using Higher-Level Visual Stimuli

Objective: Vasoneuronal coupling depends on the integrity of neuronal function and vascular reactivity. We assessed the visual stimulus to blood flow velocity changes of both posterior cerebral arteries and middle cerebral arteries by transcranial Doppler sonography in migraine patients during attack free period and control subjects.

Materials and methods: Twenty-five migraine patients and 25 control subjects were investigated. Transcranial Doppler monitoring from both posterior cerebral arteries and subsequently from both middle cerebral arteries were performed; during 10 cycles of 20 seconds open eyes observing and searching complex moving visual images, and 20 seconds closed eyes to assess blood flow velocity changes. **Results:** Neither migraine patients or control subjects had significant side to side differences considering the absolute blood flow velocities and relative increase of these velocities. On the PCA's, migraine patients showed lower reactivity to visual stimuli on both sides than that of the control subjects. However, relative increase of blood flow velocity (28.1 ± 6.9 , $p=0.015$) showed statistical differences on the right side in the migraine patients with aura compared to the control subjects (47.8 ± 3.1). In contrast, migraine patients with aura had higher reactivity to visual stimuli on both MCA's than that of control subjects. The relative increase of blood flow velocity on the right side (21.1 ± 3.1 , $p=0.003$) reached a significant level compared to the control subjects (15.0 ± 0.6). **Conclusions:** Our results showed that, the migraine patients with aura had significantly lower neuronal activity in the occipital region and/or lower vascular reactivity on the PCA's in relation to higher-level visual stimuli and higher reactivity on MCA's with lower-level visual stimuli than that of control subjects. This is probably due in part to lower energy reserves and the inability to accommodate increased energy expenditure even in the interictal period.

Key words: Cerebral blood flow velocity, migraine, and transcranial Doppler sonography.

*; Doç.Dr., **; Yard. Doç. Dr., ***; Dr.,

****; Prof.Dr. Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

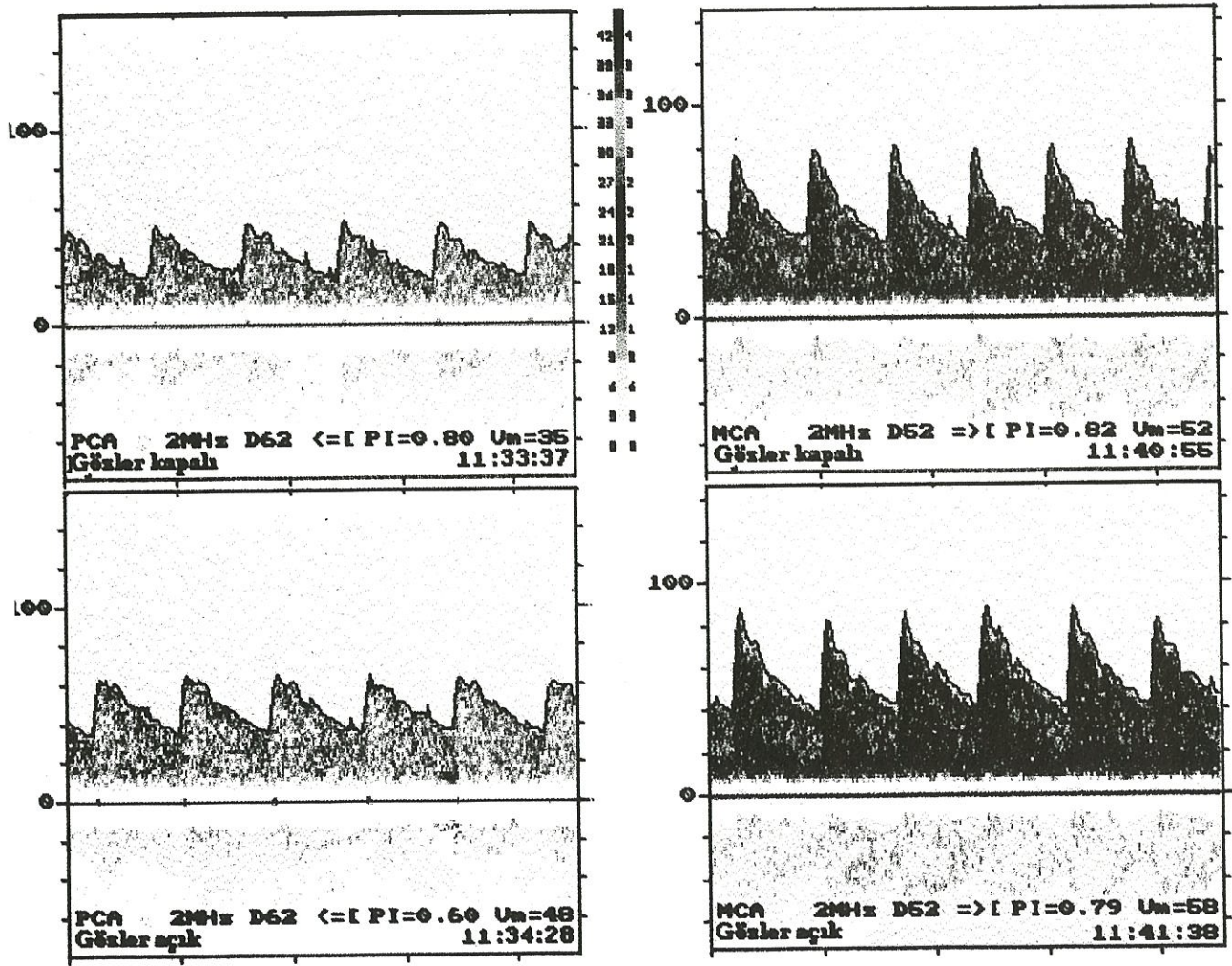
Metabolik gereksinmeye bağı olarak nöron fonksiyonuna bölgesel serebral kan akım artışı eşlik eder ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Şimdiye kadar "single photon emission computerized tomography" (SPECT), fonksiyonel "magnetic rezonance imaging" (MRI) ve "positron emission tomography" (PET) gibi birçok görüntüleme yöntemi nöron fonksiyonuna eşlik eden serebral kan akım (SKA) değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır (5,20,38,). Bu yöntemler yüksek gösterim gücüne sahip olmalarına karşın, ölçüm işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle anlık değişiklikler saptamak açısından yetersizdir.

"Transcranial Doppler" sonography (TCD), görsel uyarana cevap olarak serebral kan akımının bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı (SKAH) değişiklikleri hakkında bilgi verebilmektedir

(2,26). Bundan başka TCD damarsal cevabın anlık değişikliklerine ait bilgi verebilmektedir (1). Baş ağrısız dönemde görsel uyarıya karşı oluşan cevaplar anlamında, migrenin damarsal yönünü araştıran çok az sayıda TCD çalışması olmasına karşın, henüz henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konamamıştır (28,29). Bu çalışmalarda kullanılan görsel uyarılar düşük seviyeli. Bu nedenle, başağrısız dönemde migren hastaları ile kontrol grubunda, daha yüksek seviyeli görsel uyarılmış SKA hızı değişikliklerini, her iki arka serebral arterde (ASA) ve orta serebral arterlerde (OSA), TCD monitörizasyon ile incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem:

Çalışmaya uluslararası başağrısı derneğinin öngörülen kriterlerine (13) göre seçilen 25 migrenli hasta

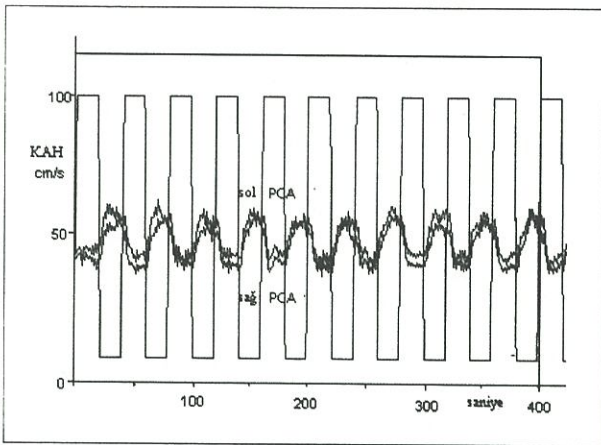


Şekil 1: ASA akım sinyalleri P2 parçasında ve OSA akım sinyalleri M2 parçasında kaydedildi. Üstteki spektral kayıtlar gözler kapalı ve alttakiler gözler açık duruma karşılık gelmektedir. Gözler açıldığında ortalama hızdaki artış görülmektedir. D bulunma derinliğini mm olarak gösteriyor; →■, akım yönü; PI, pulsatilite indeksi; Vm, ortalama hız.

Tablo 1: Her iki OSA ve ASA'de yüksek seviyeli uyarılmış cevapların özeti.

	ASA		OSA	
	Sol taraf Δ KAHA (%)	Sağ taraf Δ KAHA (%)	Sol taraf Δ KAHA (%)	Sağ taraf Δ KAHA (%)
Auralı migren (n=6)	27.7±8.1	28.1±6.9*	18.1±2.1	21.1±3.1#
Aurasız migren (n=19)	35.5±4.8	41.9±4.5	15.7±1.1	16.5±1.6
Tüm migren hastaları (n=25)	34.0±4.2	39.1±4.0	16.3±1.0	17.6±1.5
Kontrol olguları (n=25)	42.3±3.2	47.8±3.1	14.9±0.8	15.0±0.6

Δ KAHA kan akım hızındaki ilişkili artışı gösteriyor. Grup ortalamaları için two-tailed t-test, Değerler; ortalama±standart hata'dır, (n) olgu sayını gösteriyor. * p = 0,015 (auralı migren ve kontroller arasında). # p = 0,003 (auralı migren ve kontroller arasında)



Şekil 2: 10 siklus boyunca sağ ve sol ASA'de kan akım hızlarının aynı anda devamlı kaydı. Herbir siklus sırasıyla gözler kapalı (20 saniye) ve ardından gözler açık uyarıyı (20 saniye) içerir. Gözlerin açılması ile her siklusta düzenli olarak kan akım hızlarında artışa yol açmaktadır.

(7 erkek, 18 kadın; yaş ortalaması±standart hata, 28.1±1.8 yıl) ve 25 kontrol olgusu (12 erkek,13 kadın yaş ortalaması±standart hata, 25.4±0.7 yıl) alındı. Hastaların migren öyküleri 1 ile 13 yıl arasında olup ortalama atak sıklığı yılda 7 olarak bulundu. Hastalara testten önce 1 hafta içinde tedavi verilmedi. Kontrol kişilerinin tıbbi veya nörolojik bir hastalık öyküsü yoktu. Bütün hastalar ve kontroller rutin hematolojik ve klinik muayeneden geçirildi ve kranyal komputere tomografi yapıldı. Hastaların hepsi başağrısı atağından sonraki en az beş gün sonra muayene edildi.

Hastalarda sıkıca takılan bir kafa bandı ile iki taraflı olarak yerleştirilen 2-MHz'lik Doppler problemleri ile her iki ASA eşzamanlı olarak kaydedilerek uzun süreli TCD (Multidop X4/TCD8, DWL Elektronische Systeme GmbH) ekranında izlendi. İşlemin detayları ve kan damarlarının bulunması ve tanımlanması daha

önceki yayınlarda bildirilmiştir (11,25). Kısaca, temporal kemik üzerinden ASA'nin ikinci segmenti (kan akımının yönü probdan uzaklaşır şekilde) 60-64 mm derinliğinde bulundu. Her iki tarafta da kan akım hızının görsel uyarı ile belirgin derecede artması, bulunan damarın ASA olduğuna işaret etmektedir (Şekil 1). Benzer şekilde her iki OSA (akım yönü proba doğru), 48-56 mm derinliğinde tespit edildi.

Görsel uyarı, üzerinde resimler olan, 40 cm. yükseklikte ve 25 cm. çapında bir silindir kullanılarak gerçekleştirildi. Resimler farklı şekil, büyüklük ve renkteydi. Silindir, kişilerin 50 cm. önüne yerleştirildi. uyarının devamlılığını sağlamak ve sakkadik göz hareketlerini ortaya çıkarmamak için devamlı düşük hızda (dakikada 5 devir) çevrildi. Başlangıçta bütün denekler tüm resimleri gördüler ve gözlerini açtıkları zaman dönen silindirde aramaları için bir hedef resim seçmeleri ve akıllarında tutmaları istendi. Hedef resim, alışkanlık yaratmamak için her bir siklusta değiştirildi. Tüm deneklere 10 siklus boyunca 20'şer saniyelik göz açıp hareketli silindir üzerindeki hedef resmin kaç adet olduğunu akıllarında tutma ve takiben 20'şer saniyelik göz kapama işlemi yaptırılarak uyarılmış görsel alanlardaki SKA hızı değişiklikleri izlendi (Şekil 2). Daha sonra, daha global, dikkat ile ilişkili reaksiyonları kontrol etmek için, her iki OSA monitörize edilirken test tekrarlandı.

Değerlendirme işlemi "off-line" yapıldı. Kişisel reaktivite, temel değerde ortalama değişiklik olarak, kan akım hızlarının ilişkili artışı olarak tanımlandı [Δ KAHA=100*(Hu-Hi)/Hi]. Hu, uyardaki maksimum hızı (gözler açık ve uyarı verilirken); Hi, istirahatteki minimum hızı (gözler kapalı); Hort, ortalama hızı gösterip, şekillerde gösterildiği gibi işlem sırasında özel bir programla hesaplandı.

İstatistiksel analiz için eşleştirilmemiş t testi ve ki kare testi kullanıldı, p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Migren hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu. Auralı migren hastalarında birisi, aurasız migren hastalarından 4'ü tek taraflı ağrıya sahipti.

Şekil 3'te, her iki ASA ve OSA'de görsel uyarılmış akım cevapları gösterilmiştir. Üstteki (kontrol), ortadaki (aurasız migren), ve alttaki (auralı migren) şekiller, ASA ve OSA'deki görsel uyarana kan akım hızındaki anlamlı yükselmeleri göstermektedir. Auralı migren hastalarında, ASA'de en düşük reaktivite gözlenirken, OSA'de en yüksek reaktivite gözlemlendi.

Tüm migren hastaları ve kontrol olgularında, anlamlı iki taraf farklılığı bulunmuyordu. Auralı migren hastalarında uyarı sırasında her iki ASA'de mutlak kan akım hızları daha düşüktü ve istirahatteki ASA mutlak SKA hızları, hem aurasız migren hastalarında hem de kontrol grubunda daha yüksekti (veriler gösterilmedi). Bu farklılıkların sonucu olarak, aurasız migren hastalarına göre ve kontrol grubuna göre, her iki tarafta ASA'lerde göreceli SKA hız artışı daha düşüktü (tablo 1). Bununla birlikte, kontrol olguları ile karşılaştırıldığında, sağ taraftaki OSA'deki göreceli kan akım hızı artışı anlamlı seviyeye ulaştı ($p=0.015$).

Aynı zamanda, auralı migren hastalarının istirahatte ve uyarı sırasında, her iki OSA mutlak SKA hızları, aurasız migren hastaları ve kontrol olgularına göre daha yüksekti (veri gösterilmedi). Bu nedenle, OSA'lerde her iki taraftaki göreceli SKA hızı artışı, aurasız migren hastaları ve kontrol olgularına göre daha yüksekti. Auralı migren hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yine sağ tarafta anlamlı farklılık vardı ($p=0.003$).

Tartışma:

Görsel uyarı, hem migrenli hastalarda, hem kontrollerde taraflar arasında anlamlı farklılık göstermeksizin, hem ASA'lerde, hem de OSA'lerde gösterilebilir bir SKA hızı artışı yarattı. Çok yakın zamanda transkranyal magnetik uyarı ile yapılan bir çalışmada, magnetik uyarılmış potansiyelin birleşik motor aksiyon potansiyeline oranı, magnetik uyarılmış potansiyel eşliğinin ve latenstanın, aura veya başağrısı tarafına bağlı olmadığını gösterilmesi ile migrende her iki hemisferin eşit olarak etkilendiğine işaret etmektedir (34). Bununla birlikte sağ tarafta daha yüksek cevap eğilimi vardı. Bu bulgu, görsel olaylar için sağ tarafta hemisferik dominans olduğunu gösteren bir PET çalışması ile uyumludur (8).

Sadece 1 auralı ve 4 aurasız migren hastasında tek taraflı başağrısı olduğundan, yetersiz sonuca varmamak için, taraflar arası farklılığı başağrısı tarafına göre analiz etmedik.

Sağlıklı kişilerde, oksipital bölgeyi besleyen ASA'lerde görsel uyarı ile SKA hızında artışı gösteren birçok TCD çalışması vardır (7,12,25,27). Bununla beraber bu sonuçlar büyük değişkenlik göstermektedir. Bunlar büyük olasılıkla uyarı uygulamalarına (göz açma-kapama, gözler açıkken çevreye bakma-kapama, farklı hızlarda ışık uyarısı, hareketli kompleks resimleri gözlemlene) ve bunun yanında normal kişisel farklılıklara bağlıdır. Tersine, migrenli hastalarda, başağrısız dönemde görsel uyarılmış cevapları inceleyen TCD çalışması çok azdır (28,29). Bununla ilgili ilk raporda, ASA'lerde basit göz açma ve kapamaya SKA hızı cevabı, migrenli hastalarda (%14.1), kontrollere (%11.4) göre daha belirgindir. Bu yazıda, migren hastalarındaki ışık uyarana bu belirgin cevaptan, damar tonusunun artışı ve instabilitesinin sorumlu olabileceği fikri ortaya atılmıştır (29).

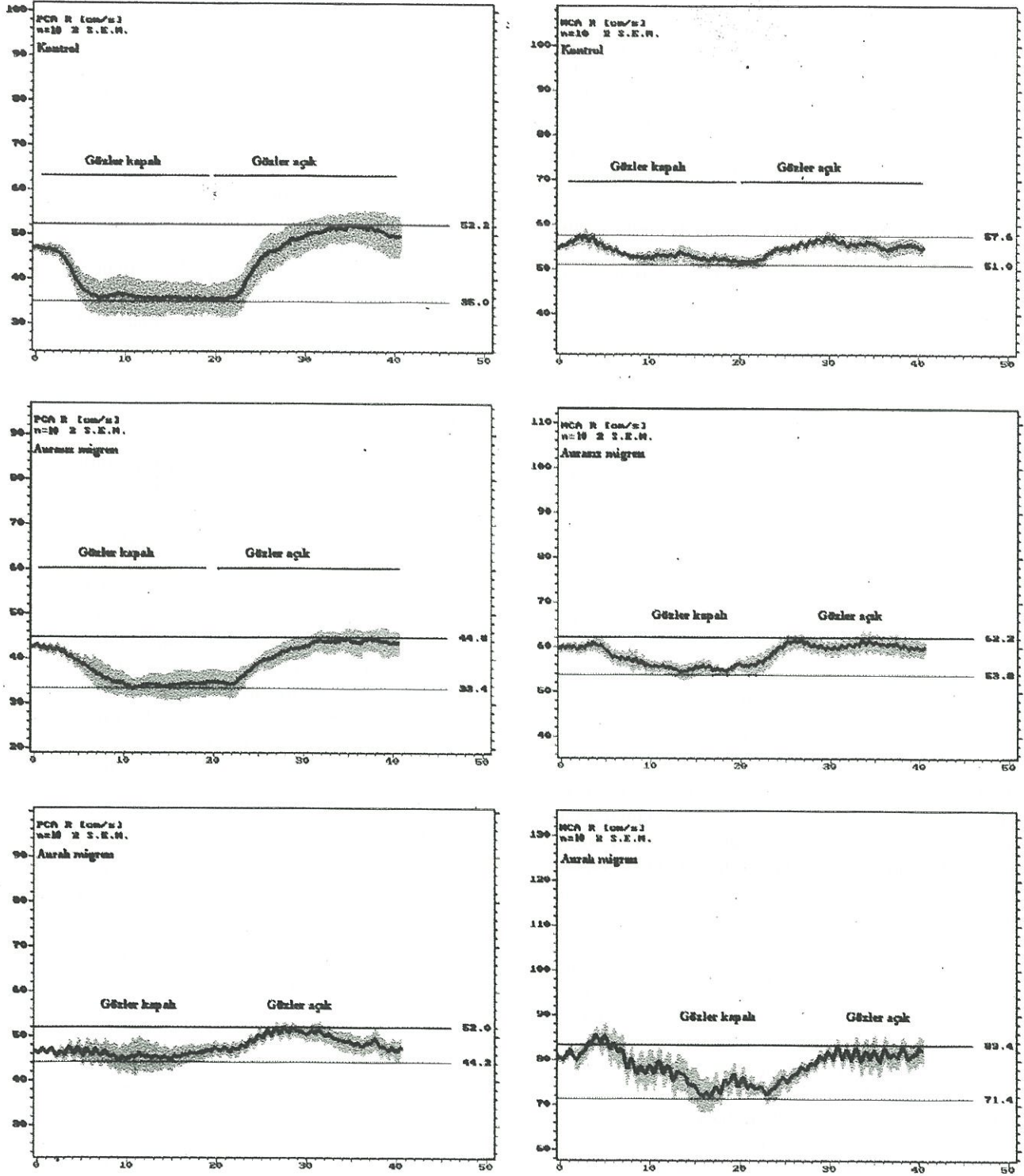
Diğer bir çalışma da benzer sonuçlar göstermektedir (28). ASA'lerde görsel uyarılmış SKA cevabı oluşturmak için uyguladıkları, ışık uyarısı ve kompleks imajların izlenmesidir. Migren hastalarında her iki ASA'de SKA hızlarında, görsel uyarı ile (%17.4) ve kompleks imajların izlenmesi ile (%20.3) artış gözlenirken; kontrol gruplarında bu değerler (sırasıyla %9.9 ve %10.2) daha düşük bulunmuştur.

Özet olarak, farklı metodlar kullanılan bu iki çalışmanın sonuçları, migren hastalarının, ataklar arasında bazı uyarı formlarına hipersensitif olduğunu göstermektedir. Migren hastalarında, ataklar arası dönemde yapılan uyarılmış potansiyeller çalışmaları da bu bulguyu desteklemektedir (6,15,24,32). Bununla birlikte, VEP amplitüdlerinde farklılıkların anlamlı anlamlı olmadığı ya da hiç farklılık olmadığı bildirilmiştir (17,23).

Yakın zamanda, Wray SH ve arkadaşları auralı migrenli hastalarda yüksek seviyeli uygulamalarda (resim isimlendirme, kelime okuma) kontrol grubuna göre farklılık yokken, düşük seviyeli uygulamalarda artmış duyarlılık olduğunu göstermişlerdir (39). Bu açıkça göstermektedir ki, düşük seviyeli uygulamalar asıl görme korteksini uyarmaktadır. Başka bir taraftan, yüksek seviyeli uygulamalar, kognitif fonksiyonu da kapsamına bağlı olarak sadece görme korteksini değil ikincil ve bunlarla bağlantılı görme kortekslerini de uyarmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, daha önceki TCD çalışmalarındaki görsel uyarılar (7,12,25,27,28,29) düşük seviyeli olarak tanımlanabilir. Biz, hareket eden objelerin basit gözlenmesine bir kognitif fonksiyon da eklediğimiz için, ASA'ın incelenmesinde bizim kullandığımız görsel uygulama yüksek seviyeli olarak isimlendirilebilir. OSA'ler oksipital bölgeyi besleyen ana arterler olmadığı için, görsel uyarı ile OSA'ın incelen-

Şekil 3: Figürler, gözler açık ve kapalıken, 10 siklus süresince kaydedilen sağ ASA (figürün sol tarafı) ve sağ OSA'daki (figürün sağ tarafı) ortalama cevapların dalga yapısını gösteriyor.



Üstteki (kontrol), ortadaki (aurasız migren bastaları) ve alttaki (auralı migren bastaları) figürler ASA ve OSA'da (ortalama değer, koyu renk alanlar $\pm 2SS$) kan akım hızlarında anlamlı artışı gösteriyor. Maksimum ve minimum değerler, uyarı ve istirahatte tek bir değer olarak hesaplandı.

mesinde bizim kullandığımız uygulama düşük seviyeli olarak isimlendirilebilir Bu nedenle, her 2 OSA'de görsel uyarıya yüksek reaktivite gözlenmesi, (migren hastalarında), şaşırtıcı değildir ve bu sonuç yukarıda değinilen TCD çalışmaları ile uyumludur.

Migren ataklarında (36), ve ataklara arası dönemde (4,19), beyin enerji anormallikleri, yapılan "31-phosphorus magnetic rezonance spectroscopy" çalışmaları ile bildirilmiştir. Beyin hücrelerinde fosforilasyonda azalmayı gösteren, yüksek enerjili fosfatın düşük enerjili fosfata oranında düşüklük her iki durumda da gösterilmiştir. Bununla, migrenli hastaların beyin hücrelerinin daha az enerji rezervi bulunduğunu ve bu nedenle artmış enerji harcamasına uyumunun daha az olduğunu anlıyoruz (18). Bu bulgular, belli bir eşik noktasından sonra beynin fazla enerji gerektiren uyarı ve mental aktivite durumlarında aktivitenin devamlılığını sağlamak için gerekli iyon pompalarını çalıştırılmaması ve fonksiyon kaybının olduğu varsayımı ile uyumludur (37). Ayrıca, migrenli hastalarda başağrısız dönemde yapılan olaya bağlı potansiyel "event related potential" (ERP) çalışmaları göstermiştir ki; başağrısız dönemde migrenli hastalarda uyanıklığın daha yüksek ve yüzeysel dikkatin daha fazla olmasıdır, ancak otomatik ve /veya istemli olaylarda daha fazla zamana ihtiyaç duyarlar (9,35).

Bu bulguya göre, auralı migrenli hastaların her iki ASA'inde yüksek seviyeli görsel uyarıya daha az reaktivitenin muhtemel açıklaması, auralı migren hastalarında, enerji harcamasında artış gerektiren yüksek seviyeli görsel uyarıya yeterli cevap sağlanamamasıdır.

Tüm bu çalışmaların dışında, semptomsuz dönemde migrenin damarsal yapısını inceleyen birçok SPECT ve TCD çalışması vardır. Son dönemdeki çalışmalar, migren hastalarında bazal serebral damarlarda daha yüksek kan akım hızlarını göstermiştir ve migrenlilerde bazal damarlarda artmış ortalama hızlar için muhtemel fizyolojik zeminin vazokonstrüksiyon olduğu sonucuna varmaktadır (3,22,16). Yeni bir çalışmada, auralı migrenli hastalarda, hiperventilasyonla oluşturulan hipokapninin reaktiviteyi anlamlı şekilde artırdığı, aurasız migrenlilerde bunun olmadığı bulunmuştur (30). Başka bir yeni çalışmada, migren hastalarında, artmış serebrovasküler reaktiviteyi gösteren, asetazolamid ile bazal serebral arterlerde kontrollere göre anlamlı olarak artmış kan akım hızları bulunmuştur (33). Bununla birlikte, başka bir yeni çalışmada, auralı migren hastalarının hipokapni ve hiperkapniye daha az reaktif oldukları gösterilmiştir. Başağrısız dönemde aurasız migren hastalarında, hipokapniye daha fazla cevap veremeyen temel bir arterioller vazodilatasyon ve/veya bazal serebral arterlerde artmış vasküler tonusu düşündürmektedirler (31). Bu

çalışmalar migren hastalarının, ataklar arası dönemde de stabil olmayan damarsal yapıya sahip olduklarını düşündürmektedir. Buna karşın, biz, her iki ASA ve OSA'da hasta ve kontrol grupları arasında mutlak kan akım hızları arasında anlamlı farklılık gözlemlemedik.

Sonuçlarımızı yukarıdaki bilgilerin ışığında yorumladığımızda; nöron fonksiyonunun normal olduğunu düşünürsek, bizim sonuçlarımız auralı migren hastalarında nöronun metabolik ihtiyacına azalmış damarsal reaktivitenin eşlik ettiğini düşündürmektedir. Diğer bir taraftan, damar fonksiyonunun normal olduğunu düşündüğümüzde, bizim sonuçlarımız yüksek seviyeli görsel uyarılara azalmış nöronal ekzitabilitateyi gösterir. Bize göre, bu çalışmanın temel handikapı, nöronal aktivite ve damarsal reaktivite arasındaki entegrasyonun aynı zamanda normal astrosit fonksiyonunu da gerektirmesinden dolayı, (14,21), migrendeki disfonksiyonun orijinini tam olarak gösterememesidir.

Sonuç olarak, migren hastalarında ve kontrol olgularında daha yüksek kan akım hızı cevabı sağlayan, düşük seviyeli görsel uygulamaya kognitif fonksiyonun eklendiği modifiye bir görsel uyarı uygulaması gerçekleştirdik. Bu uygulama, ne yazık ki, olguların daha fazla kooperasyonunu gerektirmektedir. Düşük seviyeli görsel uyarıların aksine, bizim bulgularımız, ataklar arası dönemde auralı migrenli hastalarında daha yüksek seviyeli uyarılara ASA'lerde daha düşük damarsal reaktivite ve/veya oksipital bölgede daha düşük nöronal aktiviteye sahip olduklarını işaret etmektedir. Bu büyük olasılıkla daha az enerji rezervi ve artmış enerji ihtiyacını karşılayamamaya bağlıdır. Sonuçta, bulgularımızı aydınlatmak için, aynı metodolojinin kullanıldığı daha geniş hacimli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- 1- Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenberg W, et al. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20:45-52.
- 2- Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke*. 1987;18:771-775.
- 3- Abernathy M, Donnelly G, Kay G, et al. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.
- 4- Barbioli B, Montagna P, Cortelli P, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992;42:1209-1214.
- 5- Connolly A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, et al. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology*. 1993; 188:125-130.
- 6- Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry 1982;45:464-467.
- 7- Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res*. 1989; 77:437-441.
 - 8- Corbetta M, Miezin FM, Petersen Se. Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science*. 1990;248:1556-1559.
 - 9- Evers S, Bauer B, Suhr B, et al. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997;48:108-113.
 - 10- Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, et al. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995;92(2):166-169.
 - 11- Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand techniques. In: Newell DW, Aaslid R, Eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:9-31.
 - 12- Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke*. 1990;21:1746-1748.
 - 13- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl 7):1-96.
 - 14- Kandel ER. Nerve cells and behavior. In: *Principles of Neural Science*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (eds) Elsevier, New York, 1991:18-32.
 - 15- Kennard C, Gawel B, Rudolph N de M, et al. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: *Research and Clinical Studies in Headache*. Friedman AP, Granger M, Critchley M (eds). Karger, Basel. 1978:73-80.
 - 16- Maini C, Turco G, Castellano G, et al. Cerebral blood flow and volume in symptom-free migraineurs; a SPECT study. *Nuclear Medicine* 1990;29(5):210-214.
 - 17- 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.
 - 18- Montagna P, Cortelli P, Barbioli B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia* 1994;14: 184-193.
 - 19- Montagna P, Cortelli P, Monari L, et al. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994;44(4):666-669.
 - 20- Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localization of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci*. 1989;12:282-284.
 - 21- Newman EA. High potassium conductance in astrocyte endfeet. *Science* 1986;233:453-454.
 - 22- Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbance in migraine: pathophysiological complications. *Cerebrovascular Brain Metabolism Rev* 1992;3(1):1-28.
 - 23- Raudino F. Visual evoked potentials in patients with migraine. *Headache* 1988;28:531-533.
 - 24- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visually evoked potentials in migraine. *Cephalalgia* 1997;17:742-747.
 - 25- Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M. Visually evoked cerebral blood flow response. *J Neuroimaging*. 1992;2:65-70.
 - 26- Sortenberger W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, Eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
 - 27- Sturzeneger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke* 1996;27:2256-2261.
 - 28- Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, et al. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: A transcranial Doppler study. *J Neurol*. 1992;239:338-342.
 - 29- Thie A, Fulendorf A, Spitzer K, et al. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine: Ultrasonic features during headache-free period. *Headache*. 1990;30:201-208.
 - 30- Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura - a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995;15:211-215.
 - 31- Totaro R, Marini C, DeMatteis G, et al. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997;17:191-194.
 - 32- Tsounis S, Milonas J, Gillian F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*. 1993;13:267-271.
 - 33- Valikovic A, Olah L, Fulsdi B, et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996;36(5):323-328.
 - 34- Van-der Kamp W, Maassen-VanDen Briuk A, Ferrari MD, et al. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139(1):106-110.
 - 35- Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995;25(1):3-11.
 - 36- Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31NMR spectroscopy. *Neurology* 1989;39:538-541.
 - 37- Welch KMA. Migraine: a behavioural disorder. *Arch Neurol* 1987;44:323-327.
 - 38- Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, et al. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med*. 1991; 32:210-215.
 - 39- Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain*. 1995;118: 25-35.