

Migren Patogenezi

Dr. Taner ÖZBENLİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

✓ Bu yazıda migren patogenezi ile ilgili görüşler gözden geçirilmiştir. Migren baş ağrısının oluşumunda trigeminovasküler refleksin önemi üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Migren, patogenez.

✓ In this paper, opinions about pathogenesis of migraine has been reviewed. The importance of the trigeminovascular reflex in the occurrence of migraine headache has been emphasized.

Key words: Migraine, pathogenesis.

Eski Sümerlerden beri bilinen, Mısır ve Grek uygarlıklarından beri de araştırılan bir hastalık olmasına karşın migren'in gizi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Normal bir kişide migren baş ağrılarının başlamasına yol açan çok sayıda neden olduğu varsayılmaktadır. Bunlar genetik faktörler, kişisel özellikleri, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, immünolojik faktörler, serebral ve ekstraserebral kan akımı, trombositler, hormonal durum ve psikolojik etkenler olarak özetlenebilir (2,3,4,5). Bu koşullardan bir ya da birden çoğunun etkisi ile presipitan faktörlerin varlığında migren baş ağrısı oluşabilir(6) (Şekil 1).

Genetik Faktörler: Migren popülasyonunda yapılan değişik çalışmalar, aile öyküsünün varlığının %65-91 oranındaki olgu için söz konusu olduğunu göstermiştir. Özellikle erken başlangıçlı olgular ile nörolojik bulgularla birlikte olan auralı migren'de familial ilişkinin daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte migren genetiği henüz tam olarak çalışılmamıştır(7).

Otonomik Sinir Sistemi Fonksiyon Bozukluğu: Migren atağı bulantı, kusma, diyare gibi otonomik bozukluklarla birlikte olabilmektedir. Migren ataklarında saptanan serum adrenalini artışı simpatik sistem aktivasyonunu göstermektedir (3,8). Özellikle auralı migren tanısı almış

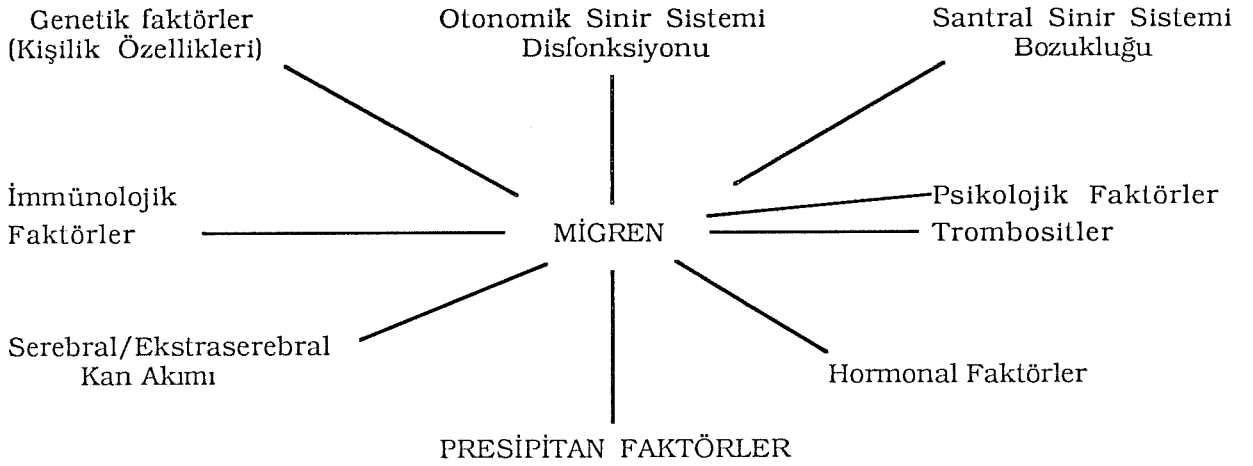
hastalarda bradikardi/taşikardi, postürle kan basıncı değişikliği, Raynaud fenomeni ve anjinal ağrı, normal popülasyona göre daha sık olarak bildirilmektedir(9,10).

İmmünolojik Faktörler: Migren baş ağrılarının gelişiminde pek çok allerjen madde, özellikle de yiyecek maddeleri suçlanmıştır(11,12,13). Ancak diyetle migren arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamamıştır.

Santral Sinir Sistemi Fonksiyon Bozukluğu: Migrenin paroksizmal niteliği ve epileptiklerde normal popülasyona göre migren sıklığının yüksek bulunması, olayın epizodik bir santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmüştür. Migrende EEG anormallikleri, baş ağrısı periyotları dışında bile normal popülasyona göre anlamlı derecede daha fazladır(14).

Serebral/Ekstraserebral Kan Akımı: Migren baş ağrılarının pulzatil özelliği, ağrının vazodilatatörlerle başlatılıp vazokonstriktörlerle sonlandırılabilmesi, serebral/ekstraserebral kan akımının migrenin etyolojik faktörleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir(15,16,17, 18). Ancak vasküler akım değişikliklerinin neden ya da sonuç olması konusunda değişik yaklaşımlar vardır.

Hormonal Faktörler: Migrenin kadınlarda daha sık görülmesi, gebelikte atak sıklığının azalabilmesi ve menstrüel periyotla ilişkili olabilmesi, hormonal fak-



Şekil 1. Migren baş ağrısı oluşumuna yol açan faktörler.

törlerin etkisinin bulunabileceği görüşünü desteklemektedir^(4,19). Migren tanısı almış kadınlarda yüksek östrojen düzeylerinin bulunması, migrenle hormonal düzen arasında çok kesin olmayan bir ilişkinin varlığını akla getirmektedir⁽¹⁹⁾.

Trombosit Fonksiyon Bozukluğu: Migrende trombosit agregasyonunun arttığını ortaya koyan pek çok çalışma vardır⁽⁵⁾. Trombosit agregasyonu sonunda vazoaktif aminler, serotonin, ADP, katekolaminler ve tiraminin açığa çıktığı, migrenlilerin trombositlerinin atak aralarında bile normalden daha az monoaminooksidaz içerdiği bilinmektedir⁽²⁰⁾. Bütün bunlara karşın migrende trombositlerin rolü konusunda genel bir görüş birliği olmadığı söylenebilir.

Psikolojik Faktörler: Migrenli hastaların karakter profili ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ortaya çıkan karakter profilinin nevrotik özellikler taşıdığı ve migren tanısı almış hastaların obsesif ve 'mükemmeliyetçi' kişilik yapısı, gösterdikleri bilinmektedir^(21,22). Ancak tanımlanan bu kişilik yapısı uzun yıllar ağrı ile birlikte yaşamının sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Kişiliğin bütün yönleri ile ortaya çıkmadığı erken çocukluk döneminde başlayabilir olması, migren baş ağrılarında özel bir 'migren kişiliği'nden söz

edilmesini güçleştirmektedir.

PRESİPİTAN FAKTÖRLER

Kişide migren baş ağrısı eğilimi yaratan koşulların, bazı presipitan faktörlerin eşliğinde baş ağrısı durumuna götürdüğü yıllardır tartışılmaktadır. Migren baş ağrıları için presipitan olduğu düşünülen çok sayıda faktör vardır (Tablo I).

MİĞREN PATOGENEZİNİ AÇIKLAMAYA ÇALIŞAN HİPOTEZLER

Bu konuda geçirililiği ileri sürülebilecek teoriler Tablo II'de özetlenmiştir.

Vasküler Teori: Migren'in en eski teorisi olan vasküler teori, Wolff'un katkıları ile tanınmaktadır. Graham ve Wolff, migren baş ağrısı sırasında temporal ve oksipital arterlerin pulzasyonlarında azalma gözlemişlerdir⁽⁷⁾. Migren ataklarından birkaç gün sonra yapılan BT incelemeleri enfarktı çağırıştırıcı bulgular vermiştir. Migren ataklarında, serebral kan akımının Xe-133 enjeksiyonundan sonra yapılan kantitatif ölçümü, gri maddede kan akımının, baş ağrısı bulunmayan periyotlara göre anlamlı derecede arttığını ortaya koymuştur^(7,23). Ancak, migren patogenezinde tek başına vasküler fenomenden söz edebilmek bugün için oldukça zordur. Hipo/hiperkapnede ve hipokside gösterilen vazomotor

Tablo I. Migrende atağı çağırın faktörlerden bazıları

Parlak ışık (Sinema, TV, floresan ışığı vb.)
Fiziksel egzersiz
Cinsel ilişki
Açlık
Aşırı karbonhidratlı diyetle beslenme
Alkol (özellikle kırmızı şarap)
Çukolata
Monosodyum glutamat içeren yiyecekler
Tiramini bol peynir türleri
Nitrit içeren yiyecek maddeleri
Ani çarpmalar
Yüksek yerlerde bulunma
Gürültü
Çok sigara içme/içilen ortamda bulunma
Vazodilatatör ilaç kullanma
Sıcak hava
Gerilim

yanıt bozuklukları migrende gösterilememiş, baş ağrısı atağı boyunca normal oto-regülasyon yanıtı oluşmuştur⁽⁷⁾.

Vasküler teorinin savlarına göre bir migren atağında dört dinamik olay tanımlanabilir⁽²⁴⁾:

1. Başlangıç döneminde serebral vazokonstriksiyon
2. Ağrıdan sorumlu olan ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon.
3. Ağrıyı artıran enflamasyon
4. Tabloya eklenen kas kasılması

Bugün için geçerli olan bilgilere göre, aurasız migrende anlamlı bir beyin kan akımı değişikliğinin gösterilememiş olması ve auralı migrende bölgesel serebral kan akımındaki azalmanın nöronal fonksiyondaki bozulma ile korelasyon göstermemesi,

vazokonstriksiyon-vazodilatasyon modelinin kabul edilmesini güçleştirmektedir^(7,25). Ayrıca, biyokimyasal çalışmalar, migren atağında fosfat bileşikleri, oksijen ve glikoz metabolizmalarında önemli bir değişim olmadığını göstermiştir⁽²⁶⁾. Yine, PET incelemeleri nörolojik defisitleri olan auralı migren hastalarının hipoperfüzyon alanlarında O₂ metabolizması hızının normal olduğunu ortaya koymuştur⁽²⁷⁾. Bu veriler, migrendeki fokal defisitlerin serebral iskemi ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir.

Nörovasküler Teoriler: Bu teoriler, temel olarak nöronal bir bozukluğun, sonuçta nörovasküler mekanizma ile migren baş ağrısına yol açtığı görüşünden esinlenmektedir. Nörovasküler yaklaşımın hare-

Tablo II. Migrende geçerliliği tartışılan hipotezler

Vasküler teori
Nörovasküler teoriler
Hipoksik teori
Serotoninerjik fonksiyon bozukluğu hipotezi
Noradrenerjik sistemin distonomisi hipotezi
Hücresel teori
Trigeminovasküler sistem hipotezi

ket noktası ise, ilk olarak Leao'nun tanımladığı kortikal nöronal depresyon (KND)'dur⁽⁷⁾. KND, yarım yüzyıldır bilinen, ancak yakın bir zamana kadar ihmal edilen bir nörofizyolojik bulgudur⁽²⁷⁾. KND'un varlığını gösteren araştırmacılar, nöronal aktivitedeki bozulmanın oksipital korteksten başlayıp öne doğru 3 mm/dk. hızla ilerlediğini savunmaktadırlar. Klinik incelemeler, migren ataklarındaki görme alanı defektlerinin de yaklaşık aynı hızla oluştuğunu göstermiştir^(7,24). KND'un migrende açıklayıcı bir model olabileceği düşüncesi, migrenlilerde serebral perfüzyon değişiklikleri gösterildikten sonra tekrar canlanmıştır^(28,29).

Migren tanısı almış hastalarda yapılan bölgesel serebral kan akımı çalışmaları, %20-35 oranında posterior bölgede azalmayı göstermiştir⁽¹⁸⁾. Auranın gelişimi sırasında bölgesel serebral kan akımının öne doğru azalmadaki hız, KND'un yayılma hızına oldukça yakındır^(24,27,28,29). Bu durum, nörovasküler teorilerin en önemli defektlerinden birini oluşturmaktadır.

KND, elektriksel veya mekanik uyarma, glutamat ve KCl enjeksiyonları ile deneysel olarak gösterilebilmektedir. Oluşturulan deneysel modelde, stimülasyon yakınındaki presinaptik terminaller depolarize olarak K^+ iyonu konsantrasyonu artmakta ve sonuçta presinaptik depolarizasyon oluşmaktadır.

KND'da oluşan depolarizasyon, transmitter salınımı dışında ekstrasellüler K^+ ve intrasellüler Na^+ iyonu artışı ile sonuçlanır. Artan ekstrasellüler K^+ gliyal depolarizasyona neden olurken, intrasellüler Na^+ fazlalığı, ATP az aktivitesi ve enerji metabolizması artışına yol açar⁽²⁷⁾.

Migren atağının başlamasından sonra yapılan çalışmalar, intrasellüler pH'nın çok fazla değişmediğini göstermiştir^(26,27). Strok geçiren veya TIA tanımlanan hastalarda, etkilenen bölgelerde bir kural olarak pH'nın düşük bulunduğunun bilinmesi, teorinin açıklama güclüğü olarak yorumlanmaktadır.

Migren atağının başlangıcında KND oksipital bölgede ortaya çıkmakta, beyinin la-

teral, mesial ve ventral kısımlarında öne doğru yayılmaktadır. KND'un arkadan öne doğru dalga dalga yayılması, metabolik değişikliklere neden olarak nöronal fonksiyonu bozmaktadır. Böylece bölgesel kan akımı değişiklikleri ve nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır⁽²⁹⁾.

KND'un ortaya çıkmasından sonra 2-6 saat içinde kortikal bölgesel kan akımı %20-30 oranında azalmaktadır^(27,29). Bölgesel kan akımındaki azalma, KND'da olduğu gibi, arkadan öne doğru yayılmaktadır. Ortaya çıkan somatosensoriyal bulgular, postsentral girusun etkilenmesine bağlı olarak oluşmaktadır. KND, çoğunlukla sentral sulkusa ulaşınca sonlanmaktadır. Ancak, öne doğru ilerleyen KND ağrıya duyarlı lifleri etkileyerek baş ağrısına yol açmaktadır. KND'un ilerleyişinin sonlanmasından sonra, öne çıkan olay serebral kan akımında azalmadır. Bu durum, baş ağrısı ile birlikte ortaya çıkan fokal nörolojik defisitleri açıklamaktadır⁽²⁹⁾. Ancak, bugüne kadar insanlarda KND'un doğrudan ölçülmesi başarılamamıştır⁽⁷⁾.

KND ile serebral kan akımı arasındaki ilişki tartışmalı bir durumdur. Aura döneminde hipoperfüzyon genellikle bulunmazken atağın daha sonraki aşamalarında kan akımında düşme saptanabilmektedir. Kırmızı şarabın başlattığı migren atağında ise bölgesel kan akımında azalma olmamıştır^(7,30).

Hipoksik Teori: Serebral hipoksinin migren atağını başlattığı varsayımına dayanan teoridir. Desteğini, migren atağı sırasında oluşan klinik özelliklerin, oksidatif metabolizma sırasında ortaya çıkan bulgulara benzemesinden almaktadır. Enerji gereksinimi ile tüketimi arasındaki dengesizlik nörotoksin oluşumuna yol açmaktadır. Buna bağlı olarak oluşan O_2 /glikoz tüketimindeki azalma, migren baş ağrısı için tetik faktör olmaktadır. Migren atağındaki EEG değişiklikleri, fokal ve jeneralize hipokside olan duruma benzemektedir. Ancak intranöronal hipoksinin migren atağı oluşturduğu kanıtlanamamıştır⁽⁷⁾.

Migren atakları süresince meydana gelen trombosit değişikliklerinin hipoksik

durumda görülenlere benzemesi, teorinin savunma noktalarından biridir. Oksijen tüketimi ve metabolik gereksinim arasındaki uyumsuzluğun sıklıkla beyin disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Beynin O_2 tüketiminin arttığı durumların -açlık ve stres gibi- migren atağı başlatabilmesi, migren patogenezinde hipoksik teoriyi dikkate almamıza neden olabilir. Ancak temel sorun, migrende serebral hipoksinin kesin olarak gösterilememiş olmasındadır. Gelecekte yapılacak PET, MR ve spektroskopik çalışmaları migrende hipoksinin rolü hakkında daha kesin yargıya ulaşmamızı sağlayabilir.

Serotoninerjik Fonksiyon Bozukluğu Hipotezi: Bu hipotez, nörojenik temelli savunan teorinin değiştirilmiş biçimi olarak düşünülebilir. Hipotez, beyinde 5-HT (Serotonin) metabolizmasında bir bozukluk olduğu görüşünü hareket noktası olarak almaktadır.

Migren atakları sırasında trombosit serotonin düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Raphe kökenli serotoninerjik nöronlar sadece ağrı algılanmasından değil, aynı zamanda uyku, ruhsal durum ve hormonal düzende de etkilidir. Meydana gelen serotonin metabolizma disfonksiyonundan santral inhibisyonda bozulma sorumlu tutulmaktadır. Santral inhibisyonda bozulma, migrenlilerde raphe nöronlarında denetlenemeyen, olasılıkla genetik kökenli bir iletim artışına neden olmakta ve sonuçta vazomotor maddelerin düzeyleri değişmektedir. Bu olaylardan sonra intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapılarda genişleme sekonder bir fenomen olarak ortaya çıkmaktadır.

Serotonin hipotezinin baş ağrısının unilateral ve paroksizmal özelliğini açıklayamadığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bu görüşün savunucuları hipotezin zayıf noktasını, monoamin transmisyonundaki artma ve azalmanın hipotalamusu etkileyerek internal ritm oluşturduğunu ileri sürerek aşmaya çalışmaktadırlar⁽⁷⁾.

Noradrenerjik Sistemin Disotonisi Hipotezi: Migren atağı sıklıkla

otonomik bozukluklarla birlikte. Otonomik sinir sistemi üzerine etkili farmakolojik maddelerle yapılan testler hipotezi destekleyecek sonuçlar vermiştir. Fenilefrin, migren tanısı almış hastaların baş ağrısı bulunmayan dönemlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede midriyazis yapmıştır⁽²⁾. Bu durum, sempatik sinir sisteminin santral bağlantılarının kronik hipofonksiyonu olarak yorumlanabilir.

Migren atakları sırasında saptanan serum adrenalini artışı sempatik sistem aktivasyonunun bir kanıtı olarak düşünülebilir. Artış, baş ağrısı sonlandığında bile devam edebilmektedir⁽³¹⁾. Noradrenalin ve dopamin beta hidroksilaz düzeylerini düşük olarak bildiren yayınlar da vardır⁽³²⁾.

Otonomik fonksiyon bozukluğunun mekanizması ile ilgili doğruluğu tartışmalı pek çok görüş vardır. Auralı migrenin karakteristiği olan nörolojik bulgular serebral kan akımında azalma ile birlikte. Bu durum, vazospazmın artırdığı periferik sempatik sinir sistemi hipersensitivitesi olabilir. Ancak, aurasız migren için bu görüşü ileri sürmek zorlaşmaktadır.

Endojen opioidler, kan glikoz düzeyini değiştirmeden katekolamin yanıtını azaltırlar. Buradan hareketle migrende endojen opioid yetmezliğinin olabileceği varsayımı tartışılmıştır. Bazı çalışmalar, migrenlilerde beta endorfin düzeylerini düşük bulmuştur⁽⁷⁾.

Hücresel Teori: Vasküler endotel, otonomik sinir sisteminde vazomotor maddeler üzerine etkilidir. Endotelial reseptörler, substans P ve serotonin reseptörleri endotelden nitrik asit salgılanmasına neden olur^(7,33). Nitrik oksit nötrofiller, mononükleer hücreler, serebellum ve önbeyin dokusundan salgılandığı bilinmektedir⁽⁷⁾. Baş ağrısı sırasında mast hücreleri ve noradrenerjik-nonkolinerjik otonomik sinirlerde de nitrik oksit salgılanmasına katılır. Nitrik oksit ekskresyonu ağır egzersizde birkaç kat çoğalırken, enfeksiyonun varlığında yüzlerce kat artmaktadır⁽³⁴⁾. Nitrik oksit yetersizliği, diabetes mellitus, hipertansiyon ve aterosklerozda olduğu gibi, migren aurasında da açıklayıcı olabilir.

Aktif bir metabolik organ işlevi gören endotel hücre sistemi, vasküler ve nöral homeostazda görev alırken serotonin ve bradikinin gibi vazoaaktif maddeleri inhibe eder. Endotel hücre sistemi, ayrıca endotel-1 adlı vazokonstriktör bir madde oluşturur. Endotel, vasküler sistemde nörolojik etkilerin yöneticisi olabilir⁽⁷⁾.

Substans P ve trigeminovasküler Sistem Hipotezi: Migrenin açıklanmasında trigeminal sistemin rolü olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır^(24,35).

Trigeminal ganglionun stimülasyonu beyin sapı üzerinden trigeminovasküler refleks ile serebral kan akımını artırır^(35,36). Hem ekstraserebral, hem de serebral bölümde etkili transmitter vazoaaktif intestinal peptid (VIP)'tir. Sfenopalatin ganglion stimülasyonu, serebral metabolizmayı etkilemeden serebral kan akımını fazlalaştırır. Trigeminal sistemin antidromik aktivasyonu ve vazoaaktif maddelerin salınımı ile serebral kan akımını çoğaltabildiği bilinmektedir⁽³⁵⁾. Substans P ve CGRP (Calcitonin gen related peptid) trigeminal ganglionda bulunmaktadır. Parasempatik sinirlerde VIP, PHI (Peptid histidin izolösin) ve asetil kolin, sempatik sinirlerde noradrenalin, ATP ve nöropeptid Y genellikle vardır. ATP, substans P, nörokinin A ve CGRP arasında interaksiyon olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır⁽⁷⁾. Migren baş ağrısı patogenezinde geçerli olabilecek en önemli geçimsizliğin, nörohumoral maddeler veya bradikinin, histamin ve özellikle lokal salınan prostanoidler gibi ajanlar arasında olduğu varsayılmaktadır. Migren atağında CGRP'in eksternal juguler vende salgılanması, trigeminal ganglion aktivasyonunun kanıtı olarak kabul edilebilir⁽³⁵⁾. Bu arada, superior saggital sinus ağrının trigeminovasküler yolla iletiminde bir rol oynayabilir.

SONUÇ

Migren patogenezinin açıklanmasında başarılı olabilecek bir teori, aurasız migrende neler olduğu sorusunu yanıtlamak zorundadır. Olaylar arasındaki neden-sonuç ilişkisini net bir şekilde ortaya koyabilme-

li, biyokimyasal süreçlere götüren mekanizmaları çözebilmelidir. Bu mekanizmaları başlatan ve sürdüren anahtar faktörleri tanımlayabilmelidir.

Trigeminal sistemin vasküler ağrı iletimindeki sorumlu sensoriyal yapı olduğu bilinmektedir. Serebral kan akımının azalma olasılığının belirttiği durumlarda (iske mi, nöbet sonrası dönem vb.) trigeminal sistemin aktive olduğu gösterilmiştir. Artık migrenin açıklanmasında trigeminal sistemin rolü olduğu konusunda pek az kuşku vardır. Ancak migrenin laboratuvar modelini oluşturmada zorluklar ve klinik nörofizyolojik çalışmaların yetersizliği, trigeminovasküler refleks hipotezinin açtığı yeni soruların yanıtlanmasını bir sonraki yüzyıla bırakabilecektir.

Geliş Tarihi: 20.01.1994

Yayına Kabul Tarihi: 28.02.1994

KAYNAKLAR

1. Critchley M. Discarded theories in the past 50 years. In Blau JN (ed): Migraine. London, Chapman and Holl, 1987; 241-246.
2. Fanciullacci M. Iris adrenergic impairment in idiopathic headache. Headache 1979; 19, 8-13.
3. Anthony M. Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. Cephalalgia 1981; 1, 83-89.
4. Somerville BW. A study of migraine in pregnancy. Neurology 1972; 22: 824-828.
5. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine. Neurology 1977; 27: 843-848.
6. Ziegler DK, Stewart R. Failure of tyramine to induce migraine. Neurology 1977; 27(8): 725-726.
7. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. Medical Clinics of North America 1991; 75: 763-789.
8. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic Dysfunction in Migraine. Cephalalgia 1987; 7 (Suppl

- 6): 271-272.
9. Miller D, Water DD, Warnica W et al. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med* 1981; 304 (13): 763-766.
 10. Kuritzky A. Autonomic nervous system imbalance in migraineurs. *Cephalalgia* 1987; 7 (Suppl 6): 539-541.
 11. Lord GDA, Duckworth JW. Complement and immune complex studies in migraine. *Headache* 1978; 18: 255-260.
 12. Moore TL, Ryan RE, Pohl DA et al. Immunoglobulin, complement and immune complex levels during a migraine attack. *Headache* 1980; 20: 9-12.
 13. Merrett J, Peatfield RC, Clifford RF et al. Food related antibodies in headache patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 738-742.
 14. Simon RH, Zimmerman AW, Sanderson P, Tasman A. EEG markers of migraine in children and adults. *Headache* 1983; 23: 201-205.
 15. Featherstone HJ. Clinical features of stroke in migraine: A review. *Headache* 1986; 26: 128-133.
 16. Simard D, Paulson OB. Cerebral vasomotor paralysis during migraine attack. *Arch Neurol* 1973; 29: 207-209.
 17. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1980; 9(4): 344-352.
 18. Olsen TS, Friberg L, Lassen NA. Ischemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol* 1987; 44: 156-161.
 19. Somerville BW. The influence of progesterone and estradiol upon migraine. *Headache* 1972; 12: 93-102.
 20. Hanington E. The platelet and migraine. *Headache* 1986; 26: 411-415.
 21. Blaczynski AP. Personality factors in classical migraine and tension headache. *Headache* 1984; 24: 238-71.
 23. Sakau F, Meyer JS. Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headaches measured by ¹³³Xe inhalation method. *Headache* 1978; 18: 122-132.
 24. Diamond S. Migraine headaches. *Medical Clinics of North America* 1991; 75: 545-566.
 25. Olesen J. The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol*. 1987; 44: 321-322.
 26. Welch KMA, Levine SR, d'Andrea GD et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39: 538-541.
 27. Lauritzen M. *Path Biol* 1992; 40: 332-337.
 28. Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand* 1987; 113 (suppl 76): 9-49.
 29. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends in Neurosci* 1987; 10: 8-13.
 30. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon ¹³³ inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-461.
 31. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. New York. Mc Graw Hill Book Company 3rd edition, 1986; 133-138.
 32. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N et al. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* 1984; 41: 951-955.

33. Johnson J, Appenzeller O, Qualls C. Abnormal neuronal function in patients with vascular headaches given carbohydrate injection. *Neurology* 1990; 40 (suppl 1): 436.
34. Vane JR, Anggard EE, Bottin RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
35. Goadsby P, Edvinsson L. The trigemino-vascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptid changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
36. Lambert GA, Bogduk N, Goadsby PJ et al. Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. *J Neurosurg* 1984; 61: 307-315.