

TRANSKRANYAL DOPPLER NÖRONAL AKTİVASYONU DİREKT OLARAK DEĞERLENDİREBİLİR Mİ?

Demet GÜCÜYENER, Nevzat UZUNER, Serhat ÖZKAN, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Nöronal aktivasyon sonucu ortaya çıkan bölgesel kan akım değişiklikleri lokal nöron fonksiyonu ve vasküler akımın durumu ile yakından ilgilidir. Buna vasonöronal coupling (VC) adı verilir. Normal ve sağlıklı bireylerde yapılmış olan, bu TCD çalışmasının amacı normal sağlıklı ve gönüllü bireylerde, VC'yi asetazolamid öncesi ve sonrası tekrarlayarak aktive nöron fonksiyonunun direkt değerlendirilebilirliğini ortaya koymaktır.

On sağlıklı birey (5 kadın, 35,65 ± 7,01 ortalama yaş, 5 erkek, 33,78 ± 5,45) çalışmaya alındı. Nöronal fonksiyonu belirlemek amacıyla başvurulmuş görsel uyarı işlemi, potent bir vasodilatör ajan olan 1 gr asetazolamid uygulamasının öncesinde ve sonrasında olmak üzere 2 kez yapıldı. Asetazolamid uygulaması sonrası MCA ve PCA kan akım hızlarında anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla, p<0.0001, p<0.001). Asetazolamid önce ve sonrası yapılan her iki görsel uyarı testi anlamlı artış göstermesine karşın asetazolamid sonrası bulunan değer artışı, önceki artıştan daha düşüktü (ilk test: 43,20 ± 15,25; p<0.0001; ikinci: 26,30 ± 11,31, p<0.0001). Her iki görsel uyarı arasındaki ortalama fark 16,90 ± 13,83 olarak hesaplandı. Bu farkın sadece nöronal aktivasyona işaret edemeyeceği sorusu tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: vasonöronal coupling, vasomotor reactivity, Transcranial doppler

CAN TRANSCRANIAL DOPPLER ESTIMATE NEURONAL ACTIVATION DIRECTLY?

The changes of regional cerebral blood flow related to metabolic demand on both integrity of neuronal function and vascular blood flow. This is called as vasonöronal coupling. We investigated the question of whether the neuronal function could be estimated by applying to vasonöronal coupling before and after acetazolamide test in normal subjects. Ten subjects (5 female, aged 35,65 ± 7,01 years, 5 male aged 33,78 ± 5,45 years) were included the study. The visual stimulation was applied two times before and after given 1 gr acetazolamide, which is a vasoactive agent. We found a significant systolic blood flow velocity increase on MCA and PCA after acetazolamide (p<0.0001, p<0.001 subsequently). Although both visual stimulating after and before acetazolamide showed significant changes, the second one was lower than the initial (the first: 43,20 ± 15,25; p<0.0001; second: 26,30 ± 11,31, p<0.000). The differences value between both test was calculated 16,90 ± 13,83. This study showed a difference result of vasonöronal coupling after acetazolamide. We discussed whether this value can point to neuronal activation.

Key words: Vasonöronal coupling, Vasomotor reactivity, Transcranial Doppler

GİRİŞ

Nöronların fonksiyonu için gerekli metabolik gereksinim bölgesel serebral kan akım artışı ile sağlanabilir. Buna "vasonöronal coupling" (VC) adı verilir. Bugüne kadar bu ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) ve fonksiyonel magnetik rezonans imaging (fMRI) ile yapılmıştır (1-3). Serebral kan akım hızlarının anlık değişimlerine ait bilgileri kolayca verebilme özelliğine sahip, noninvasif bir tanı aracı olan Transkranyal Doppler'in (TCD) yaygın olarak nöroloji pratiğine girmesi ile birlikte bazı nörolojik hastalıklardaki VC çalışmaları da sunulmaya başlanmıştır (4-10). Bu çalışmalarda, görsel veya motor uyarılara cevap olarak ortaya çıkan kortikal kan akım hızı artışları zamana bağlı olarak kaydedilmektedir. Ancak bu değişikliklerin

tamamen nöronal aktivasyonu yansıtmadığı hakkında değişik görüşler bulunmaktadır (11-12).

VC, 2 ayrı cevabın entegrasyonuna dayanır; 1) Nöronun uyarılması ve 2) Aktivasyon için gerekli olan kan akım hızının artışı. Kan akım hızının artışı vasküler hemodinamik ve serebrovasküler otoregülasyon ile çok yakından ilişkilidir (13). Vasoaktif bir ajan olan asetazolamid veya hiperkapni, serebral vasküler yatakta vasodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otoregülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. Buna vasomotor reaktivite (VMR) adı verilir (14). Asetazolamid potent ve reversible bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Asıl etkisini vasodilatasyon yaparak gösterir. Bunun sonucunda ortaya çıkan kan akım hızı artışlarının nedeni oldukça tartışmalı olmakla beraber olasılıkla metabolik asidozu uyarak bu

etkiyi gösterdiği düşünülmektedir (15).

Görülüyor ki VC hem nöron, hem de nöronu besleyen vasküler mekanizmayı birlikte değerlendirirken, vasoaktif uygulamalar sadece damar kompliansı, diğer bir deyişle sadece VMR hakkında fikir vermektedir. Bu bilinenlerden hareket ederek geliştirdiğimiz hipoteze göre damarlar tam olarak dilate edildikten sonra ve henüz dilatasyon fazında iken uygulanan VC daha çok nöron fonksiyonunu yansıtır olabilir. Böylece VC yöntemi bazı degeneratif hastalıklar ve multiple skleroz gibi nöron disfonksiyonu ile giden hastalıkları yeniden değerlendirme aracı olarak kullanılabilir.

Bu TCD çalışmasının amacı normal sağlıklı ve gönüllü bireylerde, VC'yi asetazolamid uygulaması öncesi ve sonrası tekrarlayarak aktive nöron fonksiyonunun direkt değerlendirilebilirliğini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Herhangi bir nörolojik ve sistemik hastalığı bulunmayan, nörolojik ve sistemik muayeneleri normal 10 birey (5 kadın yaş ortala yaşı; $35,65 \pm 7,01$, 5 erkek yaş ortalaması $33,78 \pm 5,45$ yıl) çalışmaya alındı. Tüm bireylerin kan ve idrar tetkikleri, gerekli görülen kişilere BT veya MRI'ları ve EEG'leri yapıldı. Kendilerine işlem hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek hepsinin oluru alındı. Kişiler yatar pozisyonda ve belirlenmiş kriterlere uygun olarak TCD (Multidop X, DWL Elektronische Systeme GmbH) ile incelendi (16). Özetle, elastik kafa bandı ile 2 MHz'lik TCD probe'ları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi. Temporal kemik üzerinden her iki orta serebral arterin (MCA) birinci parçası (proba doğru yaklaşan akım olarak) 48-58 mm derinlikte gözlendi ve maksimum kan akım hızları kaydedildi. Daha sonra aynı yerden 60-70 mm (güç=100, sample volum=13, gain=8) derinlikte, her iki PCA'nın ikinci parçası (P2) bulundu ve prob'lar sabitlendi. Bireylerle görsel uyarı işlemi şu şekilde yapıldı; gözler kapalı iken 20 saniye ve peşinden gözler açık ve dönen bir silindir üzerindeki hareketli-renkli objeleri takip ederken 20 saniye olmak üzere peşi sıra 10 kez işlem tekrarlandı ve bilgisayara kaydedildi. Dönen bir silindir üzerinde 2-3 cm boyutlarında renkli objeler aralıklı olarak yer alıyordu. Kişilerden, her göz açma siklusu döneminde bu objelerden bir veya daha fazlasını araması ve toplam sayısını aklında tutması istendi.

Veriler kaydedildi (13).

Bireyler monitorizasyondan kaldırılmadan (TCD'e bağlı iken) IV 1 gr asetazolamid yavaş olarak 5 dakikada verildi. İnjesiyondan 20 dakika sonra iki taraflı maksimum PCA akım hızları kaydedildikten sonra göz açma, kapama ve obje izleme işlemi aynı sıra ile yineleni.

PCA verilerinin kaydedilmesinden sonra probe derinliği değiştirilerek MCA'in asetazolamid'e cevabı maksimum (sistolik) kan akım hızları olarak kaydedildi.

Hem ilk hem de ikinci görsel uyarı sonucu probe ile incelenen damardaki kan akım yönü arasındaki açı her uygulama sırasında ve uygulanan kişilerdeki damarın değişkenliğine bağlı olarak büyük oranda değişebileceği ve mutlak kan akım hızı değerleri yanıltıcı olabileceğinden, elde edilen veriler formüle edilerek göreceli kan akım hızı artışları elde edildi. Değerlendirme işlemi "of-line" yapıldı. Buna göre ve Aslid'in önerisi paralelinde, görsel uyarı sırasında gözler açık iken elde edilen en yüksek kan akım hızından (vs), gözler kapalı iken elde edilen en düşük kan akım (vr) hızı çıkarıldıktan sonra elde edilen değer, tüm işlem sırasında elde edilen ortalama kan akım hızına bölündü [$\Delta BFv = 100 \times (v_s - v_r) / v_m$].

Hem MCA hem de PCA'de VMR ise, kan akım hızları arasındaki artış yüzdesi olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizde grup ortalamalarını karşılaştırmak için eşleşmemiş t testi, grup içi homojenite için one-way ANOVA testleri kullanıldı, ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Bireylerin kan basıncı ve kalp hızı parametrelerinde gerek görsel uyarı, gerekse asetazolamid testi sırasında önemli bir değişiklik olmadı. Çalışma bireylerinin MCA ve PCA sistolik ve ortalama kan akım hızlarında hemisferler arası istatistiksel bir farklılık bulunmadı. Bu nedenle istatistiksel analiz 10 çalışma bireyinin 20 damarı dikkate alınarak yapıldı. Bireylerin Doppler verileri Tablo I' de özetlenmiştir.

VMR sonuçlarının değerlendirilmesi:

Çalışma başında MCA sistolik kan akım hızı değerleri ortalaması $96, 95 \pm 22,48$ bulunurken, PCA

sistolik kan akım hızları ortalaması $65,15 \pm 12,14$ bulundu. Bu değerler normal sağlıklı bireylere ilişkin değerler arasındaydı. Asetazolamid uygulamasının ardından alınan kan akım hızları MCA alanında $126,05 \pm 21,97$, PCA alanında ise $78,80 \pm 17,64$ olarak değerlendirildi. Her iki damardaki kan akım hız artışları istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p < 0,0001$, $p < 0,001$). MCA için VMR artış yüzdesi $\% 33,89 \pm 29,25$ olarak bulunurken, PCA için ise VMR artış yüzdesi $\% 22,43 \pm 15,96$ olarak hesaplandı (TabloII) .

Tablo I: Çalışma damarlarının, asetazolamide ve her iki görsel uyarıya verdiği cevaplar

Çalışma Damar no	MCA sistolik kan akım hızı		PCA sistolik kan akım hızı		Asetazolamid öncesi % PCA görsel reaktivite		Asetazolamid sonrası % PCA görsel reaktivite	
	Asetazolamid öncesi	Asetazolamid sonrası	Asetazolamid öncesi	Asetazolamid sonrası	öncesi	sonrası	öncesi	sonrası
1	60	127	52	60	49	3		
2	68	130	72	100	52	9		
3	85	111	48	49	36	17		
4	98	127	75	79	25	15		
5	89	115	55	79	26	18		
6	90	110	58	75	28	18		
7	122	154	71	75	47	35		
8	123	147	68	75	42	39		
9	90	100	56	60	30	22		
10	110	130	57	66	30	22		
11	118	141	68	106	37	30		
12	159	185	74	113	31	24		
13	112	126	73	88	56	36		
14	107	121	64	83	67	37		
15	82	156	82	84	34	26		
16	80	123	80	96	33	27		
17	91	109	39	51	44	40		
18	83	97	57	97	55	40		
19	83	100	68	64	82	45		
20	89	112	86	76	60	23		
Mean±SD	96,95 ± 22,48	126,05±21,97	65,15±12,14	78,80±17,64	43,20±15,25	26,30±11,31		

Tablo II :İstirahat ve asetazolamid sonrası MCA ve PCA kan akım hızları

	Ortalama akım hız ortalamaları	Sistolik kan akım hız ortalamaları	% artış (VMR)	P
	Asetazolamid öncesi	Asetazolamid sonrası		
MCA	96,95±22,48	126,05±21,97	33,89 ± 29,25	,000
PCA	65,15±12,14	78,80±17,64	22,43 ± 15,96	,000

Görsel uyarı cevaplarının değerlendirilmesi:

Asetazolamid uygulaması öncesi yapılan ilk görsel uyarı cevabına bakıldığında istirahat ve görsel uyarı sonrası saptanan PCA kan akım hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Uyarı sonucu kaydedilen değer ilk değere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $42,96 \pm 8,74$, $56,68 \pm 11,95$, $p < 0,0001$).

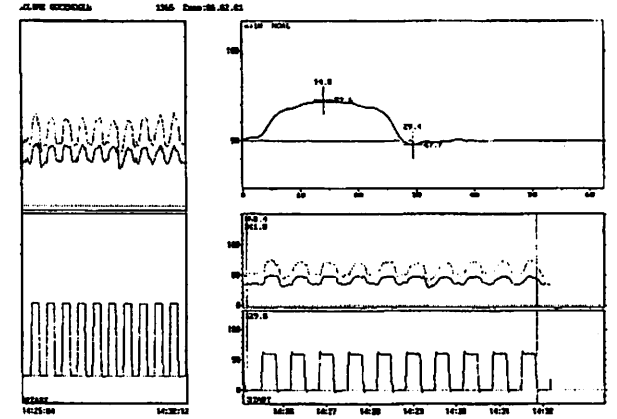
İkinci görsel uyarı asetazolamid uygulamasının ardından ortalama 20 dakika sonunda yapıldı. Görsel uyarı cevabı olarak izlenen PCA kan akım hızları hem istirahat PCA kan akım hızlarına, hem de asetazolamid öncesi ilk görsel uyarı sonucu sonrası saptanan kan akım hızına ($47,41 \pm 8,75$) göre

anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla, $p < 0,00001$, $p < 0,001$) (Tablo III), şekil 1, şekil 2)

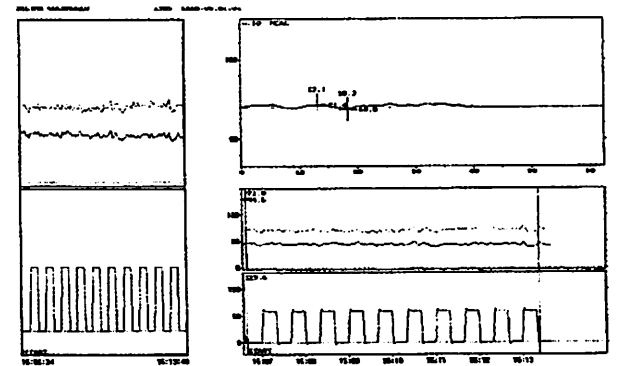
Tablo-III: Asetazolamid öncesi ve sonrası PCA kan akım hızları ve görsel reaktivite değerlerinin karşılaştırılması (ΔBFv_1 metazolamid öncesi yüzde değişim değeri. ΔBFv_2 metazolamid sonrası yüzde değişim değeri).

	Görsel uyarı		ΔBFv (%)	p
	öncesi	sonrası		
Asetazolamid öncesi	Ortalama kan akım hızı (cm/sn) $42,96 \pm 8,74$	Ortalama kan akım hızı (cm/sn) $56,68 \pm 11,95$	$43,20 \pm 15,25$ (ΔBFv_1)	,000
Asetazolamid sonrası	$53,51 \pm 9,63$	$47,41 \pm 8,75$	$26,30 \pm 11,31$ (ΔBFv_2)	,000

Şekil-1: Asetazolamid öncesi PCA'in görsel reaktivite değişimi.



Şekil-2: Asetazolamid sonrası PCA'nın görsel reaktivite değişimi



Damarların asetazolamid sonrası görsel uyarıya verdikleri cevapta asetazolamid öncesi görsel uyarıya alınan değere göre anlamlı derecede düşüklük saptandı [$43,20 \pm 15,20$; $\Delta BFv_1(\%)$; $26,30 \pm 11,31$; $\Delta BFv_2(\%)$; $p < 0,0001$]. $\Delta BFv_1(\%)$ ile $\Delta BFv_2(\%)$ arasındaki ortalama % fark [$\Delta BFv_{1-2}(\%)$] $16,90 \pm 13,83$ olarak bulundu. Bu değer tüm damarlarda %46 ile % 3 arasında değişiyordu.

TARTIŞMA

Görsel, işitsel veya motor bir uyarının ardından ortaya çıkan kan akım hızı artışının nöron aktivasyonuna işaret ettiği daha önce gerek sağlıklı bireylerde gerekse migren ve demans gibi nörolojik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (12,17-19). VC'in ne kadarını vasoaktif, ne kadarını nöroaktif özellikler oluşturuyor sorusunun cevabı henüz net olarak bilinmiyor. Bu konuda tartışmalı görüşler vardır. Bazı araştırmacılara göre nöron aktivasyonu sonucu ortaya çıkan kan akım hızı artışından sorumlu mekanizma direkt aktivasyon ile ortaya çıkan hızlı otoregülasyon mekanizmasıdır. Böylece serebral perfüzyonu sağlamak için oluşan vasodilatasyon sadece lokal nöronal aktiviteyi sağlamak için değil aynı zamanda sinaptik transmisyon ve membran depolarizasyonunu sürdürmek için de gerekli metabolik ve oksijen dengesini kurmaya çalışır (11).

TCD kan akım hızlarındaki değişiklikleri sürekli olarak ölçebilen, non invaziv bir tanı aracı olarak son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar kan akım hızı değişiklikleri ile serebral kan akımı değişiklikleri arasında bir paralellik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle TCD ile saptanan kan akım hızı değişikliklerinin serebral kan akımını yansıttığı görüşü hakimdir (20).

Beyine ulaşan uyarıya bağlı olarak ortaya çıkan bölgesel kan akım artışları TCD ile saptanabilmektedir. Görsel uyarı testinde yalnızca göz kapalı ve göz açık iken yapılan ölçümlerle, oksipital korteks aktive edilmekte ve bölgedeki metabolik gereksinime paralel olarak oluşan bölgesel kan akımı artışı kaydedilebilmektedir. Burada ortaya çıkan kan akım artışları nöronun metabolik gereksinimi ve aktivitesi ile ilgilidir. Ancak bu artışı sağlayan mekanizmalardan birinin de damarın vasodilatasyon özelliği olduğunun bilinmesi bu testin değerlendirilmesinde soru işaretleri bırakmaktadır. Gerçekten de görsel uyarının bozuk çıktığı hastalarda patolojinin sadece nöron veya ne kadarının nöron ne kadarının damar patolojisini yansıttığı sorusuna cevap vermek güç olabilmektedir. Daha önce ciddi nörolojik ve sistemik hastalıklarla ilgili yapılan bir vasonöronal coupling çalışmasında subaraknoid hemoraji geçiren hastalarda uyarıya cevapta ciddi azalma saptanırken genel anestezi ve bitkisel yaşam süren hastalarda bu azalma görülmemiştir (6). Bu sonuç uyarı

cevabının lokal hızlı bir nöronal özelliği bulunmasına karşın uyarıyı ortaya çıkaran damar özelliklerinden de bağımsız sayılamayacağı fikri savunulmuştur.

Orta dereceli kognitif bozukluğa sahip olası Alzheimer hastalarında SPECT ile yapılan karşılaştırmalı nöroaktivasyon ve vasoaktivasyon çalışmasında nöroaktivasyon lokal kan akım değişiklikleri ve anormal akım özellikleri oluştururken, vasoaktivasyonun lokal kan akımında normal reaktivasyon dışı anlamlı bir değişiklik yapmadığı sonucuna ulaşılmıştır (21). Auralı migren öyküsü bulunan hastalarda yapılan bir TCD çalışmasında ise nöronal disfonksiyonun kan akım hızındaki değişmelerle birlikte olduğu ve yayılan depresyon sırasında yapılan tedavinin nöroaktivasyonu düzelttiği sonucuna ulaşılmıştır (17). Bizim migrenli hastalarda yaptığımız önceki bir çalışmamız da bu bulguyu destekler yöndedir (9).

Buradaki çalışmamız nöroaktivasyon sonucu ortaya çıkan kan akım hızı değişikliğinin, otoregülasyondan bağımsız olabileceğini göstermesi açısından ilginçtir. Tüm bireylerin istirahat MCA ve PCA kan akım hızları normaldi. Asetazolamid'e verdikleri otoregülasyon yanıtları da yeterli idi. Asetazolamid uygulaması öncesi uygulanan görsel reaktivite testlerinin normal olarak bulunması ise, oksipital lob nöronlarının uyarıya karşı hemen kan akım hızı artışı ile cevap verebilme özelliklerinin tam olduğunu göstermekteydi. Bireylere uygulanan asetazolamid testinden sonra görsel uyarı uygulanarak yeniden aktive edilen nöron cevabında asetazolamid öncesi uygulanan görsel uyarıya alınan yanıtı göre anlamlı bir azalma saptadık. Ortalama fark $16,90 \pm 13,83$ olarak bulunmasına karşın bu kişiler arasında geniş farklılıklar gösteriyordu. Dolayısıyla bu farkı tamamen nöronal aktiviteye bağlamak çok kolay görünmemekle beraber her kişinin kendi nöronal aktivitesini tek tek yansıtıyor olabilir görüşündeyiz.

Son yıllardaki diğer bir görüş nöroaktivasyon ve serebral otoregülasyon mekanizmalarının tek bir ana kontrol sistemi tarafından kontrol edildiği ile ilgilidir. Her bir mekanizma kendi içinde hızı, frekansı, yayılımı ve son matematiksel kazancı açısından incelendiğinde, kazanç dışındaki tüm parametreler birbirinin aynısı olarak yorumlanmaktadır (23). Burada kontrol mekanizması nörondan ileriye veya geriye olmak üzere ikiye ayrılabilir. Dahası vasodilatasyon sadece metabo-

lik ihtiyaç ve oksijen dağılımı arasında bir denge yaratacak şekilde kalmaz aynı zamanda sinaptik transmisyon ve membran depolarizasyonu ile lokal nöronal aktiviteyi de etkileyebilir. Diğer taraftan gerek asetazolamid, gerekse CO₂ uygulaması ile uyarılan damar çaplarındaki değişikliğin ve kan akım hızı artışlarının kişiler arası farklılık göstermesidir (24). Dilate edilen damarların suladığı kortikal organizasyonda bulunan nöronların aktivasyonunun damar alanında ek değişiklikler yapıp yapmadığını bildiren çalışmalar ise yoktur.

Bu çalışma ile normal sağlıklı bireylerde görsel nöronal aktivasyon cevabını normal ve yeterli olarak dilate edilmiş damarların ardından uygulayarak vasonöronal cevap değişikliğinden nöronal cevaba ulaşım test edileceğini test ettik. Dilatasyonun ardından aldığımız görsel aktivasyon cevabında, kan akım hızında normalde beklenen yükselmeye paralel olmayan bir düşme saptadık. Bu düşmenin nedeni tam olarak dilate olmuş damarların artık daha fazla dilate olamamasına bağlı olabilir. Öyleyse aradaki fark nöron aktivasyonuna işaret edebilir mi? Bu sorusunun cevabı için farklı nörolojik hastalık gruplarında aynı çalışmanın yeniden test edilmesine, SPECT, PET veya fonksiyonel MRI ile birlikte çalışılmasına gereksinim göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Woods SW, Hegeman JM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Görsel stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med*.1991;32:210-215
2. Connely A, Jackson GD, Frankowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology*. 1993; 188:125-130
3. 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
4. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assesment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke*. 1990;21:1746-1748
5. Urban PP, Allardt A, tettenborn B, Hopf HC, Pfenningdorf S, Lieb W, Photoreactive flow changes in the posterior cerebral artery in control subject and patients with occipital lobe infarction. *Stroke*. 1995; 26: 1817-1819
6. Becker VU, Hansen HC, Brewitt U, Thie A, visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction. *Stroke*.1996; 27: 446-449
7. Sturzenegger 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
8. Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. assessment of vasoneuronal coupling in migraine patients. *J Neuroimaging*, 1997;7(3):271
9. Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Migren hastalarında yüksek dereceli görsel uyarı ile nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1998; 3-4:133-139
10. Panczel G, Daffertshofer M, Ries S, Spiegel D, Hennerici M. Age nd stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke*. 1999; 30:619-623
11. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *J Clin Ultrasound* .1995; 23 (2): 125-38
12. Becker VU, Hansen HC, Brewitt U, Thie A. Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction. *Stroke* 1996; 27 (3): 446-9
13. Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M, Visually evoked cerebral blood flow response. *J Neuroimaging*. 1992; 2: 65-70
14. Bornstein N, Gur A, Shifrin E, Morag B. The value of a combined transcranial Doppler and the Diamox test in assessing antracerebral hemodynamics. in: Caplan LR, shifrin EG, Nicolaides AN, moore WS, editors. *Cerebrovascular ischemia: investigation and management*. Nicosia, Cyprus: Med-Orion, 1996:143-8
15. Vorstrup S, Brun B, Lassen N. Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-C bypass surgery in patients with occlusion of the internal artery. *Stroke*. 1986;17:1291-7
16. Fujioka KA, Dauville CM. Anatomy and freehand techniques. in: Newell DW, Aaslid R, Eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY: Raven Press Publisher; 1992: 9-31
17. Baezner H, Steinke W, Daffertshofer M, Hennerici M. Vasoneuronal coupling in migraineurs after subcutaneous sumatriptan: a TCD study. *J Neurol Sci*. 1999 Aug 1;167(1):50
18. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *J Clin Ultrasound*. 1995 Feb; 23 (2):125-38. Review.
19. Mentis MJ, Alexander EG, Krauski J, Pietribi P. increasing required neural response to expose abnormal brain function in mild versus moderate or severe Alzheimer's disease. *PET studt using parametric visual stimulating*. *Am J Psychiatry*; 1998: 155:6, 785-794
20. Kirkham FJ, Padayachee TS, parson S, Seargeant LS, Hause FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound velocity as index of flow. *Ultrasound Med Biol*. 1986;12:5-21
21. Knapp WH, Dannenberg C, Marschall B, Zedlick D, Loschmann K, Bettin S, Barthel H, Seese A. Changes in local cerebral blood flow by neuroactivation and vasoactivation in patients with impaired cognitive function. *Eur J Nucl Med* 1996;23 (8):878-88
22. Bruhn H, Fransson P, Frahm J. Modulation of cerebral blood oxygenation by indomethasin: MRi at rest and functional brain activation. *J Magn Reson imaging*. 2001;13 (3): 325-34
23. Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(2):189-93
24. Valdeuzua JM, Draganski B, Hoffman O. Analysis of CO₂ Vasomotor reactivity and vessel diameter changes by simultaneous venous and arterial doppler recording. *Stroke*. 1999; 30:81-86