

# Migren ve Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrıları ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi / *The Association Between Haematological Parameters, Migraine and Tension Type Headache*

Hatice Demirel,<sup>1</sup> Ufuk Emre,<sup>2</sup> H. Tuğrul Atasoy,<sup>3</sup> Aysun Ünal,<sup>2</sup> Handan Ankaralı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>S.B. Batman Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü, BATMAN

<sup>2</sup>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

<sup>3</sup>Zonguldak A Tıp Merkezi Nöroloji Bölümü, ZONGULDAK

<sup>4</sup>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı, ZONGULDAK

## ABSTRACT

### **The Association Between Haematological Parameters, Migraine and Tension Type Headache**

**Scientific background:** Migraine and tension type headache (TTH) are the most common primary headaches, which affect the activities of daily living. Although the relationship between haematological diseases (anemia, polycythemia, heamochromatosis) and headache is accepted in neurology practice, studies examining iron deficiency or metabolism in patients with episodic tension type headache (ETTH) and migraine are in limited number.

**Objectives:** In this study we aimed to investigate the relationship between primary headaches (migraine and episodic tension type headache) and iron deficiency anemia parameters.

**Cases and method:** 132 migraine and 120 ETTH patients were included into study. Total blood count examinations, serum iron, Iron

Binding Capacity (IBC), ferritin, platelet (Plt), vitamin B12 and folic acid levels were examined in all patients.

**Results:** In migraine group, the increased frequency of headache was correlated with elevated level of ferritin, and decreased level of IBC. In TTH patients, the increased frequency of headache was found to be correlated with decreased levels of Hb, Htc, ferritin, and increased level of IBC. In all patients, no correlation was found between the haematological parameters and duration and severity of headache.

**Conclusion:** This study emphasizes that in patients with primary headaches, especially TTH, examination of iron metabolism will be helpful in planning the treatment and follow-up.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) günlük yaşam aktivitelerini etkileyen, en sık görülen birincil baş ağrılarıdır. Nöroloji

**Anahtar kelimeler:** migren, epizodik gerilim tipi baş ağrısı, demir eksikliği anemisi

**Keywords:** migraine, episodic tension type headache, iron deficiency anemia

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ufuk Emre

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

67600, Kozlu/ZONGULDAK

Tel: 0372 261 01 69-3197 Faks: 0372 261 01 35

ufuemr@gmail.com, ufuk\_emre@mynet.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 15.12.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2009

pratiğinde, baş ağrıları ile hematolojik hastalıklar (anemi, polisitemia, hemakromatozis) arasındaki ilişki kabul görmesine rağmen, epizodik gerilim tipi baş ağrılı (EGTBA) ve migrenli hastalarda demir metabolizması ve eksikliğinin incelendiği çalışmaların sayısı sınırlıdır.

**Amaçlar:** Biz bu çalışmada migren ve EGTBA ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Olgular ve yöntem:** Çalışmaya 132 migren ve 120 EGTBA hastası dahil edildi. Tüm hastalarda tam kan sayımı, serum demir (De), demir bağlama kapasitesi (DeBK), ferritin, platelet (Plt), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri incelendi.

**Sonuçlar:** Migren grubunda, baş ağrısı sıklığı arttıkça DeBK düzeyinde azalma, ferritin düzeyinde artış saptandı. EGTBA hastalarında ise ağrı sıklığı arttıkça Hb, Htc, ferritin değerlerinde azalma, DeBK düzeyinde artış saptandı. Her iki grupta, hastalık süresi ve ağrı şiddeti ile hematolojik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

**Yorum:** Bu çalışmada, primer baş ağrısı hastalarında, özellikle GTBA'da demir metabolizmasının incelenmesinin takip ve tedavinin planlanmasında yardımcı olacağı gösterilmektedir.

## GİRİŞ

Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA), günlük yaşam aktivitesini olumsuz yönde etkileyen ve toplumda yaygın görülen birincil baş ağrılarıdır. Migren sıklığı kadınlarda yaklaşık %17.6, erkeklerde %6 oranında bildirilirken, GTBA sıklığı kadınlarda %34-86, erkeklerde %28-63 arasında değişmektedir.<sup>1</sup>

Hem migren hem GTBA'nın patogenezinde birçok farklı etken sorumlu tutulmaktadır.<sup>1</sup> Anemi, polisitemi gibi hematolojik bozukluklarla baş ağrıları arasında ilişki olduğu bilinmesine karşın, baş ağrısı özellikleri ile (sıklık, şiddet, süre gibi) hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda migren ve kronik günlük baş ağrısı hastalarında periaquaduktal gri cevherde artmış demir birikimi saptanırken,<sup>2</sup> hipoksiye neden olan artmış vizkozite ile karakterize polisitemia veralı hastalarda<sup>3</sup> ve derin anemi tablosunda baş ağrısı sıklık ve şiddetinin arttığı<sup>4</sup> belirtilmektedir.

Biz bu çalışmada migren ve EGTBA hastalarında baş ağrısı özellikleri ile (hastalık süresi, atak sıklığı ve şiddeti) hematolojik parametreler, özellikle demir eksikliği ile ilgili parametreler arasındaki (hemoglobin, hematokrit, platelet, serum De, DeBK, ferritin ve vitamin B12 düzeyleri) ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2005-Temmuz 2007 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, tetkikleri tamamlanmış, IHS 2004 sınıflamasına göre migren tanısı alan 132, EGTBA tanısı alan 120 hasta dahil edildi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 27.04.2005 tarih ve 2005-04 sayılı toplantı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Ağrı şiddetini değerlendirmede visuel analog skala (VAS) kullanıldı. Çalışmaya son 10 yıldır Zonguldak ilinde yaşayan, 20-60 yaş arası, IHS 2004 kriterlerine göre migren ya da EGTBA tanısı alan, aşırı analjezik kullanımı olmayan, kontrolsüz hipertansiyonu ya da kafa içi yer kaplayıcı lezyonu saptanmayan, son bir yıl içinde anemi ya da polisitemi nedeniyle tedavi almamış, son 6 ay içinde kanama, cerrahi operasyon öyküsü bulunmayan, kan ya da kan ürünü verilmemiş, hematolojik hastalık, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, kanser, gebelik öyküsü bulunmayan hastalar dahil edildi. Baş ağrısı ile ilgili, hastalık süresi (yıl olarak), 1 ay içinde geçirdiği atak sayısı, ağrının karakteri, şiddeti, eşlik eden şikayetler, analjezik kullanımı ve ağrının karakterinde değişim olup olmadığı sorgulandı. Sosyo-demografik özellikleri (yaş, medeni durum, eğitim durumu, tıbbi öz geçmişi, meslek) kayıt edildi.

Tüm hastaların hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hacmi (MCH), MCHC, serum demir (De), demir bağlama kapasitesi (DeBK), ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri hasta dosyalarından kayıt edildi. Çalışmada hastalık süresi, aylık baş ağrısı sıklık ve şiddeti ile Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, serum De, DeBK, ferritin ve platelet düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Tam kan sayımı Beckman Coulter cihazında counter prensibi (Model Coulter LH 750 Analyzer USA) ile ölçüldü. Serum De, DeBK düzeyleri Modüler P cihazında kalorimetrik yöntemle, vitamin B12 (220-925 pg/ml); folik asit (4,2-19,9 ng/ml) düzeyleri

Modüler E 170 cihazında (ECLIA, Roche E-170) kompetisyon, ferritin düzeyi (10-120 ng/ml) ise sandviç prensibi ile ölçüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Cinsiyet ile migren, EGTA arasındaki ilişkinin araştırılmasında pearson ki-kare analizi, yaş, Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, Plt, De DeBK, ferritin değerleri bakımından migren ve EGTA gruplarının karşılaştırılmasında ise independent t-test kullanılmıştır. Ayrıca ağrı şiddeti bakımından migren ve EGTA gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, değişkenler arası doğrusal ilişkilerin belirlenmesinde ise Spearman rank korelasyon testi kullanılmıştır. I. tip hata yapma olasılığı %5 olarak alınmıştır. Bu araştırma için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11 paket programı kullanıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalarda anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya 132 migren, 120 EGTA hastası dahil edildi. Migren hastaların 14'ü erkek (%10.6), 118'i kadın (%89.4), EGTA hastalarının 26'sı erkek (%21.7), 94'ü kadındı (%78.3). Migren hastalarının yaş ortalaması  $37.4 \pm 8$ , EGTA hastalarının ise  $40.2 \pm 9.4$  idi. İki grup arasında yaş dağılımı yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta hastalık süresi, baş ağrısı sıklığı ve şiddetinin (VAS) ortalama değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Her iki grup içinde, 26 (%12) hastada hipertansiyon, 14 (%6) hastada psikiyatrik bozukluk, 4 (%2) hastada gastrointestinal sisteme ait hastalık öyküsü, 2 (%1) hastada diabetes mellitus vardı. 170 hastada ise sistemik hastalık öyküsü yoktu. Sigara kullanımı migren grubunda %23.7, EGTA grubunda ise %27.5 idi. Sigara kullanımı açısından

**Tablo 1.** Her iki grupta hastalık süresi, baş ağrısı sıklık ve şiddet dağılımı

	Migren	EGTA	P
Süre/yıl	11.4±7.9	7.3±6.7	0.0001
Sıklık/gün	4.1±3.3	5.6±3.9	0.01
Şiddet (VAS)	8.5±1.2	6.5±1.4	0.0001

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.465$ ).

Migren ve EGTA grupları arasında ortalama Hb, Hmt, serum De, DeBK ve serum ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Benzer şekilde ortalama MCV, MCH ve MCHC değerleri yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.38$ ,  $p=0.66$ ,  $p=0.95$ ).

**Tablo 2.** Her iki grupta demir eksikliği parametreleri ve platelet değerlerinin ortalamaları

	Migren (n=132)	EGTA (n=120)	P
Hb (g/dl)	12.9±1.6	13.1±1.7	$p=0.5$
Htc (%)	%38.2±4.2	%38.7±4.7	$p=0.3$
PLT ( $10^9$ /ul)	280.1±63	255±69.9	$p=0.03$
De (ug/dl)	76.7±43.2	74.6±39.8	$p=0.70$
DeBK (ug/dl)	374.1±56.9	372.4±62.5	$p=0.83$
Ferritin (ng/ml)	35.8±38.1	41.3±50.8	$p=0.32$

Migren grubunda serum vitamin B12 düzeyi  $274.8 \pm 127.5$  pg/ml, EGTA grubunda ise  $278.8 \pm 122.5$  pg/ml idi. Serum folik asit düzeyleri migren grubunda  $9.7 \pm 7.1$  ng/ml, EGTA grubunda ise  $13 \pm 45.4$  ng/ml olarak bulundu. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.8$ ,  $p=0.4$ ).

Her iki grupta hastalık süresi, baş ağrısı atak sıklığı ve şiddeti ile Hb, Htc, serum De, DeBK, ferritin, Plt değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; migren grubunda baş ağrısı sıklığı arttıkça DeBK'de azalma ( $r=-0.184$ ,  $p=0.035$ ), ferritin düzeyinde ise artış ( $r=0.187$ ,  $p=0.032$ ) saptandı. Baş ağrısı sıklığı ile Hb, Htc, serum De ve Plt düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık süresi ve ağrı şiddeti (VAS) ile Hb, Htc, serum De, DeBK, ferritin ve Plt değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p$  ve  $r$  değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir).

EGTA grubuna bakıldığında ise; ağrı sıklığı arttıkça Hb ( $r=-0.252$ ,  $p=0.005$ ), Htc ( $r=-0.208$ ,  $p=0.023$ ), ferritin ( $r=-0.260$ ,  $p=0.004$ ) değerlerinde azalma, serum DeBK ( $r=0.214$ ,  $p=0.019$ ) değerlerinde ise artma saptandı. Baş ağrısı sıklığı ile Plt ve serum De değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık

**Tablo 3.** Her iki grupta incelenen parametrelerin p ve r değerleri

	Hb	Htc	Serum De	DeBK	Ferritin	Plt
<b>Migren</b>						
Baş ağrısı sıklığı	r=0.171, p=0.050	r=0.157, p=0.072	r=0.111, p=0.206	<b>r=-0.184,</b> <b>p=0.035*</b>	<b>r=0.187,</b> <b>p=0.032*</b>	r=0.011, p=0.897
Hastalık süresi	r=0.061, p=0.491	r=0.048, p=0.586	r=0.033, p=0.736	r=-0.091, p=0.298	r=0.008, p=0.93	r=-0.084, p=0.336
Ağrı şiddeti	r=0.014, p=0.873	r=-0.001, p=0.992	r=0.034, p=0.701	r=-0.129, p=0.141	r=0.042, p=0.362	r=0.168, p=0.055
<b>EGTB</b>						
Baş ağrısı sıklığı	<b>r=-0.252,</b> <b>p=0.005*</b>	<b>r=-0.208,</b> <b>p=0.023*</b>	r=-0.098, p=0.286	<b>r=0.214,</b> <b>p=0.019*</b>	<b>r=-0.260,</b> <b>p=0.004*</b>	r=-0.094, p=0.308
Hastalık süresi	r=-0.058, p=0.528	r=-0.05, p=0.550	r=0.166, p=0.069	r=-0.011, p=0.903	r=0.066, p=0.473	r=-0.136, p=0.139
Ağrı şiddeti	r=-0.137, p=0.135	r=-0.115, p=0.212	r=-0.071, p=0.442	r=0.152, p=0.098	r=-0.103, p=0.262	r=0.060, p=0.517

süresi ve ağrı şiddeti ile Hb, Htc, Plt, serum De, DeBK, ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Baş ağrısı toplumun hemen her yaş grubunda görülen önemli bir sağlık sorunudur. Etiyolojisinde farklı nedenlerin saptandığı birincil baş ağrıları ile hematolojik parametreler, özellikle demir metabolizması ile ilgili parametrelerin arasındaki ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur.<sup>2-4</sup> Bu çalışmada migren ve EGTB hastalarında baş ağrısı özellikleri ile demir eksikliği parametrelerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Nöroloji polikliniklerine baş ağrısı nedeni ile başvuran hastalarda en sık istenen laboratuvar tetkikleri arasında hemogram incelemesi ilk sırada yer almaktadır. Hem hekimlik pratiğinde hem toplumun birçok kesiminde baş ağrısının olası nedenleri arasında akla ilk gelen sebeplerden birisi anemi (özellikle demir eksikliği anemisi) tablosudur ve baş ağrısı aneminin önemli semptomları arasında sıralanmaktadır.

Demir serotonin, dopamin gibi birçok nörotransmitter sentezinde rol alan enzimler, lipid ve enerji metabolizması<sup>5</sup> ve nöronun normal fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için gereklidir. Ancak aşırı birikimi demirin indüklediği oksidatif hasara ve bunun sonucunda da beyinde nöronal dejenerasyona ve hücre ölümüne yol açar.<sup>6</sup> Ayrıca

vücutta demir birikiminin nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek baş ağrısının tetiklenme eşiğini azaltabileceği belirtilmektedir.<sup>7</sup> Welch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migren ve kronik günlük baş ağrılı hastaların periaküduktal gri maddelerinde (PGM) yüksek demir düzeyleri saptanmıştır.<sup>2</sup> Migren atakları sırasında beyin sapsularının tekrarlayan hiperoksi epizotlarının bu bölgede demirin katalizlediği serbest radikal hasarı için risk oluşturduğu düşünülmektedir. Şiddetli ya da sık migren atağı veya sık epizodik günlük baş ağrıları olan hastalarda dokularda yüksek demir seviyeleri ölçülmüştür.<sup>2</sup> Çalışmamızda migren hasta grubunda ağrı sıklığı arttıkça serum ferritin düzeyinde artış, DeBK'de azalma saptanırken, ferritin düzeyi ile baş ağrısının süre ve şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. EGTBA hastalarında ise ağrı sıklığı arttıkça serum ferritin, Hb ve Htc düzeylerinde azalma gözlemlendi. Bu durum, demirin migren ataklarının tetiklenmesinde rol oynayabileceğini, bunun aksine EGTB'lerde demir eksikliğinin atakların tetiklenmesine katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir.

Baş ağrısı hastalarında vücuttaki demir farklı mekanizmalarla (NO, inflamatuvar mediatörler, nörotransmitterler) ağrı eşiğini azaltarak baş ağrı sıklığını arttırabilir. Bu konuda yakın zamanda Admont ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Hb seviyesi 11.5 değerinin altında olan olgularda, baş ağrısı sıklığının azaldığı saptanmıştır. İlginç olarak ferritin seviyesi ile baş ağrısı prevalansı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.<sup>4</sup>

Çalışmamızda EGTBA grubunda Hb, Htc ve ferritin düzeyleri azaldıkça, baş ağrısı sıklığının arttığı gözlemlendi. Bu durum, EGTBA'da düşük Hb değerleri nedeni ile doku hipoksinin arttığı ve intrakranial arterlerde vasodilatasyona yol açtığını, beraberinde myofasial girdilerde artışla ağrı sıklığının artabileceğini akla getirmektedir.

Baş ağrısı, hipervizkozite ile karakterize polisitemia vera tablosunun da en yaygın belirtilerindedir. Burada hipervizkozitenin mikrosirkülasyonu bozarak ağrıya yol açtığı düşünülmektedir.<sup>8,9</sup> Bianchi ve arkadaşları migrende hematokritin normal sınırlarda olmasına rağmen kan vizkozitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir.<sup>10</sup> Artmış vizkoziteye hematokritin yanı sıra trombosit adezyonunda artış ve eritrosit artışı da katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda migren ve EGTBA hastalarının ortalama Hb ve Htc değerleri birbirine yakınken, migren hastalarında ortalama platelet değerleri EGTBA hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı. Bu durum platelet fonksiyonları, vizkozite artışı gibi faktörlerin de migren ağrısı ile pozitif ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda ilginç olarak hem migren hem EGTBA gruplarında baş ağrısına ait özelliklerden sadece ağrı sıklığı ile demir metabolizması ile ilintili parametreler arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Baş ağrısı şiddeti ve hastalık süresi ile bu değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum, baş ağrısı ataklarını tetikleyen etkenlerle, ağrının şiddeti ve hastalığın süresini etkileyen faktörlerin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Şüphesiz bu hipotezlerin doğrulanabilmesi için geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, hem migren hem EGTBA patogeneplerinde halen tam açıklanamayan hipotezlerin varlığı göz önüne alındığında toplumda sık görülen bu tip baş ağrıları ile demir metabolizması ve demir eksikliği arasındaki ilişkinin inceleneceği geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Migren ve EGTBA hastalarında tam kan sayımı başta olmak üzere demir metabolizmasıyla ilişkili

parametrelerin (ferritin, DeBK, serum De) incelenmesi önemlidir. EGTBA hastalarında öncelik taşımakla birlikte saptanan demir eksikliğinin tedavisi ağrı sıklığının azaltılmasında, ağrıların kronikleşmesinin önlenmesinde ve baş ağrısı tedavisinin planlanmasında önemli rol oynayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. Türkçe çeviri editörü M. Ertuş, Akman-Demir G. 2004, 21-34.
2. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine. Cause or burden of illness? Headache 2001;41:629-37.
3. Arregui A, Leon-Velards F, Cebrera J. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. Cephalalgia 1994;14:339-41.
4. Admont AH, Borch-Johnsen B, Hagen K, Stovner LJ, Asberg A, Zwart J-A. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. Cephalalgia 2004;24:758-762.
5. Wingglesworth JM, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain. In: Brain Iron: Neurochemical and Behavioural Aspects. Youdim MBH, ed. Taylor and Francis, New York, 1988; 25-66.
6. Benkovic CA, Connor JR. Ferritin, transferrin and iron selected regions of the adult and aged rat brain. J Comp Neurol 1993;338:97-113
7. Hagen K, Stovner LJ, Asberg A, Thorstensen K, Bjerve KS, Hveem K. High headache prevalence among women with hemochromatosis: the Nord-Trøndelag health study. Ann Neurol 2002 Jun;51(6):786-9.
8. Ferrant A. What clinical and laboratory data indicative of polycythemia and when re blood volume samples needed? Nouv Rev Fr Hematol 1994;36:151-4.
9. Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurological manifestation of hematological disorders. Neurol Clin 2002;20:265-81.
10. Bianchi A, Pitari G, Amenta V, Giuliano F, Galliani M, Costa R, Ferlito S. Endothelial, haemostatic and haemorheological modifications in migraineurs. Artery 1996;22:93-100.