

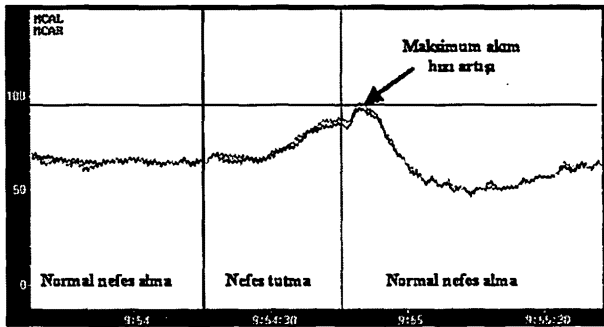
DERLEME**REVIEW****MİGREN VE DİĞER PRİMER BAŞAĞRILARINDA
VAZOMOTOR REAKTİVİTE**

Babür DORA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

Migren fizyopatolojisi halen tam olarak aydınlatılamamakla beraber günümüzde migrenin başlangıcının nöronal kaynaklı olduğu kabul görmektedir (1). Ancak migrende vasküler yapılar Thomas Willis'in migrende vasküler teorinin ilk temellerini ortaya attığı zamanlardan beri araştırmacıların ilgisini çekmiştir (2). Nöronal bir çıkış noktasına rağmen migrende intrakranial damarlardaki değişikliklerin de fizyopatolojide önemli bir basamak olduğuna inanılmaktadır. Başta trigeminal nükleus ve locus coeruleus olmak üzere nöral yapılardan gelen efferent impulsların vasküler yapıların ve korteksin uyarılabilirliğini modifiye ederek migrendeki vasküler fenomenlere yol açtığı düşünülmektedir (3,4).

Migrende vasküler yapıları inceleyen çalışmalarda genellikle atak sırasında ve interiktal dönemde serebral kan akımı, akım hızları ve akım hızlarının çeşitli stimuluslarla gösterdiği yanıtlar (Vazoreaktivite) araştırılmıştır. Vazoreaktivite bir damarın internal ya da eksternal bir stimulusa direkt ya da indirekt yanıt olarak gösterdiği çap değişiklikleridir. Internal stimuluslardan en önemlisi kan PCO₂ seviyesindeki değişikliklerdir ve hiperventilasyon, nefes tutma, CO₂ inhalasyonu veya Asetozolamid testi gibi yöntemlerle indüklenebilir. Normalde PCO₂ arttığında serebral arterioller dilate olur ve buna bağlı olarak büyük serebral arterlerde akım hızları artar (Şekil-1).



Şekil - 1 : Transkranyal Doppler Ultrasonografisi kullanılarak nefes tutma yöntemiyle hiperkapniye olan vasküler reaktivitenin ölçülmesi.

PCO₂ düştüğünde ise bunun tersi geçerlidir. Arteriolün dilate veya konstrikte olabilme kapasitesi, yani vazoreaktivitesi, damarın stimulanstan hemen önceki tonusu ile ve vasküler kontrolü sağlayan merkezin stimuluslara hassasiyet derecesi ile ilişkilidir. Eksternal stimuluslardan reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise vizüel stimuluslardır ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaca cevaben oluşan arterioller vazodilatasyon (Vazoneural coupling) posterior serebral arterden (PCA) gösterilebilir.

Vazoreaktivite damarın dilate olabilme potansiyelini gösterdiğinden oteregülasyon ile yakın ilişkilidir ve dolayısıyla dokunun, örneğin hipotansif bir epizod gibi, gerekli durumlarda serebral kan akımını sabit tutabilme veya arttırabilme potansiyelini göstermektedir.

Baş ağrılarında vazoreaktiviteyi ölçmek amacıyla SPECT, PET, fMRG ve transkranyal Doppler ultrasonografisi gibi değişik metodlar kullanılmıştır. Transkranyal Doppler ultrasonografisi (TCD) non-invazif, güvenilir, kolay tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle son yıllarda bu konuda tercih edilen yöntem olmuştur.

Migren atağında vazoreaktivite

Migren atağı sırasında serebral kan akımında görülen değişiklikler Wolff'ün öne sürdüğü aurada vazokonstriksiyon, ağrıda vazodilatasyon görüşünden bu yana birçok araştırmaya konu olmuştur. Vazoreaktiviteyi inceleyen çalışmalarda önceleri tercih edilen yöntem SPECT iken daha yeni tarihli çalışmalarda TCD kullanılmıştır (5,6,7,8,9,10).

Simard et al auralı migreni olan bir grup hastada SPECT ile hipokapniye olan reaktivitenin değişmediğini bildirmiştir (6). Yine SPECT ile yapılan ancak farklı olarak auralı ve aurasız migrenli hastalarda hiperkapniye olan cevabı inceleyen Sakai et al vazoreaktivitenin atak sırasında azaldığını ve ağrı geçtikten sonraki ilk

24 saatte düzeldiğini göstermişlerdir (5). TCD ile atak sırasında aurasız migrenli hastalarda reaktivite ölçümü yapan iki çalışmada Zwetsloot ve Thomsen hiperventilasyon ile oluşturulan ve PCO₂ ölçümü ile gösterilen hipokapniye olan vazoreaktivitenin değişmediğini bildirmişlerdir (8,9). Ancak bunun aksine Harer et al CO₂ inhalasyonu ile ve Silvestrini et al ise nefes tutma indeksi yöntemiyle oluşturdukları hiperkapni ile gerek auralı gerekse aurasız migrenli hastalarda atak sırasında vazoreaktivitenin azaldığını göstermişlerdir (7,10). Silvestrini orta serebral artere (MCA) ek olarak anterior serebral arter (ACA) ve posterior serebral arterde (PCA) de reaktiviteyi ölçmüş ve damarlar arasında hiperkapniye cevap açısından bir fark bulamamıştır (10).

Atak sırasında ağrılı ve ağrısız taraflar arasında fark olup olmadığına bakan çalışmalarda sadece Harer et al vazoreaktivitenin ağrılı tarafta ağrısız tarafa göre daha belirgin olarak azaldığını bildirmiştir (5,7,9,10).

Atak sırasında yapılan çalışmalar Tablo-1'de verilmiştir. Çalışma ve hasta sayısı az olmakla birlikte eldeki çalışmalar migren atağı sırasında hiperkapniye olan vazoreaktivitenin normal kişilere göre azalmış olduğunu ancak hipokapniye olan cevabın değişmediğini düşündürmektedir. Çalışmalar auralı ve aurasız migren atakları arasında bir fark olup olmadığını söyleyebilmek için yeterli değildir.

Migrende ataklar arasında vazoreaktivite

Migrende atak arasında vazoreaktiviteyi inceleyen çalışmaları farklı teknik ve farklı kriterler kullanılması nedeniyle biraraya getirmek zordur. Çalışmalar kabaca incelenen migren tipine göre ve stimulyasyonda hiperkapni ya da hipokapni kullanılmış olmasına göre gruplanabilir.

Aurasız migrende atak arasında vazoreaktiviteyi inceleyen çalışmalarda hiperventilasyon sonucu oluşturulan hipokapniye olan vazoreaktivitenin kontrollerden farklı olmadığı görülmektedir (8,9,11,12) (Tablo-2). Hiperkapniye olan cevabın incelendiği çalışmalarda da birçok çalışmacı vazoreaktiviteyi normal olarak bulmakla birlikte (10,12,13,14) bunun aksini iddia edenler de vardır (11,15) (Tablo-2). Totaro et al yaptıkları çalışmada 30 aurasız migren hastasında CO₂ inhalasyonu ile interiktal dönemde arteriollerde vazoreaktivitenin

Tablo-1 Migrende atak sırasında yapılan vazoreaktivite çalışmaları

	N	Migren tipi	Yöntem	VMR	Taraf farkı
Zwetsloot,1991	48	MO	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Bakılmamış
Thomsen, 1995	9	MO	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Yok
Silvestrini, 1995	16	MO	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Azalmış	Yok
Rosengarten,2003	6	MO	Kompleks vizüel stimulyasyon	Artmış	Bakılmamış
Sakai,1979	5	Migren	Hiperkapni (CO ₂ inhalasyonu)	Azalmış	Yok
Harer,1991	5	Migren	Hiperkapni (CO ₂ inhalasyonu)	Azalmış	Ipsilateralde daha düşük

Tablo-2: Aurasız migrende interiktal dönemde yapılan vazoreaktivite çalışmaları

	N	Yöntem	VMR	Taraf farkı
Silvestrini,1995	16	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Normal	Bakılmamış
Silvestrini,1996	15	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Normal	Yok
Fiermonte, 1999	12	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Normal	Bakılmamış
Dora, 2002	23	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Artmış	Yok
Micielli, 1995	15	Hiperkapni (Apne)	Normal	Yok
Totaro,1997	30	Hiperkapni (CO ₂ inhalasyonu)	Azalmış	Yok
Zwetsloot,1991	48	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Bakılmamış
Thomsen,1995	12	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Yok
Totaro,1997	30	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Yok
Fiermonte,1999	12	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Bakılmamış
Micielli, 1995	15	Cold pressure testi	Artmış	Yok

azaldığını göstermiş ve bunu bazal arterioller vazodilatasyona bağlamışlardır (11). Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda 23 aurasız migren hastasında nefes tutma yöntemi ile oluşturduğumuz hiperkapniye kontrollere göre artmış bir yanıt mevcuttu (15). Serebral kan akım hızlarının kontrollerden farklı olmaması nedeniyle hiperkapniye bu artmış reaktivitenin, bazal arterioller tonus artışından ziyade, kan CO₂ seviyeleri değişikliklerine artmış bir hassasiyet olduğu sonucuna vardık.

Bu çalışmalarda aurasız migrende atak arasında ne hipokapnide ne de hiperkapnide ağrının sık tuttuğu taraf ve diğer taraf arasında vazoreaktivite açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (9,11,13,14,15).

Auralı migrende, Fiermonte et al ve Thomsen

et al interiktal dönemde hipokapniye olan vazoreaktivitenin artmış olduğunu bildirmişlerdir (9,12). Ancak bu çalışmalarda vaka sayısı 10'un altındaydı. Totaro et al 30 auralı migren vakasında hipokapniye olan yanıtı normal olarak bulmuştur (11). Auralı migrende hiperkapniye olan yanıtı inceleyen çalışmaların sonuçları birbirinden çok farklıdır ve yanıtın arttığını, azaldığını veya değişmediğini bildiren çalışmalar vardır (11,12,13,14). Auralı migrende interiktal dönemde yapılan çalışmalarda taraflar arası fark bildirilmemiştir (11,13,14) (Tablo-3).

Tablo-3: Auralı migrende interiktal dönemde yapılan vazoreaktivite çalışmaları

	N	Yöntem	VMR	Taraf farkı
Silvestrini,1996	15	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Normal	Yok
Fiermonte, 1999	9	Hiperkapni (Nefes tutma indeksi)	Artmış	Bakılmamış
Micielli, 1995	12	Hiperkapni (Apne)	Artmış	Yok
Totaro,1997	30	Hiperkapni (CO2 inhalasyonu)	Azalmış	Yok
Thomsen,1995	8	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Artmış	Bakılmamış
Totaro,1997	30	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Normal	Yok
Fiermonte,1999	9	Hipokapni (Hiperventilasyon)	Artmış	Bakılmamış
Uzuner, 1998	6	Kompleks vizüel stimülasyon	Azalmış(PCA) Artmış(MCA)	Yok

Bazı çalışmalarda migren subtipleri göz önünde bulundurulmadan vazoreaktiviteye bakılmıştır. Bu çalışmalardan hiperkapni oluşturularak yapılanların çoğunda yanıt artmış olarak bildirilirken (5,16,17) bir tanesinde asetazolamid testi ile reaktivite normal olarak bulunmuştur (18). Harer et al 25 migren hastasında hiperkapniye olan yanıtın sadece ağrılı tarafta artmış olduğunu, diğer tarafta normal olduğunu bildirmiştir (7).

Auralı ve aurasız migren karşılaştırıldığında çalışmaların çoğu iki migren tipi arasında vazoreaktivite açısından fark olmadığını bildirmektedir (5,13,14). Sadece Totaro et al çalışmalarında hiperkapniye olan cevabın aurasız migrende auralı migrenlilere göre daha azalmış olduğunu göstermişlerdir (11).

Migrende vazoreaktiviteyi inceleyen çalışmalarda CO2 dışı yöntemler de kullanılmıştır. Reinecke et al migrenlilerde Valsalva manevrasına serebrovasküler cevabı incelemiş ve akım hızlarının migrenlilerde daha çok dalgalanma gösterdiğini bildirmiştir (19). Micielli el ve kolun buzlu suya batırılması ile ortaya çıkan serebrovasküler yanıtın migrenlilerde artmış olduğunu ancak auralı ve aurasız migren arasında fark olmadığını

bildirmiştir (13). Thie et al 97 migren hastasında interiktal dönemde PCA'da göz açıp kapamaya olan yanıtın artmış olduğunu saptamıştır (20). Bäcker et al vizüel stimülasyon ile migrenlilerde akım hızlarındaki artışın kontrollere göre çok daha belirgin olduğunu ve daha uzun süre devam ettiğini ve habituasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda habituasyon kaybı atağı daha sık olanlarda çok daha belirgindi (21). Ancak Uzuner et al kompleks vizüel stimuluslar kullanarak vasküler cevaplarda habituasyon olmamasının hem aurasız migrenli hastalarda hem de kontrollerde görüldüğünü saptamışlar ve bundan yola çıkarak TCD'de saptanan serebral kan akım hızı değişikliklerinin habituasyondan etkilenmediğini öne sürmüşlerdir (22). Kompleks vizüel stimulusların kullanıldığı bir başka çalışmada ise bir adolesan grubunda PCA'de vazoneural coupling aurasız migrenlilerde interiktal dönemde normal kontrol ve gerilim tipi başağrısı olanlardan farksızken atak sırasında elde edilen cevap eğrisinin migrenlilerde daha düzleştiğini, normalde stimülasyonun başında görülen "overshooting" etkisinin görülmediğini ve akım hızlarındaki artışın çok daha uzun süre devam ettiğini göstermişlerdir. Bu bulguların atakta artmış serebrovasküler tonusun göstergesi olduğu öne sürülmüştür (23). Uzuner et al ise çalışmalarında kompleks vizüel stimülasyona olan vasküler reaktivitenin interiktal dönemde auralı migren hastalarında aurasız migren hastaları ve kontrollere göre PCA'de azalmışken MCA'de artmış olduğunu göstermişlerdir ve bunu enerji rezervlerinin düşüklüğü nedeniyle artmış enerji ihtiyacının karşılanamamasına bağlamışlardır (24).

Migrende atak arasında yapılan çalışmalar atakta yapılan çalışmalardan sayıca fazla olmasına rağmen sonuçların çeşitliliği kesin bir yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmalar migrenlilerde interiktal dönemde serebral damarların birçok değişik stimulusa (göz açma, basit ve kompleks vizüel stimülasyon, hiperkapni, hipokapni, Valsalva) kontrollere göre daha şiddetli yanıt verdiğini düşündürmektedir.

Bu serebrovasküler reaktivite farklılığının nedeni bazı araştırmacılar tarafından periferde, serebral damarların tonusundaki farklılıklarda aranmasına rağmen (11,16) esas sorunun santral nöronal kökenli olması muhtemeldir (15,21). Migrenlilerde interiktal dönemde kortikal eksitabilitenin artmış olduğu bilinmektedir (25). Bu artmış eksitabilitenin beyinsapındaki locus

coeruleus ve dorsal raphe nucleusu gibi vazoaftif merkezleri de etkiliyor olması muhtemeldir. Eksitabilitesi artmış bu yapılar çeşitli iç ve dış stimullara cevaben normalden daha şiddetli bir vasküler yanıt ortaya çıkmasına neden oluyor olabilirler.

Tedavinin vazoreaktiviteye etkisi

Deneyisel çalışmalarda, migren profilaksisinde kullanılan flunarizine ve cinnarizine'e benzer yapıda bir kalsium kanal blokleri olan dotarizine'in CO₂'ye olan serebrovasküler reaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (26,27). Fiermonte et al flunarizine'in auralı migreni olan 9 hastada hiperkapniye olan artmış vazoreaktiviteyi normale döndürürken, bazalde kontrollerden farksız bulunmuş olan hipokapniye olan reaktivitenin değişmediğini göstermişlerdir (12). Aurasız migreni olanlarda ise bazalde ve flunarizine ile tedavi sonrasında ne hipokapni ne de hiperkapni ile reaktivitede değişiklik saptanmamıştı (12). Bu çalışmada flunarizine akım hızlarında herhangi bi değişikliğe neden olmamıştı (12). Migrenli hastalarda yaptığımız bir çalışmada flunarizine'nin 20 aurasız migrenli hastada hipokapniye olan artmış vazoreaktiviteyi tedavinin 1. ayından itibaren azalttığı ve 3. ayda normale döndürdüğünü gösterdik (Şekil-2) (28). Vazoreaktivitedeki bu belirgin düzelmeye rağmen biz de tedavi ile akım hızlarında herhangi bir değişiklik saptayamadık. Diener et al de yaptıkları bir çalışmada IV flunarizine enjeksiyonunun serebral akım hızları üzerinde bir etkide bulunmadığını göstermişlerdir. (29) Flunarizine'in akım hızlarını değiştirmeden reaktiviteyi normale döndürmesi ilacın migrendeki etkisinin vazodilatasyona bağlı olmadığını ve muhtemelen santral yapılar üzerinden etki ettiğini düşündürmektedir (28).

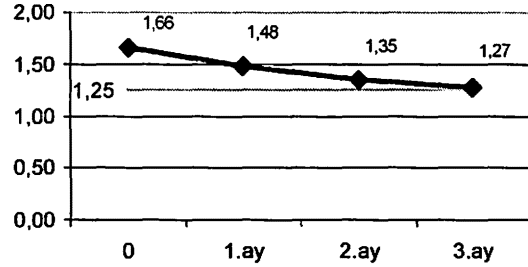
Beta blokerlerle yapılan çalışmalarda Kastrup 20 migren hastasında metoprolol'un hiperkapniye olan artmış vazoreaktivitede değişiklik yapmadığını göstermiştir (17). Thomas ise propranolol profilaksisi verilen 4 migrenliden tedaviye cevap veren 3 hastada CO₂ reaktivitesinin azaldığını göstermiştir (30).

Anzola migren atağı sırasında göz açığı kapamaya olan vazoreaktivitenin semptomatik tarafta artmış olduğunu ve bu artışın sumatriptan enjeksiyonu ile normale döndüğünü bildirmiştir (31).

Tedavinin migrende vazoreaktiviteye etkisini araştıran çalışmaların sayısının az

olması bu konuda kesin bir sonuca varılmasını zorlaştırmaktadır. Mevcut veriler kalsium kanal blokerlerinin vasküler reaktivite üzerinde etkili olabileceklerini düşündürmektedir.

Nefes Tutma İndeks



Şekil - 2 : Nefes tutma indeksi [% olarak akım hızı artışı / nefes tutma süresi (saniye)] aurasız migrende (kalın siyah çizgi) tedavi öncesi (0) kontrol grubundan (düz çizgi) belirgin olarak yüksek iken 10 mg Flunarizine ile 3 aylık tedavi sonrasında normale dönmektedir.(Dora et al,2003)

Diğer primer başağrılarında vazoreaktivite

Diğer primer başağrılarında vazoreaktiviteyi araştıran çalışmalar migrende yapılanlardan çok daha az sayıdadır. Sakai et al SPECT ile gerilim tipi başağrısında (GTBA) atak sırasında CO₂'ye olan reaktivitenin normal olduğunu saptamıştır (5). Daha yeni tarihli bir çalışmada ise vizüel stimülasyona cevaben PCA'den ölçülen reaktivitenin kontrollerden farklı olmadığını bildirilmiştir (23). Ancak her iki çalışmanın da vaka sayıları çok azdır.

Sakai et al çalışmalarında küme başağrılı hastaları da incelemiş ve 2 hastada atak sırasında hiperkapniye olan vazoreaktivitenin ipsilateral tarafta azaldığını ve 12-24 saat içerisinde düzeldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada küme başağrısında migren hastalarından farklı olarak atak sırasında %100 Oksijene olan vazokonstriktör cevap da ileri derecede artmıştı (5). Gawel et al 112 hastalık geniş bir küme başağrısı grubunda küme döneminde semptomatik tarafta sadece ACA'de CO₂'ye olan vazoreaktivitenin azaldığını göstermiştir (32). Ancak Shen et al çok daha küçük bir vaka grubunda küme döneminde bilateral ACA'de hiperventilasyona olan vazoreaktiviteyi remisyon dönemine göre düşük bulduğu halde bu düşüklük sadece nonsemptomatik tarafta anlamlıydı (33). Bu bulgular küme başağrısında daha lokal bir vasküler reaktivite bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Kronik paroksizmal hemikrania'da hiperventilasyona olan vazoreaktivite MCA ve PCA'de bilateral

azalmışken ACA'de sadece semptomatik tarafta azalmış bulunmuştur ancak SUNCT sendromunda reaktivite normal olarak bildirilmiştir (34,35).

Migrende vazoreaktivite çalışmalarındaki farklılıkların olası nedenleri

Migrenin serebrovasküler mekanizmaları günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. Migrende vazoreaktivite üzerine yapılan çalışmalar migren fizyopatolojisine ışık tutabilir ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda alınan farklı sonuçlar bu konuda kesin bir sonuca varılabildiğini engellemektedir. Alınan bu çelişkili sonuçların pek çok olası açıklaması vardır.

Öncelikle bazı çalışmalar hastaları auralı-aurasız diye ayırırken birçok çalışmada migren subtiplerinin ayrıldığı gözlenmektedir. Migrenin serebrovasküler mekanizmaları günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. İki migren subtipinin farklı fizyopatolojik basamaklar içermesi ihtimali olduğundan bu tür çalışmalarda aynı grupta birleştirilmeleri doğru değildir. Vazoreaktivite konusunda yapılan çalışmaların çoğu küçük vaka grupları üzerinde yapıldığından tip-2 istatistiksel hataya neden olabilmektedir. Bunun dışında çalışmalarda reaktivite ölçümünde stimülasyon için farklı yöntemler kullanılmıştır. Araştırmalarda hiperventilasyon, nefes tutma indeksi, CO₂ inhalasyonu, asetazolamid testi, cold pressure testi, göz açıp kapama ve kompleks vizüel stimülasyon gibi birçok yöntem kullanılmıştır ve bunları standardize edip bir araya getirmek zordur. Bazı çalışmalarda taraflar sağ-sol, bazılarında semptomatik-non-semptomatik olarak ayrılırken bazılarında hiç taraf farkı gözlemlenmemiştir ve iki tarafın ortalaması alınmıştır. Halen migrende interiktal dönemde ağrılı ve ağrısız taraflar arasında vazoreaktivite açısından bir fark olup olmadığı kesin değildir. Migren ağrısı hastaların çoğunda kesin bir taraf tercihi göstermediğinden bu sorunun cevaplandırılması zor görünmektedir. Migren atağı sırasında yapılan çalışmalarda ise yapılan incelemenin zamanlama farkı sonuçlarda değişiklik yaratabilir çünkü atağın farklı evrelerinde vazoreaktivitenin değişkenlik göstermesi olasıdır. Birçok çalışmada yapılan tetkikin atak başlangıcına göre zamanı belirtilmemiştir.

Bunun dışında migrende akım hızı değişiklikleri dinamik bir seyir göstermektedir (21). Bu nedenle ölçüm yaparken pik değerler yerine akım hızlarının ortalamasının değerlendirilmeye alınması mevcut farklılıkların kaybolmasına ve gözden

kaçmasına neden olabilir (14). Yine migrenlilerde bireysel vazomotor yanıtlar çok farklılık gösterebilir ve birçok durumda normal kişilerle örtüşebilir (21). Bu nedenlerle vazomotor reaktivite testlerinin başağrılı bireylerde tanısal amaçla kullanılmasının değeri yoktur ancak araştırma amaçlı kullanıldığında primer başağrılarının fizyopatolojilerinin aydınlatılmasında önemli rol oynayabilirler.

KAYNAKLAR

1. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004; 363:381-391.
2. Willis, Thomas: Practice of Physick. London 1684 (Quoted in Knapp, R.D.: Reports from the past. *Headache* 1963;3:112-122.
3. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;10:157-208.
4. Lance JW. Neural and humoral theories of the pathophysiology of migraine: rationale for the use of calcium entry blocking agents. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1987;1:69-77.
5. Sakai F, Meyer JS. Abnormal cerebrovascular reactivity in patients with migraine and cluster headache. *Headache* 1979;19:257-266.
6. Simard D, Paulson OB. Cerebral vasomotor paralysis during migraine attack. *Arch Neurol* 1973;29:207-209.
7. Harer C, von Kummer R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurol* 1991;238:23-26.
8. Zwetsloot CP, Caekbeke IVF, Odink J et al. Vascular reactivity during migraine attacks: a transcranial Doppler study. *Headache* 1991;31:593-595.
9. 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.
10. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E et al. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995;26:81-83.
11. Totaro R, Marini C, De Matteis G et al. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997;17:191-194.
12. Fiermonte G, Annulli A, Pierelli F. Transcranial Doppler evaluation of cerebral hemodynamics in migraineurs during prophylactic treatment with flunarizine. *Cephalalgia* 1999;19:492-496.
13. Micielli G, Tassorelli C, Bosone D, Cavallini A, Bellantonio P, Rossi F, Nappi G. Increased cerebral blood flow velocity induced by cold pressor test in migraine: a possible basis for pathogenesis. *Cephalalgia* 1995;15:494-498.
14. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E et al. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. *Headache* 1996;36:37-40.
15. Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. *Cephalalgia* 2002;22:288-290.
16. Thomas DT, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990;10:95-99.
17. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. No effect of prophylactic treatment with metoprolol on cerebrovascular CO₂ reactivity in migraineurs. *Cephalalgia* 1998;18:353-357.
18. Valikovics A, Olah L, Fülesdi B et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine.

Headache 1996;36:323-328.

19. Reinicke M, Wallasch TM, Langoht HD. Abnormal autonomic cerebrovascular reactivity in migraine: clinical experience with a new transcranial Doppler method. Neurology 1989;39(Suppl 1): 324.

20. Thie A, Fuhendorfer A, Spitzer K et al. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache free period. Headache 1990;30: 201-208.

21. Bäcker M, Sander D, Hammes MG, Funke D, Deppe M, Conrad B, Tölle TR. Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation. Cephalalgia 2001;21:611-616.

22. Uzuner N, Özkan S, Gücüyener D, Özdemir G. Visually evoked blood flow changes in patients with migraine without aura. Cephalalgia 2000;20:321.

23. Rosengarten B, Sperner J, Gorgen-Pauly U, Kaps M. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension-type headache during headache-free intervals and attack. Headache 2003;43:458-463.

24. Uzuner N, Gücüyener D, Özkan S, 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.

25. Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Contingent negative variation in headache. Ann Neurol 1986;19:78-80.

26. Chomicki J, Jurkiewicz J, Zabolotny W, Czernicki Z, Cervos-Navarro J. Effect of dotarizine on CO₂-dependent cerebrovascular reactivity. Acta Neurochir 1995;136:186-188.

27. Kuridze N, Czernicki Z, Jarus-Dziedzic K, Jurkiewicz J, Cervos-Navarro J. Regional differences of cerebrovascular reactivity effected by calcium channel blocker- dotarizine. J Neurol Sci 2000;175:13-16.

28. Dora B, Balkan S, Tercan E. Normalization of high interictal cerebrovascular reactivity in migraine without aura by treatment with flunarizine. Headache 2003;43:464-469.

29. Diener HC, Peters C, Rudzio M, Noe A, Dichgans J, Haux R et al. Ergotamine, flunarizine and sumatriptan do not change cerebral blood flow velocity in normal subjects and migraineurs. J Neurol 1991;238:245-250.

30. Thomas D, Harpold G. Alteration of cerebrovascular reactivity in migraineurs treated with propranolol. Neurology 1988; 38(Suppl 1):108.

31. Anzola GP, Magoni M, Volta G. Abnormal photoreactivity in ictal migraine: reversal by sumatriptan. Headache 1993;33: 417-420.

32. Gawel MJ, Krajewski A, Luo YM, Ichise M. The cluster diathesis. Headache 1990;30:652-655.

33. Shen JM, Johnsen HJ, Juul R. Cluster headache: Transcranial Doppler assessment of dynamic cerebral circulatory changes during hypocapnia and attack. Headache 1993;33:488-492.

34. Shen JM. Transcranial Doppler sonography in chronic paroxysmal hemicrania. Headache 1993;33:493-496.

35. Shen JM, Johnsen HJ. SUNCT syndrome: Estimation of cerebral blood flow velocity with transcranial Doppler ultrasonography. Headache 1994;34:25-31.