

편두통 전조유무에 따른 대뇌혈관 반응성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

홍지만 신상건 허 균 주인수

Cerebrovascular Reactivity According to Migraine Subtypes: with or without Aura

Ji Man Hong, M.D., Sang Kun Shin, M.D., Kyoon Huh, M.D., In Soo Joo, M.D.

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: In migraine studies, the cerebrovascular reactivity (CVR) using a transcranial Doppler (TCD) has been investigated to elucidate the nature and role of the vascular response. However, past studies have not comprised the posterior circulation including functionally important brainstem structures. The purpose of this study was to compare the simultaneous CVRs between the middle cerebral artery (MCA) and basilar artery (BA) in migraine patients with and without aura, by means of a power motion mode Doppler (PMD) with an anterior-posterior probes fixating device.

Methods: Thirty-six consecutive patients with migraines [15 migraine patients with aura (MA) and 21 migraine patients without aura (MWA)] were compared with 29 healthy volunteers. CVR $[(V_{max}-V_{base}) \times 100 / V_{base}]$ was evaluated by the re-breathing technique. TCD was performed as two steps. First, the velocities and spectra of the MCAs through both temporal windows were simultaneously monitored. Second, those were simultaneously monitored between MCA and BA.

Result: There were no significant differences in age, sex, baseline hemodynamic values (blood pressure, heart rate), and those of the baseline mean flow velocity and CVR of TCD between the migraine patients and the controls. However, the CVR of the BA significantly differed between the MA and the MWA (39.4 ± 13.7 vs $64.6 \pm 25.4\%$; $p=0.001$), among MA, MWA, and controls (39.4 ± 13.7 , 64.6 ± 25.4 , $45.6 \pm 14.9\%$; $p<0.001$).

Conclusions: CVR of BA was entirely different according to migraine subtypes: with or without aura. Our study suggests that MWA and MWOA seem to be distinct disorders in terms of different vascular responses of the BA during the interictal period.

J Korean Neurol Assoc 25(2):161-166, 2007

Key Words: Hyperexcitability, Migraine, Cerebral circulation, Doppler, Transcranial, Basilar artery

서 론

편두통은 일반적으로 가족력이 있는 일차성 두통으로, 젊은 나이에 많이 발병하고 주로 한쪽 머리에 나타나며 발작적이고 종종 박동성 두통을 나타낸다.¹ 고전적으로 편두통은 박동성인 특성과 혈관 수축작용이 있는 Ergot가 증상을 소멸시킨다는 점

등으로 혈관 기인설(vascular theory)로 설명되어 왔지만 뇌 혈류검사에서 혈류 감소가 지속되고 있는 동안에 두통이 시작된 다거나 편두통에 동반될 수 있는 이상 감각(allodynia)이나 두 피 압통을 설명할 수 없기 때문에 발생 기전에 대해서는 논란이 많다. 최근 가족마비성 편두통이 채널이상(channelopathy)으로 밝혀지고,² 항간질약물이 예방요법으로 사용되고 있으며,³ 대뇌의 마그네슘 농도의 저하 소견들은 뇌의 과흥분성(hyperexcitability)이 편두통 발생에서 매우 중요하다는 것을 제시하고 있다.⁴

한편 편두통 환자에서 후 순환계에서 경계성의 저관류성 소 뇌경색이 많이 발생하고, 대뇌 심부백질의 병변이 자주 발생한

Received September 12, 2006 Accepted December 15, 2006

* Ji Man Hong, M.D.

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine
San 5, Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, 443-749, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: dacda@hanmail.net

다고 알려졌다.⁵⁻⁷ 그러나 편두통보다 대뇌의 과흥분성이 더 높을 수밖에 없는 간질환자의 뇌졸중이 높아진다는 증거는 현재까지 별로 없다. 따라서 이러한 결과는 편두통의 발생 기전과 임상 경과에서 뇌의 과흥분성과 비정상적인 혈관 반응이 동시에 결합되어 있을 가능성을 시사한다.

뇌혈류 초음파(transcranial doppler, TCD)는 환자에게 쉽게 적용이 가능하고 인체에 특별한 해가 없는 검사법으로 뇌혈류량과 직접적으로 관계가 있는 대뇌 기저부 동맥들의 속도나 파형을 측정하여 저항 소동맥(resistant arterioles)들의 기능을 실시간으로 평가할 수 있는 장점이 있다.⁸ 일반적으로 TCD는 이산화탄소의 상승에 따른 동맥의 평균 속도의 변화로 혈관운동 반응성(vasomotor reactivity, VMR)을 측정한다.⁹ 편두통의 발생과 관련있다고 판단되는 해부학적 구조는 삼차 신경계통, 삼차신경핵, 뇌간의 통증 조절 부위(peri-aqueductal grey matter, PAG; dorsal rostral pons, DRP)나 시상, 후두엽 피질 등이 있다.¹⁰ 지금까지 TCD를 이용한 대부분의 연구들이 편두통의 발생 기전에서 중요한 해부학적 의미가 있는 후두엽, 뇌간 구조물인 수관주변 회색질(peri-aqueductal gray matter, PAG)나 DRP 등은 포함하지 않았기 때문에 불완전하다고 볼 수 있다.^{11,12} 또한, 소수의 보고들도 전-후 순환계를 동시에 측정한 것이 아니었기 때문에 실시간으로 변화하는 이산화탄소에 대한 혈관 반응성을 정확하게 평가하기는

어려웠다.¹³

본 저자들은 이산화탄소 자극에 대한 편두통의 아형 별로 대뇌혈관 반응성이 어떤 차이가 있는지를 평가하기 위해 저자들이 개발한 기저동맥 고정장치와 power M-mode Doppler를 이용하여 동시에 측정한 좌-우, 전-후 혈관계의 반응을 비교하였다.

대상과 방법

1. 대상

2006년 5월부터 2006년 11월까지 순차적으로 아주대병원 신경과 외래를 방문한 두통환자 중에서 편두통으로 진단받은 환자는 총 47명이었다. 두 명의 신경과 의사(Hong JM, Shin SK)가 진단하였고, 기준은 2004년 IHS의 규정에 따라 각 아형을 분류하였고 전형적인 시각전조만을 전조로 하였다.¹⁴ 전조는 있었지만 편두통이 없거나 복잡성 편두통(complicated migraine)에 해당하는 11명은 제외되어 총 36명의 편두통 환자가 모집되었다. 모두 새롭게 진단된 환자였으며 두통이 없는 시기에 TCD검사를 시행하였고 기존에 환자가 진통제를 사용하고 있었다면 최소한 1주일은 약을 중단하고 검사를 시행하였다. 대조군은 아주대병원 신경과에 근무하는 간호사나 의과대학생

Table 1. Demographic characteristics, baseline TCD findings, and CVRs

	Migraineurs (n=36)	Controls (n=29)	p-value
General Demographic Characteristics			
Age, y	32.9±10.7	30.5±5.5	0.265
Female, (%)	31 (86)	21 (72)	0.170
Duration of disease, y	7.5±5.8		
Unilateral, (%)	17 (47)		
MIDAS	12.4±15.6		
SBP, mm Hg	116.4±11.4	113.0±11.3	0.821
DBP, mm Hg	76.5±12.3	79.0±9.9	0.392
HR, bpm	73.7±9.5	75.4±9.3	0.462
Baseline TCD findings			
R MCA V	62.7±16.9	63.9±13.5	0.652
L MCA V	66.6±15.9	64.8±11.7	0.616
D MCA V	67.2±15.8	67.0±12.0	0.970
BA V	-50.3±11.6	-45.6±7.7	0.068
Cerebrovascular reactivity (CVR), % [(Vmax-Vbase)×100/Vbase]			
R CVR	47.9±16.1	46.4±15.1	0.713
L CVR	46.9±13.4	46.1±14.6	0.823
D CVR	48.1±12.5	45.7±12.0	0.441
B CVR	54.1±24.5	45.6±14.9	0.107

MIDAS; migraine disability score, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HR; heart rate, V; mean velocity, R; right, L; left, D; dominant, MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, CVR; cerebrovascular reactivity

Table 2. Clinical characteristics and TCD findings according to migraine subtypes

	Migraine with aura (n=15)	Migraine without aura (n=21)	p-value
General Demographic Characteristics			
Age, y	32.8±14.1	33.0±7.8	0.957
Female, (%)	13 (87)	18 (86)	0.389
Unilateral, (%)	7 (47)	10 (48)	0.890
Duration of disease, y	8.1±6.4	7.2±5.5	0.667
MIDAS	13.3±10.6	12.0±18.5	0.856
Baseline TCD findings, cm/s			
R MCA V	67.8±15.6	64.2±18.1	0.543
L MCA V	69.9±11.5	64.2±18.3	0.295
D MCA V	70.7±11.2	64.6±18.3	0.259
BA V	-55.7±12.6	-46.4±9.2	0.014*
Cerebrovascular reactivity (CVR), % [(Vmax - Vbase)×100/Vbase]			
R CVR	45.8±14.6	49.3±17.3	0.532
L CVR	45.1±11.8	48.2±14.5	0.502
D CVR	48.7±11.2	47.7±13.6	0.805
B CVR	39.4±13.7	64.6±25.4	0.001*

MIDAS; migraine disability scales, V; mean velocity, L; left, R; right, D; dominant, P; posterior, B; basilar, CVR; cerebrovascular reactivity
* $p < 0.05$

중에서 현재까지 건강 검진에서 특별한 병력이 없고 두통이나 어지러움 증상이 없었던 건강한 젊은 남녀 29명을 대상으로 TCD 혈관반응 검사를 시행하였다. 환자군과 대조군의 특성은 표 1에 기술하였다. 편두통은 환자 중에서 정신과적인 문제, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심혈관계질환, 뇌혈관계질환 등이 있으면 연구에서 배제하였다.

2. 방법

검사실에서 5분 동안 의자에 편안하게 앉아 있는 상태에서 혈압과 맥박을 측정하였다. 또한 검사시행 전에 검사를 마치는 시점을 결정하기 위해 기저 맥박 수치에다가 1.1배를 곱하여 종결 예상 맥박수치를 계산하였다. Power motion-mode transcranial doppler는 PMD 100M (Spencer Technologies, Seattle, WA) 모델을 사용하였다. TCD검사는 본 팀에서 시행했던 방법으로 2단계로 진행하였으며 이산화탄소 자극은 변형된 재호흡법을 이용하였다.¹⁵ 1단계 검사: 측두창 고정 장치를 이용하여 양측 측두창을 통하여 55-62 mm 깊이에 M-mode 창에서 빨간색 파에서 가장 강하게 빛나는 깊이를 선택하여 spectral Doppler mode를 사용하여 중대뇌동맥의 혈류 신호를 측정하여 CBF 평균속도를 기저수치(Vbase)로 하였다. 검사 전에 검사자는 환자에게 마스크 밀착에 대해 충분히 설명하고 방법을 시범으로 직접 보여주었고, 3 L 비닐백으로 재호흡법을 이용하여 환자에게 분당 15회의 속도로 숨을 쉬게 하였다. 검사자는 재호흡 도중 환자의 CBF 속도가 더 이상 상승하지 않거

나, CBFV가 상승하면서 맥박수가 기저치보다 10% 이상 상승하면 검사를 종료하였고, CBF 속도가 상승하면서 환자가 더 이상 견디지 못하고 숨을 쉬고 있던 마스크를 치면 검사를 종료하였으며 그 지점의 CBF 평균속도를 최대수치(Vmax)로 하였다. 2단계 검사: 1단계 검사의 종료 후, 측두창의 평균속도가 1단계 검사의 기저수치와 비슷한 정도까지 회복된 것을 확인하고 나서 2단계 검사를 시행하였다. 1단계 검사 시 양측 측두창 중에서 파형이 잘 잡힌 편을 측두창에 남기고 다른 탐지자를 후두창에 있는 고정장치 고리에 걸고 M-mode창에서 75-85 mm 사이의 파란색 파에서 빛이 가장 강하게 나타나는 깊이를 선택한 후 spectral Doppler mode에 나오는 기저동맥의 혈류 신호를 연속 측정하며 1단계 검사와 같은 방법으로 CBFV 최대수치를 구했다. 재호흡법을 적용하기 전과 후의 평균 뇌혈류 속도로부터 평균 뇌혈류 속도 변화비를 다음과 같은 방법 [(Vmax-Vbase/Vbase)×100]으로 계산하여¹⁶⁻¹⁷ CVR 상승률을 측정하고 이를 대뇌혈관 반응성(cerebrovascular reactivity, CVR) 지표로 이용하였다.

3. 통계 방법

통계분석은 SPSS 13.0 version을 사용하였다. 연속형 변수는 서로 독립적으로 발생하여 각 군 수치의 평균을 비교할 때 student *t*-test를 사용하였고, 서로 짝을 이루어 나온 수치의 평균을 비교할 때는 paired *t*-test를 시행하였다. 범주형 변수의 두 군간의 비교는 카이제곱 분석을 이용하였다. 편두통 아형

과 대조군 사이의 기저동맥 CVR 비교는 분산분석방법(ANOVA test)을 시행하였다. p -value가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

환자군과 대조군의 일반사항은 표 1에 기술하였다. 두 군 간에 나이, 성별, 혈액학적 수치(혈압, 맥박), TCD의 기저수치 등은 통계적으로 차이가 없었다. 환자군과 대조군에서 전-후 순환(좌 vs 우, 우성 중대뇌동맥 vs 기저동맥)의 CVR은 혈관 간의 통계적인 차이는 없었지만, 환자군에서 기저동맥의 CVR 수치가 높았고 CVR의 표준편차가 매우 커서 변량 간의 차이가 심한 것을 알 수 있었다($54.1 \pm 24.5\%$, $45.6 \pm 14.9\%$; $p=0.107$).

전조가 있는 편두통(migraine with aura, MA) 군과 전조가 없는 편두통(migraine without aura, MWA) 군간에 비교는 표 2에 기술하였다. 두 군간에 TCD의 기저동맥의 기저수치와 CVR은 통계적으로 의미있게 차이가 있었다(-55.7 ± 12.6 vs -46.4 ± 9.2 cm/s; $p=0.014$, 39.4 ± 13.7 vs $64.6 \pm 25.4\%$; $p=0.001$ by student t -test). 하지만 다른 동맥들의 CVR은 통계적으로 차이가 없었다.

기저동맥의 CVR은 대조군을 포함한 세 군(MA, MWA, 대조군)간의 비교(Fig. 1)에서도 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다(39.4 ± 13.7 , 64.6 ± 25.4 , $45.6 \pm 14.9\%$; $p<0.001$). 하지만 전 순환계인 MCA에 대한 비교에서 세 군간에는 TCD 기저치나 CVR이 통계적으로 차이가 없었다(Fig. 1, R CVR: $p = 0.756$ L CVR: $p = 0.789$ D CVR: $p = 0.721$).

고 찰

본 연구의 결과는 다음과 같다. 1) 편두통 환자의 CVR은 MCA와 BA에서 대조군의 CVR과 차이가 없었다. 2) 편두통 환자에서 BA의 CVR은 그 변량의 편차가 대조군에 비해 높게 나타났고, 이것은 편두통 아형에 따라 전조가 있는 경우 대조군보다 낮게, 전조가 없는 경우 높게 나타났다. 3) 편두통 환자와 대조군에서 좌-우 MCA의 CVR은 차이가 없었다.

수도주변흑질(PAG)은 동물 실험이나 기능적 영상 연구에서 편두통 발작시 활성화되는 부위이다.^{18,19} 특히 이곳은 발작시 대뇌피질과 함께 활성화된 후 발작이 종결되고 나서도 지속적으로 뇌 혈류량이 증가되어 있는 곳이었다.¹⁹ 또한 PAG는 통증 조절의 중추이고 DRP는 편두통의 기전이나 치료에서 중요한 여러 신경 전달 물질의 발원지이다. 따라서 뇌졸가와 후두엽을 포함하는 후 순환계는 편두통의 기전을 설명하는 것에 있어

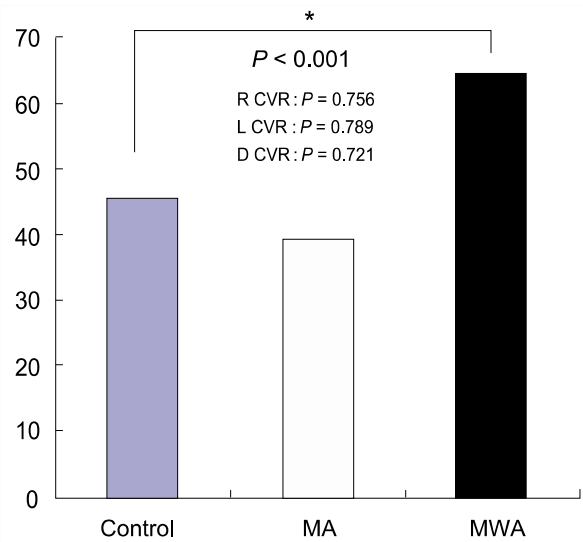


Figure 1. CVR of basilar artery among control, MA, and MWA (by ANOVA test).

매우 중요한 해부학적 부위로 인식되고 있다. 따라서 편두통에 대한 연구에 있어 PAG와 DRP에 혈액을 공급하고 있는 기저동맥을 포함하는 것은 매우 중요한 일이라고 할 수 있다. 지금까지 TCD를 이용하여 혈관 반응성을 조사한 수많은 연구들이 있었지만 대부분은 전 순환계인 MCA를 서로 비교하거나 그 자체의 높고 낮음에 대한 연구가 주를 이루었다. 특히 편두통에서 전-후 순환계의 혈관 반응성을 서로 비교한 연구는 1예에 불과하였고 이 역시 몇 가지 제한점을 갖고 있었다.¹³ 첫째, MA 15명, MWA 15명을 대상으로 비교하였기 때문에 선택 오류가 발생할 수 있다. 둘째, 이산화탄소 자극의 방법으로 숨참기법(breath-holding method)을 사용하였는데 이 방법은 다소 신뢰성이 떨어지는 검사라는 점이다.²⁰ 셋째, 연구의 방법이 전-후 순환계에서 CVR을 동시에 측정된 결과가 아니어서 상대적인 전-후 순환계 반응을 측정하는 결과의 신뢰성을 떨어뜨릴 수 있다. 이러한 단점들을 극복하기 위해 본 연구에서는 환자들을 순차적으로 모집하였고, 이산화탄소 자극으로 검사의 재현성이 떨어지는 숨참기법 대신 생리적인 재호흡법을 사용하였으며, TCD검사에서 최근에 개발된 PMD와 지속적인 BA의 혈류를 감시할 수 있는 BA 탐침 고정자를 이용하였다. 따라서 본 연구는 기존의 연구에 비해 결과의 신뢰성을 높였다는 장점이 있다. 대조군의 전-후 CVR 수치는 약 46%로 서로 동일하였고 ($p=0.942$ by paired t -test), 피어슨 상관계수($r=0.859$, $p<0.001$)가 양의 선형 상관관계를 보였다.

본 연구의 결과 각각 동맥들의 CVR은 편두통과 대조군 사이에 차이가 없었다. 하지만 흥미로운 점은 편두통 환자군에서 기

저동맥 CVR의 표준편차가 대조군의 CVR의 표준편차와 비교하여 매우 높았다는 것(24.5 vs 14.9)이었다. 이 결과는 편두통 환자의 기저동맥 CVR이 환자에 따라 매우 다를 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 본 저자들은 편두통 환자의 CVR 결과를 임상적 아형에 따라 나누어 비교하였다. 그 결과 기저동맥 CVR은 전조가 있었던 환자에서 감소되고 전조가 없었던 환자에서는 증가되어, 기저동맥의 CVR이 편두통 아형에 따라 구분되는 결과를 보였다. 본 연구의 결과 전조가 있었던 환자의 기저동맥 CVR이 떨어져 있었던 점은 Silvestrini 등의 연구와 일치하였다.¹³ Silvestrini 등은 MA가 MWA에 비해 뇌경색의 합병증이 흔히 나타나고, 병변은 흔히 뇌의 후 순환계에 주로 나타난다는 사실에 대해 그 원인이 기저동맥의 CVR이 떨어지기 때문이라고 설명한 바 있다.¹³ 이러한 주장은 최근 이루어진 인구학적 연구들에서 입증되었다. 한 연구에서 특히 전조가 있는 젊은 여성의 편두통(migraine with aura, MA)에서 경계형(border zone) 소뇌경색의 빈도가 12배까지 높아지고, 이 결과는 통상적인 뇌졸중의 위험 인자들과는 상관없는 결과였다.^{5,6,21} 또한 MA가 MWA에 비해 뇌졸중의 합병증이 빈번히 나타난다는 결과는 지금까지의 단면 연구나²² 대조군 연구²³ 및 전향적인 코호트 연구와도 일치했다.^{5-7,24,25}

기저동맥 CVR의 표준편차가 높았던 점은 기저동맥의 혈관 반응성이 서로 다른 MA와 MWA가 합산된 결과로 사료된다. 따라서 본 연구는 전조가 있는 경우에 기저동맥의 CVR이 낮아서 기존의 결과인 MA에서 혈관 반응성이 떨어져 전조 시기에 발생할 수 있는 저관류(hypoperfusion)에 의해 후 순환계의 MRI상 소뇌의 경계성 뇌경색이 높아질 수 있다는 주장을 지지하였다.^{5,13} 또한 본 연구의 결과에서 MWA 환자의 CVR의 표준편차가 여전히 큰 것을 볼 수 있었는데 이 결과는 MWA 환자들 역시 다양한 기저동맥의 혈관반응성을 가지고 있는 아형들의 합산일 수 있음을 시사하였다.

임상적으로 편두통을 전조의 유무에 따라 분류하는 것이 병태 생리를 이해하는 데 매우 중요함에도 불구하고 아직까지 논란이 많다. Russell 등이 1953년부터 1960년까지 덴마크에서 태어난 쌍둥이를 대상으로 연구를 하였다. 연구자들은 쌍둥이를 일란성(monozygotic)과 이란성(dyzygotic)으로 분류하였고, 편두통을 아형에 따라 MWA와 MA로 분류하여 조사하였다. 결과는 편두통이 있었던 일란성 쌍둥이 전체(214명)에서 아형이 일치되는 확률은 30%였고 편두통이 있었던 이란성 쌍둥이 전체(391명)에서 16%로 아형에 따라 그 특징이 나뉘어졌다. 따라서 그들은 MA와 MWA를 유전적으로 완전히 다른 병일 것이라고 주장하였다.²⁶ 또한 다른 인구학적인 연구에서도 동일한 결과를 나타냈다.²⁷ 최근 편두통의 병리 기전에 대한 많은 기능적 영상

연구에서도 MA와 MWA는 서로 상이하다는 증거들이 많이 제시되었다.²⁸ 또한 TCD를 이용한 연구 결과에서도 반복적인 시각 자극을 주었을 때 전조가 있는 환자에서만 자극에 대한 습관성이 발생하지 않는 상이한 결과를 보였다.²⁹ 이러한 결과들과 더불어 본 연구는 기존에 MA와 MWA가 서로 다른 특징을 가지고 있다는 것을 혈관 반응성의 관점에서 뒷받침하는 의의를 갖는다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 기존 연구들의 단점이었던 선택 오류를 줄이기 위해서 저자들은 신경과에 순차적으로 내원하여 새로 진단된 환자들만을 대상으로 하였지만 임상적인 기준에 따른 2004년 IHS의 분류가 너무 세분화되어 있어서 본 연구에서 배제된 경우들이 많았다(11/47, 23%). 즉, 만성편두통 같은 경우는 대조군이나 편두통군과 비교하여 나이가 많아 비교 연구의 대상으로는 적절하지 않았고, 특징적인 전조는 있지만 두통이 없는 그룹이나 소아에서 편두통의 전구단계로 여겨지고 있는 주기성 증후군들도 배제되었다. 따라서 전체적인 편두통 환자들을 대상으로 포함되지 못했다는 제한점이 있다. 둘째, 본 연구 역시 대규모의 환자를 대상으로 한 결과는 아니다. 따라서 본 연구의 결과를 조금 더 자세히 확인하기 위해서는 향후 전조의 형태를 보다 구체적으로 기술하여 비교하는 연구가 필요할 것으로 사료되고 분류에 따른 대규모 코호트 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 편두통 환자에서 기저동맥의 CVR은 대조군보다 높고, 이것은 편두통의 아형(전조의 유무)에 따라 완전히 다른 결과를 나타내었다. 즉 MA에서는 낮게 MWA에서는 높았다. 따라서 본 결과는 임상적으로 전조의 유무를 정하는 것이 편두통의 발생 기전과 임상 경과에서 매우 중요할 수 있으며 두 병이 혈관 반응성에서 서로 완전히 다를 수 있음을 시사하는 결과였다. 따라서 본 연구는 편두통이 뇌의 과흥분성뿐 아니라 뇌의 후-순환계 혈관 반응성도 기전상 중요할 수 있음을 시사하는 소견이며 이를 확인하기 위해서는 보다 많은 환자가 포함되는 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-391.
2. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004;55:276-280.
3. Welch KM. Brain hyperexcitability: The basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005;45:25-32.
4. Boska MD, Welch KM, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002;58:1227-1233.

5. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-2077.
6. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006;37:1109-1112.
7. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-1368.
8. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound* 2002;16:31-36.
9. Rohrberg M, Brodhun R. Measurement of vasomotor reserve in the transcranial Doppler-CO₂ test using an ultrasound contrast agent (Levovist). *Stroke* 2001;32:1298-1303.
10. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005;45:14-24.
11. Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. *Cephalalgia* 2002;22:288-290.
12. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998;38:608-613.
13. Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, Vernieri F, Lanciotti C, Matteis M, et al. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache* 2004;44:29-34.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
15. Hong JM, Shin DH, Huh K, Joo IS, Sin SK, Lee SN. Simultaneously measured CO₂ reactivity in the basilar and middle cerebral artery: the utilization of power M-mode Doppler and anterior-posterior probes fixating device. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25:75-80.
16. Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: A comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001;32:2793-2796.
17. Park JW, Lee YJ, Jung B, Lee KY, Kim SH, Kim HT, et al. Cerebral CO₂ vasoreactivity by transcranial Doppler with rebreathing method: comparison between ischemic stroke and normal control. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:440-446.
18. Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, Jonkman A, Goadsby PJ. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigemino-vascular stimulation. *J Anat* 2001;198:29-35.
19. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-660.
20. Daffertshofer M. Functional Doppler testing. In: Hennerici MG, Meairs SP. *Cerebrovascular ultrasound: Theory, practice and future development*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2001:341-359.
21. Ertman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:363.
22. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-368.
23. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989;42:773-780.
24. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
25. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-1026.
26. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002;42:332-336.
27. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996;16:239-245.
28. Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. *Headache* 2006;46:1095-107.
29. Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Nirkko A, Lager F, Matle HP, et al. Cerebrovascular response to repetitive visual stimulation in interictal migraine with aura. *Cephalalgia* 2004;24:700-706.