

31282

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYON TESTLERİ:
NORMAL DEĞERLER VE MİGREN HASTALARINDAKİ
BULGULAR**

Uzmanlık Tezi

Dr.Ayşe BORA TOKÇAER

Ankara - 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Otonom Sinir Sistemi	2
Migren	10
ARAÇ VE YÖNTEM	15
RR interval varyasyonu	15
Sempatik deri yanıtları	17
BULGULAR	20
RR interval varyasyonu	20
Sempatik deri yanıtları	23
TARTIŞMA	25
ÖZET	28
SUMMARY	29
KAYNAKLAR	30

ÖNSÖZ

Bu çalışmayı sunarken uzmanlık eğitimimde değerli katkılarından dolayı hocalarım Prof.Dr.Ceyla İrkeç, Prof.Dr.Ali İhsan Baysal, Doç.Dr.Reha Kuruoğlu ve Yrd.Doç.Dr.Erhan Bilir'e saygıyla teşekkür ederim.

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yorumu sırasında yardımlarından ötürü Doç.Dr.Reha Kuruoğlu ve Prof.Dr.Ali İhsan Baysal'a, hasta temini ve teknik konularda katkıları nedeniyle Dr.Suna Akkuş Aslan, Dr.Bijen Nazlıel ve Dr.Mustafa Gökçe'ye, ihtisasım süresince birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim Nöroloji Anabilim Dalının bütün üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ayşe BORA TOKÇAER

GİRİŞ VE AMAÇ

Otonom sinir sistemi ilk kez Galen tarafından 1528'de bulunmuştur. Galen kosta başları boyunca uzanan bir sinir gövdesi olduğunu ve bunun spinal korda liflerle bağlandığını göstermiştir. Bu sinir gövdesinin vagusun bir dalı olduğunu ve beyinden, spinal korddan organlara efferent impulslar taşıdığını düşünmüştür. Bu sistemle vücut kısımları arasında bir "sempati," bir "ilişki" olduğuna inanmıştır. Estienne ise 1545'de otonom sinir sisteminin yalnızca sempatik gövdeden oluşmadığına dikkati çekmiştir (1).

Yüzyıllardır anatomik ve fizyolojik özellikleri incelenen bu sistem sinir sistemi ve diğer organ sistemleri ile yakın ilişki içerisindedir. Bu nedenle birçok hastalıkta otonom disfonksiyon belirtileri de ortaya çıkabilir. Bu sistemin klinik muayene ile incelenmesi genellikle yeterli sonuç vermemektedir. Bu bakımdan hastalıklarda tutuluşu laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilir. Kullanılan testler çok çeşitlidir. Pupil innervasyon testleri, kardiovasküler sistemin fizyolojik, biokimyasal ve farmakolojik yanıtları, terleme testleri, gastrointestinal sistemin baryumlu tetkikleri, endoskopi, radyoizotop yöntemlerle gastrik motilite, ürodinami, üriner sfinkter elektromiyografisi uygulanan yöntemlerdir (2,3). Ancak bu testlerin birçoğu invaziv, özel beceri ve zaman gerektiren işlemler olduğundan, bazı özel merkezlerde araştırma amacıyla kullanılabilir. Son yıllarda basit, yatak başında uygulanabilir ve güvenilir testler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Shahani ve ark. kalbin istirahat ve derin solunumda ritm özelliklerine dayalı RR interval varyasyonu testi ile parasempatik; sempatik deri yanıtlarının kaydı ile sempatik sinir sistemi işlevlerinin kolay ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceğini bildirmektedirler (4).

Genel toplumda sık rastlanan bir baş ağrısı sendromu olan migren patogenezinde çeşitli teoriler öne sürülmekte, migren aurasında ve ağrı döneminde gözlenen vasküler değişikliklerin otonomik düzenlemedeki dengesizlikten kaynaklandığı iddia edilmektedir (5,6).

Bu çalışma, iki amaca yönelik olarak planlanmıştır.

1. RR interval varyasyonu ve sempatik deri yanıtlarının pratikte uygulanabilir bir test bataryası olup olmadığını incelemek ve laboratuvarımıza ait normal değerleri oluşturmak.

2. Migren patogenezinde otonom sinir sisteminin rolünü bu iki test yardımıyla araştırmak.

GENEL BİLGİLER

Otonom Sinir Sistemi

İstemli aktivite dışındaki vücut işlevleri otonom sinir sistemini oluşturan afferent, efferent ve santral entegrasyon yapıları ile düzenlenir. Bu sistem otonom olmakla beraber volonter kontrolden tamamen bağımsız değildir (1).

Otonom sinir sistemi vücuttaki her organı innerve eder ve etkiler. Efferent bölümü sempatik ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki ana kısma ayrılır. Bu sistemlerin aktivitesi vücudun farklı kısımlarından gelen afferent impulslardan, spinal korddaki nöronlardan, hipotalamus ve beyin sapındaki serebral merkezlerden etkilenir (1,2).

Otonomik düzenlemede santral merkezler korteks, özellikle limbik sistem, hipotalamus, beyin sapında okulomotor, fasial, glossofaringeal, vagus sinirlerinin nükleusları ve traktus solitarius nükleusudur (1,2,3).

Sempatik veya parasempatik efferent lifler santral sinir sisteminin çeşitli düzeylerindeki hücre gövdelerinden-presinaptik, preganglionik nöron-doğarlar. Bu akson otonomik ganglionlardan birinde yer alan sekonder nöron -postsinaptik, postganglionik nöron ile sinaps yapar. Postganglionik akson hedef organı innerve eder (1,2,3,8).

Sempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları C8-L2 düzeyleri arasında bulunan spinal kord gri maddesindeki intermediolateral hücre kolonundan (ILC) köken alır. ILC'den çıkan preganglionik liflerin çoğu miyelinlidir, ventral ön köklerle ak komünikan ramuslar yoluyla sempatik ganglionlara girerler. Bir kısmı aynı düzeydeki, bir kısmı daha aşağı veya yukarı yerleşimli ganglionlarda sinaps yaparlar. Splanjik sinirler ise paravertebral gangliondan geçerek prevertebral ganglionda sonlanırlar. Postganglionik lifler genellikle miyelinsizdir ve gri komünikan ramusları oluştururlar, spinal sinirlerle birleşerek tüm somatik alanların vazomotor, pilomotor ve ter bezi innervasyonunu sağlarlar. Ayrıca kalp, böbrek, bronş, barsak, pankreas, mesane ve genital organların innervasyonu ile ilgili pleksusları meydana getirirler (1).

Parasempatik sistem beyin sapındaki spesifik visseral nükleusları içerir. III. sinirin Edinger Westphal nükleusu, süperior ve inferior salivatuvar nükleus, vagusun dorsal motor çekirdeği kranyal parasempatik efferentleri verir. Sakral bölüm S2, S3, S4 spinal korddaki preganglionik nöronlardan köken alır. Bu nöronların aksonları sakral sinirlerle

birlikte seyreder, distal kolon, mesane ve diğer pelvik organların duvarındaki ganglionlarda sinaps yapar (1,3).

Parasempatik sistemde ganglionda ve postganglionik kavşakta major transmitter asetilkolindir. Vazointestinal peptid (VIP) kolinerjik sinapslarda gösterilmiştir. Sempatik sinir sisteminde ganglionda asetilkolin, postganglionik bölgede noradrenalin salgı-maktadır. Ter bezlerini innerve eden sempatik postganglionik nöronlar ise kolinerjiktir. Sempatik sinir terminallerinde noradrenalin ile birlikte nöropeptid-Y salı-nımı da olur (9).

Otonom sinir sistemi kalp ve düz kasların, kan damarları düz kaslarının, glandü-ler yapıların aktivitelerini, terleme ve sindirim işlevlerini düzenlemektedir. Homeostazisi, yani vücudun iç ve dış ortam değişikliklerine uyumunu sağlamaktadır (1,2,3).

Parasempatik ve sempatik sinir sistemleri genelde antagonist olarak işlev görmek-tedirler. Parasempatik sistem enerji depolama, salgılama ve üreme fonksiyonlarını üst-lenmiştir. Sempatik sistem ise kataboliktir, enerji tüketir, organizmayı aktiviteye hazırlar, çevresel koşulların gerektirdiği hızlı uyumu sağlar (2).

Otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünün lezyonları fokal; sempatik bölü-mün lezyonları jeneralize değişikliklere neden olmaktadır. Parasempatik sinir sisteminde patolojik olayın yerleşim yerine göre midriasis, akomodasyon paralizisi, gözyaşı ve tükürük azalması, kalp ritminin hızlanması, bronş dilatasyonu, gastrointestinal atoni, sin-dirim salgılarında azalma, sfinkterlerde spazm, mesane atonisi ve impotans ortaya çıkar. Sempatik sinir sistemi lezyonlarında vazodilatasyon, anhidroz, piloereksiyon kaybı, ref-leks eritem, hipotansiyon, bradikardi, miozis, bronş konstriksiyonu ve ejakülasyon bo-zukluğu olur (2).

Otonomik bozukluklar primer veya sekonder olabilir. Primer otonomik yetmezlik pür otonomik yetmezlik (PAF), Shy-Drager sendromu, multisistem atrofi (MSA), akut veya subakut disotonomi de sözkonusudur. Sekonder otonomik yetmezlik posterior fossa tümörleri, siringobulbi, multipl skleroz, tetanoz, bulber poliomyelit gibi santral; spinal kord kesisi, transvers miyelit, siringomiyeli gibi spinal kord patolojilerinde gözlenebilir. Guillain-Barré sendromu, porfiri, diabetes mellitus, amiloidoz, herediter sensorimotor nö-ropati, lepra, Riley-Day sendromu, feokromositoma, neoplazi ise periferik otonom sinir sistemini etkilerler. Ayrıca Horner sendromu, Chagas hastalığı, Hirschprung hastalığı, refleks sempatik distrofi lokal otonomik bozukluklardır. Çeşitli droglar, alkol, tiamin

eksikliği, talyum, arsenik, civa gibi toksinler de otonomik disfonksiyona neden olurlar (3,7).

Otonom sinir sistemi işlevlerinin incelenmesinde kullanılan testler çok çeşitlidir. McLeod ve ark. belli başlı yöntemleri noninvaziv ve invaziv testler olarak iki gruba ayırmaktadırlar. Basit, yatak başında uygulanabilen testler pozisyon değişikliğine kan basıncı ve kalp hızı yanıtları, izometrik egzersize kan basıncı cevabı, derin solunumla nabız değişikliği, terleme testleri, akson refleksi, plazma noradrenalin ve vazopressin düzeyleri ölçümüdür. İnvaziv testler Valsalva manevrasına kan basıncı ve nabız yanıtlarının intraarteryel kateterle kaydı, alt vücut negatif basıncı, barorefleks duyarlılığının ölçümü, önkol kan akımı ölçümü, gövdenin ışınal ısıtılmasına elin kan akımı yanıtıdır (8).

Otonom sinir sistemi işlevlerini değerlendirmede yaygın olarak vazomotor ve sudomotor fonksiyonları test eden yöntemler kullanılır. Bu testlerin mekanizmasını anlayabilmek için kalbin otonomik innervasyonu, barorefleks, sinüs aritmisi ve terleme hakkında bilgi sahibi olmak gereklidir.

Kalbin parasempatik afferentlerini glossofaringeus ve vagus sinirleri oluşturur. Bu lifler medulla oblongatada bulunan traktus solitarius nükleusunda sonlanırlar (10). Nükleus ambiguus ve vagusun dorsal motor nükleusundan çıkan parasempatik efferent lifler sağ ve sol vagal sinirlerle kalbe ulaşırlar (9).

Kardiak sempatik afferent lifler miyelinli ve miyelinsiz aksonlar olup, üst torakal spinal kord arka boynuz hücrelerinde sonlanırlar. Efferent preganglionik sempatik lifler torasik spinal kord düzeyindeki ILC'dan çıkar üst torasik veya servikal sempatik ganglionlarda sinaps yaptıktan sonra kalbe giden postganglionik sempatik sinirleri verirler (1,9).

Preganglionik vagal ve postganglionik sempatik sinirler kalp tabanında lokalize kardiak pleksusu oluştururlar. Sinoatrial ve atrioventriküler düğümlerde parasempatik innervasyon, atrium ve miyokard dokusunda sempatik lifler yoğundur (9).

Vagus kalp üzerine inhibitör, sempatik sinirler ise fasilitör etkilidir. Parasempatik aktivite sinoatrial düğümde deşarjı azaltır -negatif kronotrop etki-; atrioventriküler iletimi yavaşlatır -negatif dromotrop etki-; His-Purkinje ventriküler ileti sisteminde eksitabiliteyi ve kalp kası kontraktilesini azaltır -negatif inotrop etki-. Sempatik sinirler ise karşıt etkilidirler (1,9,11).

Ortalama kan basıncı kalp atım volümü ve kan damarlarının periferik direncine bağlıdır. Kan damarı direnci damar çapı ile ters orantılı olduğundan, büyük arterlerden çok, arteriollerin konstriksiyon ve dilatasyonu ortalama arteryel kan basıncını etkilemektedir. Kan basıncı regülasyonunda santral kısım medulla oblongatada yer alan vazomotor merkezdir ve bitişik depresör merkez, ayrıca hipotalamus ve korteksin etkileri altındadır. Barorefleksin afferent yolunda impulslar, karotid sinüs ve aortik arkta bulunan baroreseptör ve kemoreseptörlerden glossofaringeal ve vagal sinirlerle vazomotor merkeze iletilir. İstirahat pozisyonundan ani olarak ayağa kalkıldığında kalp düzeyinin aşağısında yaklaşık 300 cc kan göllenir. Kalbe venöz dönüş akut olarak azalır, dolayısıyla kardiak atım volümü ve kan basıncı düşer. Karotid sinüs ve aortik arktaki baroreseptörler bu basınç değişikliğini algırlar, bilgi IX ve X. sinirlerle vazomotor merkeze iletilir. Merkez kan basıncı düşüşüne efferent sempatik aktiviteyi artırarak, vagal etkiyi inhibe ederek yanıt verir. Kalp kasında pozitif inotrop ve kronotrop etkiler ortaya çıkar. Ayrıca arteriollerde ve venöz yatak damarlarında vazokonstriksiyon olur. Böylelikle kan basıncı belli sınırlar içerisinde tutulur. Pozisyon değişikliğine kan basıncı ve nabız yanıtı, karotid sinüse kontrollü basınç uygulandığında kan basıncı ve kalp hızı cevapları, alt vücut yarısına negatif basınç uygulandığında sistolik basınç artışı barorefleksin afferent, santral ve efferent bölümlerini test eden yöntemlerdir (1,8,9,12). Valsalva manevrası sırasında kalp ritminin değişim oranı, intraarteriel katater ile Valsalva manevrasının II ve IV. fazındaki kan basınçlarının oranı yine barorefleks mekanizmasını değerlendirmektedir (12).

İstirahatte kalp hızı vagus kontrolündedir. Supin pozisyonda taşikardi, parasempatik disfonksiyonu gösterir (1).

Solunumun kalp ritmi üzerine etkisi vagus siniri aracılığı ile olur. İspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi trakea ve bronşlardaki mekanoreseptörleri uyarır ve impulslar miyelinsiz afferent liflerle beyinsapı solunum merkezini inhibe ederler. Buradan kardioinhibitör merkeze uyarı geçişi olur, efferent vagus liflerinin aktivitesi azalır, sonuçta nabız hızlanır. Normal bireylerde dakikada altı derin solunumla kalp hızının en az 15 vuru artması beklenir (8,9,13).

Sinüs aritmisini venoatrial mekanoreseptör mekanizması ile de açıklamak mümkündür. Bu teoriye göre inspiyum süresince negatif intratorasik basınç yükselir, kalbin dolumu, dolayısıyla atrium içi basınç artar. Sinüs düğümünün gerilmesi, venoatrial mekanoreseptörlere bası yapar, bu mekanik uyarı vagal afferent liflerle vazomotor merkeze

iletir. Vazomotor merkez sempatik efferent lifler yoluyla sinoatrial düğümde kalp hızı ritmini artırır (1,14).

Bainbridge de solunuma kalp hızı yanıtının efferent yolunu sempatik liflerin oluşturduğunu öne sürmektedir (9). Ancak bu yanıtın atropin ile bloke edilebilmesi, propranolol ile önlenememesi efferent yolun vagus liflerinden oluştuğunu düşündürmektedir (15,16). Antikolinergik bir ajan olan hyosin bütülbromid istirahat RR intervalini ve interval değişimini azaltmıştır. Betabloker atenolol ise RR interval varyasyonunu arttırmıştır, atenololün bu etkisinin vazodilatasyon sonucu hipotansiyon oluşturarak vagal tonusu azaltması ile ortaya çıktığı düşünülmüştür (17). Genelde derin solunum ile kalp hızı değişiminin parasempatik sistemin işlevi olduğu kabul edilmektedir (1,10,11,13).

Kalp atım hızı değişimini nicelleştirmek için çeşitli yöntemler denenmiştir. En basit ve güvenilir metot normal solunum sırasında EKG kaydedip, daha sonra dakikada 6 derin solunum esnasında EKG kaydı almaktadır. Derin solunum ile kalp hızının 15/dakika'dan fazla artması gerekir (8). Ekspiryumdaki en uzun RR intervalinin, inspiriyumdaki en kısa RR intervaline oranı da sinüs aritmisini test eden bir yöntemdir (8). EKG sinyallerinin osiloskop ekranına aktaran ve ardıl QRS komplekslerinin tetik potansiyele göre intervallerini ölçmeyi sağlayan aygıtlar yardımıyla kalp hızının vurudan vuruya (beat to beat) varyasyonunu inceleme olanağı vardır. Lawrence ve ark. normal ve derin solunumda RR intervallerinin standart sapması ve RR intervalleri farkının standart sapmasını; derin solunumda maksimum minimum RR intervali fark ve oranını incelemişlerdir. Bireyler arasında anlamlı farklar olmasına karşın aynı kişide farklı günlerde tekrarlanan testlerde önemli bir değişkenlik olmadığını gözlemlemişlerdir (18). Bir grup araştırmacı 60 saniyelik bir sürede normal ve derin solunumda RR interval değişkenliğini ortalama RR interval süresine oranlamışlar ve bu oranların yaş ile ters bağıntılı olduğunu göstermişlerdir (19). Shahani ve ark. elektromiyografi cihazı ile, her iki el sırtına yüzeysel elektrotlar yerleştirilerek osiloskop ekranında ardıl 20 QRS kompleksinin görülmesini sağlamışlardır. En uzun ve en kısa RR interval farkının ortalama RR intervaline göre oranını bulmuşlar, bu işlemi normal solunumda beş kez tekrarlayarak (R%), derin solunumda iki kez tekrarlayarak (D%) değerlerini saptamışlardır. RR interval varyasyonunun yaşa göre dağılım grafiklerini, %95 güvenlik sınırları ile oluşturmuşlardır (4).

Diabetik hastalarda derin solunuma kalp hızı yanıtının azaldığı bildirilmektedir (20,21,22,23,24,25). Otonomik nöropati asemptomatik dönemde iken kardiyak vagal dis-

fonksiyon gösterilmiştir (22). Diabetin süresi ve periferik nöropatinin varlığı kardiyak otonom testlerde anormallik oranını arttırmaktadır (23).

Sistemik skleroz olgularında istirahatte kalp hızının yüksek, derin solunum ile atım hızı değişiminin düşük olduğu gözlenerek bu hastalıkta vagal disfonksiyon olduğu öne sürülmüştür (26).

Ağır metallerden kurşunun derin solunumda RR interval varyasyonunu azalttığı bu etkinin kan kurşun düzeyi ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir (27). Ayrıca kan kurşun düzeyinin ani yükselmesinin kardiyak parasempatik fonksiyonu stimule ettiği öne sürülmüştür (28).

Graves hastalığında RR interval varyasyonunun düşük olduğu, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) enjeksiyonu ile parasempatik sistemin stimülasyonu sonucu RR interval değişkenliğinin arttığı bildirilmiştir (29).

Botulismusda otonomik bozukluklar olmaktadır. Bir grup araştırmacı fokal distoni tedavisinde lokal olarak enjekte edilen botulinum-A toksininin otonom sinir sistemine etkisini RR interval varyasyonu (RRIV) testi ile incelemişlerdir. Asemptomatik bireylerde RRIV güven aralığının genişlediğini, yüksek doz toksin uygulanacak kişilerin veya otonom sinir sistemi hastalığı olanların tedavi süresince RRIV testi ile monitorize edilmelerini önermişlerdir (30).

Hereditör sensorimotor nöropati (HMSN) tip I olgularında sinüs aritmisinin etkilendiği (31), bir başka çalışmada ise 15 hastadan sekizinde normal solunumda RRIV'nın azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgu HMSN tip I'de otonom sinir sistemi tutuluğu olduğu iddialarını desteklemiştir (32).

Multipl sklerozlu 30 hastada RRIV'nın normale göre kısa olduğu, ardıl RR aralıklarında değişimin normalden daha az olduğu, uzun süreli kayıtlarda ise normale yakın olduğu bildirilmiş ve vagal disfonksiyon lehine yorumlanmıştır (33).

Miyotonik distrofide otonom sinir sistemi disfonksiyonuna ilişkin görüşleri irdelemek üzere yapılan testlerden RR interval değişkenliğinin istirahatte ve derin solunumda normal olduğu izlenmiştir. Diğer otonomik testlerin de değerlendirilmesi sonucunda miyotonik distrofide pupil refleksleri anormalliklerinin iris düz kasının tutuluşundan kaynaklandığı, otonom sinir sisteminin normal olduğu belirtilmiştir (34).

Guillain-Barré sendromunda RR interval varyasyonunun 2-4 hafta içerisinde giderek azaldığı ve klinik seyir ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgunun periferik vagus sinirinin segmental demiyelinizasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Guillain-Barré sendromunda kardiyak komplikasyonlar ve ani ölüm riski nedeniyle RRIV ile yoğun bakım gerektiren hastaların seçiminin mümkün olduğu öne sürülmüştür (35).

Otonom sinir sistemi işlevlerinden terleme termoregülasyonda rol oynar, vücudu ani ısı artışından korur. Ter bezleri salgılama özelliklerine göre ektrin ve apokrin bezler olarak iki gruba ayrılırlar. Ektrin ter bezleri yenidoğan döneminden itibaren fonksiyon yaparlar ve tüm vücutta yaygın olarak cild yüzeyine açılırlar. Apokrin ter bezleri ise adolesan döneminden sonra sekresyon yaparlar, aksilla ve pubik bölgede yerleşiktirler (1,9,36).

Ter bezi salgısı sinir impulslarıyla sağlanır. Sudomotor lifler postganglionik sempatik kolinerjik liflerdir, segmental dağılımları düzensiz ve asimetriktir. Yaş ilerledikçe ter bezlerinin sayısında ve cild iletkenliğinde azalma olur (1).

Termoregülatuar ve emosyonel terleme vardır. Termoregülatuar olan ortam ısısı değişikliğinde tüm vücutta belirir. Emosyonel terleme ise avuç içleri, ayak tabanları ve aksillada sınırlıdır. Mental stres avuç içi ve tabanlarda terlemeyi artırır. Uykuda avuç içi ve taban terlemesi azalır. Sıcak ortamda mental stres terlemeyi inhibe eder fakat palmar terlemeyi etkilemez. Ağrı, gürültü gibi emosyonel uyarılar palmar terlemeyi aktive eder. Bu gözlemler neokorteks, limbik sistem gibi üst merkezlerin, palmar ve jeneralize terlemeye yol açan santral mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürür (1).

Terleme testleri otonomik fonksiyonun önemli objektif testleridir. Asetilkolin, pilokarpin gibi parasempatomimetik droglar terlemeyi aktive eder; atropin, skopolamin gibi postganglionik kolinerjik lifleri inhibe eden droglar ise azaltır (1,2).

Normal bireylerde vücut ısısının yükseltilmesi, bazı küçük anhidroz alanları bulunsa bile tüm vücutta terlemeye neden olur. Gövde ışınal olarak, oral ısı 1°C yükselinceye dek ısıtılır. Rengi nemle değişen iodin, ferriklorür, kobalt klorid, gümüş nitrat, potasyum kromat, kinirazin gibi kimyasal ayıraçların cilde uygulanması ile anhidroz araştırılır. Lezyon santral, postganglionik, ter bezi veya cildde olabilir (1,9,36). Anhidrotik deri bölgesine kolinomimetrik madde iontoforezi veya enjeksiyonu ile santral veya preganglionik lezyonları, postganglionik disfonksiyondan ayırdetmek mümkündür. Kolinomimetrik ajanlara ter yanıtı akson refleksine bağlıdır ve postganglionik sinir hasarında azalır veya kaybolur, santral ve preganglionik lezyonlardan etkilenmez (2,8).

Ter baskı metodunda muskarinik agonist pilokarpin iontoforezi ile lokal terleme sağlanır. Ter damlarının baskısı çıkarılır, büyütülen fotoğraftan dijitalizasyon ile ter histogramı oluşturulur (37).

Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART) lokal akson refleksi mekanizmasına dayanır. Asetilkolin iontoforezi sırasında sinir terminallerinde C lifleri stimule edilir. Sempatik C liflerinde antidromik ilerleyen impuls aksonun dallanma noktasına gelir, diğer sempatik C liflerinde geri döner, 1-2 dakika içerisinde ter yanıtını ortaya çıkarır. Akson refleksinin uyardığı terleme 3-5 cm çaplı bir alanı kaplar, uygun bir düzenek aracılığı ile ter yanıtı dinamik olarak ölçülebilir (36,38,39).

Periferik otonomik yüzey potansiyelleri veya sempatik deri yanıtları (SDY), galvanik deri yanıtına benzer şekilde emosyonel veya duysal uyarıların cild direncinde değişiklik oluşturması ilkesi ile geliştirilmişlerdir (40). SDY somatosempatik bir reflekstir, afferent yolu grup II-III somatik duyu lifleri, efferent bölümü sempatik B ve C lifleridir (9). Bu testte derin solunum, ani ses veya elektriksel uyarı gibi stimuluslarla, avuç içi ya da ayak tabanına yerleştirilen elektrotlardan potansiyel kaydedilmektedir (40). SDY latansının somatik duyu iletimi, santral retiküler işleme, pre ve post-ganglionik liflerde iletim ve nöroglandüler kavşaktan geçiş süresini kapsadığı belirtilmektedir. Santral süreçte medüller retiküler formasyon, hipotalamus, limbik sistem ve ortabeynin düzenleyici rolü olduğu ve bu aşamanın yaklaşık 250-300 msn. sürdüğü bildirilmektedir, ter bezinin depolarizasyon aşaması tahminen 600-700 msn. dir (41,42,43).

SDY başlangıcı negatif, izleyen komponenti pozitif olan bifazik bir potansiyeldir. Avuç içinden kaydedilen SDY latansı ayak tabanından alınan yanıtı göre kısadır. Amplitüt ise bireyler arasında ve aynı bireyde değişkenlik gösterir. Bu nedenle araştırmalarda amplitüt genellikle değerlendirmeye alınmaz, latans incelenir (40,44). Bazı araştırmacılar SDY'nin latansının da değişken olduğunu, potansiyelin ortaya çıkmadığı durumların patolojik kabul edilebileceğini bildirirler (45).

Diabetes mellitus hastalarının çoğunda SDY anormalliği bildirilmiştir. Shahani ve ark. 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada 33 diabet olgusunun 16'sında SDY'nı kaydedememişlerdir. SDY'nin disotonomi semptomları ile korelasyonu olmadığını, fakat aksonal nöropati ile ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (40). Bir başka seride periferik nöropatisi olan diabet hastalarının yarısından fazlasında özellikle alt ekstremitelerde SDY'ları alınamamıştır (39).

HMSN tip I'de SDY'nin kaybolduğu veya amplitülterinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (32).

Otoimmün vitiligo ve primer otoimmün hipotiroidizm vakalarında %28 oranında SDY anormalliği gözlenmiştir. Vitiligo alanı dışında kalan normal cildde de SDY alı-

namaması deriden kaynaklanan anormalliği ekarte ettirmiştir. Hipotiroidizmde cildde miksödeme bağlı değişiklikler veya tiroksinin sudomotor aktiviteyi modüle eden etkisinin azalması SDY anormalliğinden sorumlu olabilir, denilmektedir (46).

Otonomik fonksiyonları normal olan 10 Guillain-Barré hastasında SDY'nın alınmaması preganglionik sempatik liflerin inflamasyonu veya yeterli uyarı sağlanamaması ile açıklanmaya çalışılmıştır (4).

Yokota ve ark. multipl skleroz olgularında %75 oranında SDY anormalliği saptamışlar, torasik spinal kordda yer alan demiyelinizan plakların preganglionik sempatik iletimi engellediğini düşünmüşlerdir (47).

Migren

Migren şiddeti, frekansı ve süresi değişkenlik gösteren ataklarla karakterize baş ağrısıdır. Başlangıç döneminde, genellikle ataklar unilateraldir, iştahsızlık, bazen bulantı, kusma ile birlikte (3,6).

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) iki sendrom tanımlamakta, aurasız ve auralı migren terimlerini kullanmaktadır. Aurasız (basit) migren 4-72 saat süren ataklarla beliren, idiopatik, rekürren baş ağrısıdır. Tek taraflı, pulsatil bir ağrı olup, bulantı, fotofobi ve fonofobi ile birlikte (klasik) migren serebral korteks veya beyinsapına lokalize edilebilen, 5-20 dakikada gelişerek 60 dakikadan kısa süren nörolojik semptomlarla başlayan idiopatik, tekrarlayıcı bir bozukluktur. Nörolojik belirtilerin hemen ardından veya bir saatten kısa bir intervalden sonra baş ağrısı, bulantı, fotofobi ve fonofobi ortaya çıkar. Baş ağrısı genellikle 4-72 saat devam eder (5,48,49).

Migren insidensi kadınlarda yüksektir. Erkeklerde prevalans %3.5, kadınlarda %7.4'dür. Kadınlarda doğurganlık döneminde %15 oranında görülmektedir. Gebelik sırasında %75-80 olguda ataklar azalmaktadır, nadiren ilk atak gebelikte özellikle ilk trimesterde belirmektedir (48). Çocukluk çağında migren %0.7-7.7 oranında, her iki cinsiyet grubunda eşit sıklıkta bildirilmektedir (6). Çoğunlukla adolesan döneminde veya ikinci dekatta başlamaktadır. 40 yaşından sonra ilk atak enderdir (5).

Uzun süre, migrenin kalıtsal bir bozukluk olduğu düşünülmüştür. Halen kalıtsal ya da ailesel geçiş konusunda kesin kanıt bulunmamaktadır (50).

Baş ağrısı genellikle sabah uyanırken başlamaktadır, fakat günün veya gecenin herhangi bir saatinde de olabilir. Ağrı tedricen başlamakta, 1-2 saat içerisinde yoğun-

luğu artmaktadır (6,50). Olguların çoğunda başağrısı unilateraldir, daima aynı tarafa lateralize olmayabilir, %22-38 olguda ise yaygındır (50).

Migren atakları %50 vakada ayda 1-4 kez ortaya çıkmaktadır. Ayda 10 ataktan sık veya yılda 1-2 atak gibi nadir olabilir (5,50).

Bulantı, kusma, görsel bozukluklar, parestezi, uyku hali gibi semptomlar ağrıya eşlik etmektedir (48,50).

Migren patogenezinde oftalmolojik, endokrinolojik, metabolik ve psikolojik problemlerle ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Wolff migren atağı sırasında dört dinamik olay tanımlamıştır. Serebral vazokonstriksiyon auraya neden olur, bunu izleyerek ekstra ve intrakranyal vazodilatasyon ağrıyı başlatır, steril inflamasyon başağrısının şiddetini artırır ve devam etmesine yol açar, son olarak sekonder kas kontraksiyonu gelişir (5).

Günümüzde patogeneze yönelik teoriler dört grupta toplanır. Hipoksik, nörojenik, vasküler ve endotelial (sellüler) kuramlar (5).

1° Serebral hipoksi migren atağını başlatan nedendir. Nöronun aldığı ve tükettiği enerji arasındaki dengesizlik nöronun hipoksisine ve nörotoksin oluşumuna yol açar. Bu teoriye göre beyinde oksijen ve glikoz düzeyi yetersizse atak tetiklenir. Yükseklik hipoksiye neden olur ve migrene benzer başağrısı oluşturur (5).

Migrenin prodromal semptomları vazokonstriksiyon sonucudur. Vazospazm nadrenalinin vasküler α reseptörlere etkisi ile gelişir (51). İntraarteryel ksenon 133 injeksiyonu yöntemi ile ağrı öncesi fazda bölgesel serebral kan akımının 21 ml/100 gr/dakika düzeyine düştüğü gösterilmiştir (52).

Duysal uyaranların serebral metabolizmayı arttırdıkları ve gereksinimi karşılayacak serebral kan akımı artışı olmadığında migren atağının tetiklendiği bildirilmiştir. Migrenli hastaların sensoryel uyaranlara duyarlılığı bu şekilde açıklanabilir. Ruhsal gerilim sempatik aktivasyon ve katekolamin salınımı ile vazokonstriksiyona, dolayısıyla başağrısına neden olmaktadır (5).

2° Nöronal teoriye göre ağrı beyinde başlamaktadır. Leao'nun 1944'de tanımladığı "spreading depression" kuramına göre çeşitli elektriksel veya kimyasal uyarılar korteksin bir bölgesinde geçici olarak nöronal aktiviteyi bozar, bu fenomen diğer kortikal alanlara 3 mm/saniye hızla yayılır (53). Migren aurasının bu mekanizma ile ortaya çıktığı düşünülmüştür (49,50).

Migrenin nöronal mekanizmasının spreading depression olduğu konusu tartışmalıdır. Girusu olmayan hayvanlarda spreading depression kolayca oluşturulduğu halde giransel hayvanlarda güçlükle ortaya çıkarılmıştır. Deney öncesi migren atağını önleyen metiserjid, propranolol, flunarizin gibi droglar verildiğinde, uyarılan spreading depression'u etkilemedikleri dikkati çekmiştir. Ayrıca bu yayılım hızına göre kalkanin korteks disfonksiyonunun 25 dakika kadar devam etmesi gerekirken, vizuel semptomların ortalama 1-2 dakika da sonlandığı bilinmektedir (50). Serebral kan akımı incelemeleri migrende yavaş ilerleyen bir kortikal hipoperfüzyonun (spreading oligemia) varlığını ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılara göre Leao'nun tanımladığı kortikal depresyon yayılan oligemiye bağlıdır (5,50).

Lance'in nörojenik hipotezi lokus seruleus ve rafe nükleuslarının önemini bildirir. Lokus seruleusun noradrenerjik, rafe nükleuslarının serotonerjik nöronlarının kortekse projekte olduklarını iddia etmektedir. Lokus seruleus stimülasyonu noradrenerjik perivasküler lifleri aktive eder ve kan akımı azalır, bu dönem auralı migren prodromunu oluşturur (5). Ağrı kökeninde beyinsapı monoaminerjik nöronlarının, nervus trigeminus spinal traktındaki veya spinal nükleusundaki nöronların epizodik ve aşırı deşarjlarında sorumlu tutulmaktadır (5,49).

Serotonin içeren rafe nöronlarının ağrı transmisyonunda inhibitör etkili, desandan projeksiyonları vardır (12,49). Bu inhibisyon bozulduğunda trigeminal sinirin desandan traktusunda ve üst servikal dorsal boynuzlarda nöronal deşarjlar artar, substans P salınır. Bu vazoaaktif peptid ağrı sinyallerini ilettiği gibi vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına da neden olur (54). Orta beyin rafe projeksiyonlarının serebral mikrovasküler yapılarda sonlandığı gösterilmiş, vazomotor regülasyonda rol oynadıkları öne sürülmüştür (12).

3^o Migrende vasküler patogenez en eski teoridir. İlk olarak temporal ve oksipital arter pulsasyonlarında değişiklikler bildirilmiştir (5,55). Son yıllarda anjiyografi ve serebral kan akımı incelenmiştir. Prodrom döneminde oksipital kan akımının azaldığı, 21 ml/100 gr/dakika düzeyine düştüğü ve bu hipoperfüzyonun yavaş bir dalga şeklinde 2 mm/dakika hızında frontal kortekse ilerlediği gösterilmiştir (50,51). Atak sırasında hipoperfüzyonun vazokonstriksiyona bağlı olduğu ve serebral damarların CO₂'e yanıt vermedikleri bildirilmiştir (52). Hipoksik beyin metabolizmasının neden olduğu laktik asidoz vazodilatasyona yol açmakta ve bu dönemde ağrı başlamaktadır (51). Kalsiyum kanal blokerlerinin atak başlangıcındaki vazokonstriksiyonu engelleyerek migren profilaksisi sağladıkları düşünülmektedir (55).

Migrende vazomotor değişikliklerin kan damarlarının otonomik disregölasyonuna sekonder olduğu görüőü de yaygındır.

4^o Hücrenel kuramlar endotelyal hücrelerde üretilen, vasküler ve nöral homeostazda etkili maddelerin migren patogenezinde etkinliklerini incelemektedir (5).

Migren hastalarında otonom sinir sistemi işlevleri çeşitli yönleriyle incelenmiştir. Atak öncesinde esneme, yorgunluk, açlık, öfori, depresyon gibi hipotalamik- limbik merkezlerden köken alan semptomların sık olduğu, migren ataklarının korteksin spesifik duysal alanları ve hipotalamustan başladığı iddia edilmektedir (56,57). Migrenin periyodik özelliğinin hipotalamik aktivite bozukluğuyla ilgili olduğu söylenilmektedir (57). Feokromositoma saptanan iki migren olgusundan birinde, katekolamin salınımı sırasında migren ağrısının niteliğinin değişmediğı, diğerinde şiddetinin arttığı, olasılıkla hipertansiyon krizinin ağrıyı güçlendirdiğı düşünölmüştür (58).

Gotoh ve ark. noradrenalin sentezinin son aşamasında yer alan dopamin beta-hidroksilaz (DBH) enziminin aktivitesini normal bireylere ve gerilim başağrısı grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. DBH artışının vazokonstriksiyondan noradrenalinin sorumlu olduğunu belirttiğı kanısına varmışlardır (59). Migrenli hastalarda REM periodunda serum noradrenalin düzeyi ölçölmüş, ağrı ile uyanılan günlerde, uyanmadan ortalama 3 saat önceki serum noradrenalin miktarının, ağrısız günlere göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (60).

Migrenli 45 hastada CNV (contingent negative variation) incelenmiştir. Bu potansiyel uyarıcı bir stimulusa, basit bir reaksiyon vermesi istenilen denekte korteksten kaydedilmektedir. CNV'nın major modölatörleri noradrenalin ve dopamindir. Bu nörotransmitterler yavaş negatif potansiyellerden sorumlu kolinerjik nöronları fasilite, GABAerjik internöronları inhibe ederek CNV'nı etkilerler. Migren olgularında normal bireylere ve gerilim başağrısı olan kişilere göre CNV amplitüdünün yüksek olduğu izlendiğinden, migrende katekolaminerjik hiperaktivite bulunduğu sonucuna varılmıştır (61).

Atak sırasında semptomatik tarafta pupilin karanlıkta dilatasyonunun yavaşladığı, buna karşın ipsilateral gözkapağı aralığının asemptomatik gözkapağına göre daha geniş olduğu bildirilmektedir. Ağrısız dönemde gözkapağı asimetrisi kaybolduğu halde, miozis devam etmektedir. Pupil değişikliği sempatik hipofonksiyonu düşöndürmüştür,

gözkapağı asimetrisi ise sempatik aktivasyon ile açıklanabilmektedir. Bu karşıt bulgular pupil ve gözkapağı sempatik innervasyonunun farklı liflerle sağlandığı şeklinde yorumlanmıştır (62).

21 migren olgusunda plazma noradrenalin düzeyinin düşük oluşu, başın doğrultulması ile plazma noradrenalin seviyesinin yükselmemesi ve ortostatik hipotansiyonun bulunması ağrısız intervalde sempatik hipofonksiyonu telkin etmiştir. Serebral damarların çaplarındaki bifazik değişikliklerin noradrenerjik yetmezlik zemininde stres, hormonlar gibi faktörlere denervasyon hipersensitivitesi ile oluştuğu öne sürülmüştür (63).

Kadınların 1/3'ünde migrenin menstruel siklusa ortaya çıkması over kaynaklı steroidlerin, noradrenalin, adrenalin ve tiraminin kontraktıl etkinliklerini potansiyalize etmeleri ile izah edilmektedir (51).

ARAÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve klinik olarak aurasız migren tanısı konulan 25 hasta ve 30 normal bireyde yapıldı. Migren hastalarının son bir ay içerisinde ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

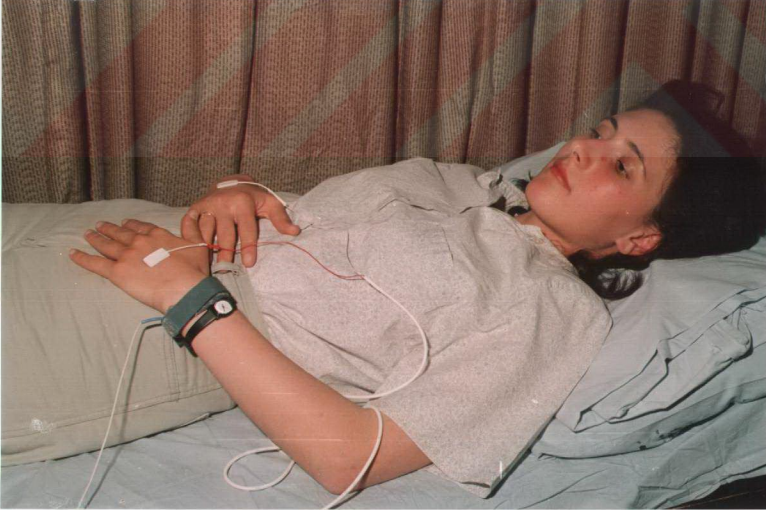
Testler 26-28°C oda ısısında, bireylere yöntemler hakkında bilgi verildikten sonra uygulandı. Denekler sırtüstü yatar pozisyonda incelendi.

RR İnterval Varyasyonu (RRIV)

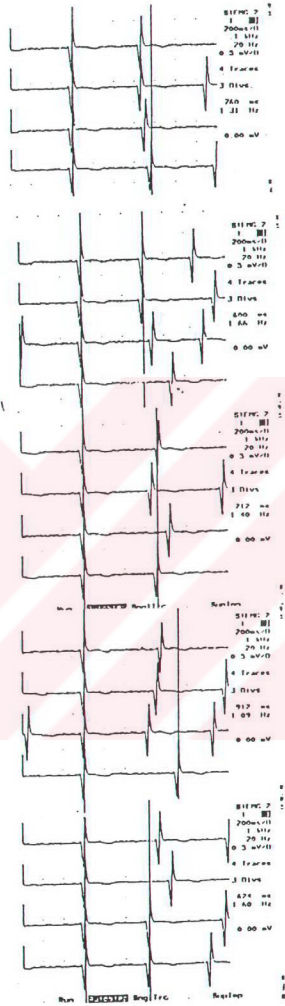
Kalp hızı değişkenliğinin kaydı için elektromiyografi aygıtı (Dantec Cantata, Dantec Elektronik, Skovlunde-Denmark) kullanıldı. Standart EMG programında cihazın filtre sınırları 20 Hz-0.1 kHz, hassasiyet 200-500 μ V, analiz süresi tetikleyici ve geciktirici (trigger ve delay) fonksiyonlar kullanılarak ardıl iki QRS kompleksi ekrana sığabilecek şekilde 100-200 msn olarak ayarlandı.

Kayıt yüzeyel elektrodlarla (Dantec 13L20, silver/silver chloride ECG electrodes, Skovlunde-Denmark) yapıldı. Aktif elektrot sol el sırtına, pasif elektrot sağ el sırtına yerleştirildi. Sol el bileğine toprak elektrodu bağlandı (Resim 1).

Shanani'nin tanımladığı şekilde (4) ilk QRS kompleksi tetik potansiyeli olarak alındı, ikinci QRS kompleksinin ilk potansiyele göre latansı ölçüldü. Ardıl 20 QRS kompleksi intervali ölçülerek RRIV hesaplandı (Şekil 1).

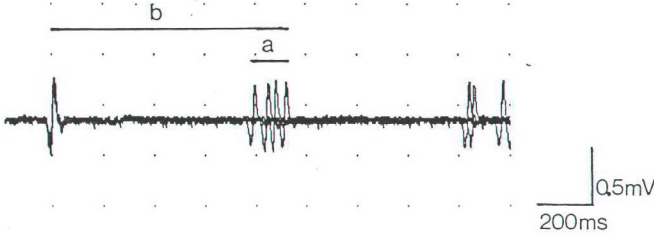


Resim 1: RRIV testinde kayıt elektrodlarının konumu



Şekil 1: Ardıl 20 QRS kompleksinde RR intervallerinin ölçümü

20 QRS kompleksinden maksimum ve minimum interval farkının (a), RR intervalleri ortalamasına (b) bölünmesi ile RRIV değeri elde edildi (Şekil 2).



Şekil 2: Maksimum ve minimum RR interval farkı (a), RR intervalleri ortalaması (b)

İstirahatte beş RRIV'nun ortalaması R%, derin solunumda iki RRIV'nun ortalaması D% olarak adlandırıldı. Daha sonra hiperventilasyon ve istirahat RRIV'nun farkı (D-R) ve D/R oranı belirlendi.

Sempatik Deri Yanıtları (SDY)

Sempatik deri yanıtları kaydında elektromiyografi cihazı (Dantec Cantata, Dantec Elektronik, Skovlunde-Denmark) kullanıldı. Motor sinir iletimi programında, filtre 0.5-2 kHz, sensitivite 0.2-2mV, analiz süresi 500-1000 msn. olarak ayarlandı.

Hasta sırtüstü yatar pozisyonda sempatik cild yanıtının kaydedileceği el ayası veya ayak tabanına aktif yüzey elektrodu, el veya ayak sırtınada pasif kayıt elektrodu yerleştirildi. Toprak elektrodu el ya da ayak bileğine bağlandı. Elektriksel uyarı kontrateral median ve posterior tibial sinire uygulandı (Resim 2 ve 3).

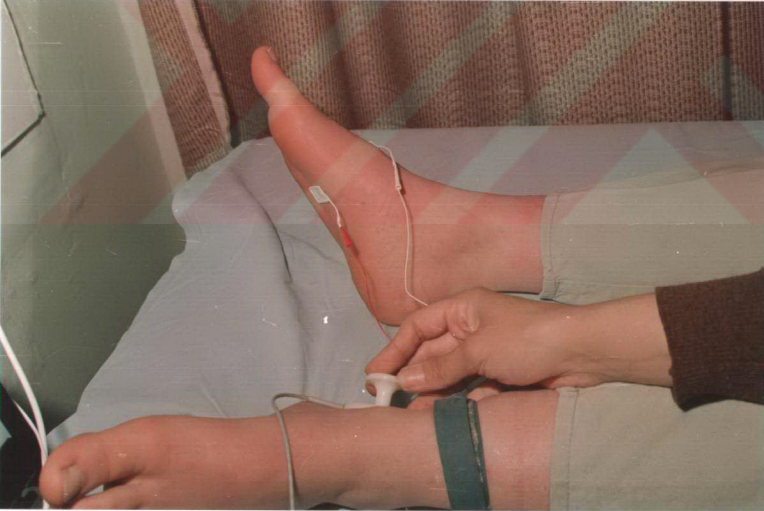
Uyarı süresi 100 μ sn., şiddeti üst ekstremitede 15-25 mA, alt ekstremitede 30-40 mA'di. Stimulus 60 saniyeden uzun, düzensiz aralıklarla verildi. Yanıt bi veya trifazik, genellikle ilk komponenti negatif olan bir potansiyeldi (Şekil 3).

SDY latansı üç veya dört potansiyelin stimulus artefaktı başlangıcından, izoelektrik hattan ilk defleksiyona kadar olan sürelerinin ortalaması olarak belirlendi. Kaydedilen potansiyellerden tepeden tepeye en yüksek amplitüt SDY amplitüdü olarak kabul edildi.

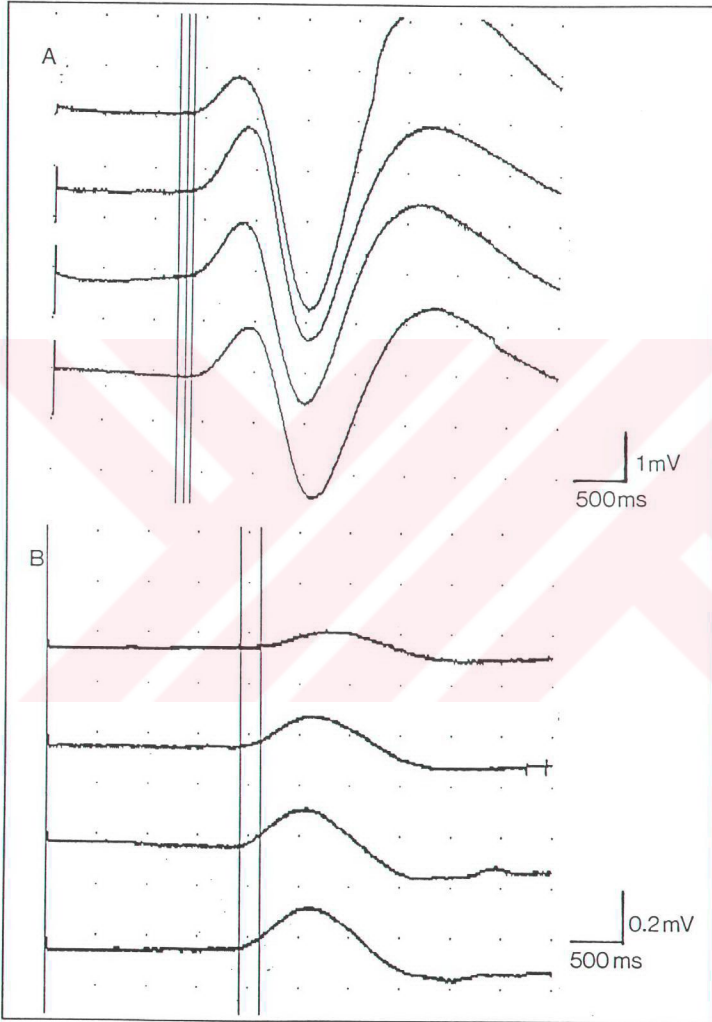
Her bireyin sağ ve sol avuç içi ve ayak tabanı SDY latans ve amplitüleri ölçüldü.



Resim 2: Üst ekstremitelerde SDY kayıt ve uyancı elektrodlarının konumu



Resim 3: Alt ekstremitelerde SDY kayıt ve uyancı elektrodlarının konumu



Şekil 3: Üst ekstremitte SDY'ları (A), alt ekstremitte SDY'ları (B)

SONUÇLAR

RR İnterval Varyasyonu Bulguları

Kontrol grubunu yaş ortalaması 37.4 ± 13.1 (18-61) olan 19 kadın, 11 erkek oluşturdu. Migren hastalarında yaş ortalaması 37.0 ± 12.7 (19-62) idi. Olguların 21'i kadın, 4'ü erkekti.

Kontrol ve migren gruplarının yaş ortalamaları arasında önemli fark yoktu ($p > 0.5$).

Normal kontrollerde istirahatte RRIV (R%) 17.6 ± 8.3 ; hiperventilyasyonda RRIV (D%) 27.0 ± 11.8 ; D-R 9.42 ± 6.3 ; D/R 1.57 ± 0.4 olarak bulundu.

18-39 yaş grubunda R% 18.9 ± 9.2 ; D% 30.5 ± 12 ; D-R 11.5 ± 6.2 ; D/R 1.6 ± 0.4 'dü. 40-62 yaş grubunda R% 15.7 ± 6.4 ; D% 21.8 ± 9.4 ; D-R 6.1 ± 4.8 ; D/R 1.3 ± 0.3 idi. Yaş grupları arasında da D% ve D-R değerleri farkı önemliydi ($p < 0.05$) (Tablo I).

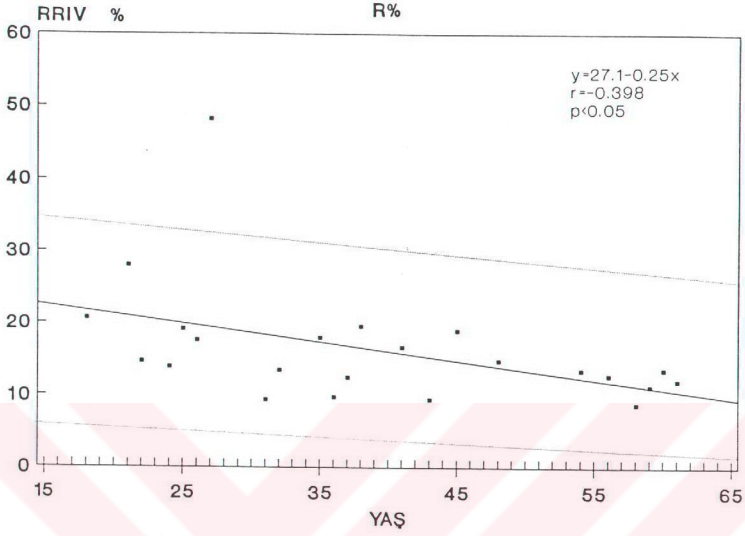
Tablo I: Sağlıklı bireylerde yaş gruplarına göre RRIV değerleri

	18-39 yaş grubu	40-62 yaş grubu
	Normal n=18	Normal n=12
Yaş	**28.4±6.9	50.9±7.4
R%	18.9±9.2	15.7±6.4
D%	*30.5±12.0	21.8±9.4
D-R	*11.5±6.2	6.1±4.8
D/R	1.6±0.4	1.3±0.3

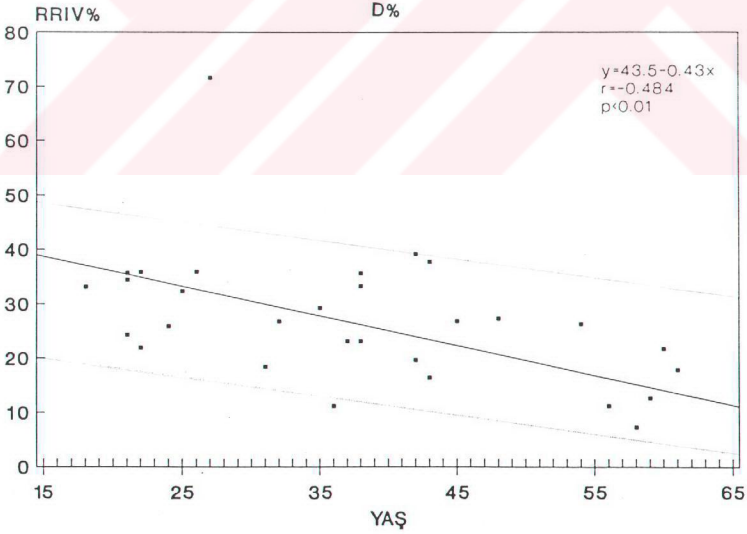
*P<0.05 ** P<0.005

Yaşa göre R%, D% ve D-R değerleri anlamlı negatif korelasyon gösterdi (sırasıyla $r = -0.39$ $p < 0.05$; $r = -0.48$ $p < 0.01$; $r = -0.38$ $p < 0.05$) (Grafik 1,2 ve 3). D/R oranının yaş ile ilişkisi gözlenmedi ($r = -0.20$ $p > 0.05$).

Normal bireylerde cinsiyete göre R%, D%, D-R ve D/R değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

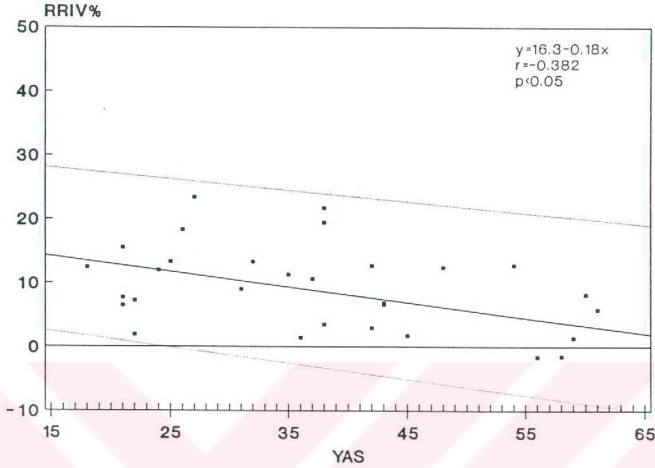


Grafik 1: İstirahat RRIV yaşa göre normal dağılım çizelgesi



Grafik 2: Derin solunumda RRIV yaşa göre normal dağılım çizelgesi

D-R



Grafik 3: D-R değerlerinin yaşa göre normal dağılım çizelgesi

Migren grubunda R% 15.4 ± 4.3 ; D% 25.5 ± 8.4 ; D-R 11.3 ± 6.0 ; D/R 1.8 ± 0.6 idi.

18-39 yaş grubundaki migren olgularında R% 16.1 ± 4.4 ; D% 24.6 ± 8.9 , D-R 10.3 ± 4.9 , D/R 1.6 ± 0.3 'dü. 40-62 yaş grubunda R% 13.7 ± 3.6 , D% 27.3 ± 7.0 , D-R 13.5 ± 7.4 , D/R 2.1 ± 0.8 'di.

Migrenlilerde R%, D%, D-R ve D/R değerlerinin yaş ile anlamlı korelasyon göstermediği dikkati çekti (sırasıyla $r=-0.29$ $p>0.1$; $r=0.14$ $p>0.5$; $r=0.20$ $p>0.1$; $r=0.34$ $p>0.05$). Cinsiyet hasta grubunda da RRIV'nunu etkilememekteydi.

İstirahat ve derin solunumda RRIV migren grubunda normal kontrollere göre düşük olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.5$, $p>0.5$). D-R ve D/R ve D/R değerleri ise migren olgularında sağlıklı bireylere göre yüksek, fakat fark önemli değildi ($P>0.1$, $p>0.05$).

Yaş grupları karşılaştırıldığında genç migrenlilerle eşdeğer yaştaki kontrol grubu arasında R%, D%, D-R ve D/R farklılığı söz konusu değildi.

İleri yaştaki migren hastalarının yaş ortalaması (53.5 ± 5.8), 40-62 yaş grubu normal bireylerin yaş ortalamasından (50.9 ± 7.4) önemli fark göstermemekteydi ($p>0.1$). Hasta grubunda R% normal kontrollere göre hafif düşük; D% ise daha yüksekti. Bu

durum D-R ve D/R parametrelerinin ileri yaştaki hastalarda eşdeğer yaş grubu normal- lere göre anlamlı yüksekliğine yol açmaktaydı ($p<0.05$, $p<0.05$) (Tablo II).

Genç migrenlilerde istirahatte RRIV yaşlı migren olgularının R%, değerinden yük- sek olmasına karşın; D%, D-R ve D/R oranları genç hastalarda düşüktü, fark istatistik- sel olarak anlamlı değildi ($p>0.5$, $p>0.5$, $p>0.05$).

Tablo II: Sağlıklı bireyler ve migren hastalarında RRIV değerleri

	18-39 yaş grubu		40-62 yaş grubu		Genel	
	Normal n=18	Migren n=17	Normal n=12	Migren n=8	Normal n=30	Migren n=25
Yaş	28.4±6.9	29.2±5.8	50.9±7.4	53.5±5.8	37.4±13.1	37.0±12.7
R%	18.9±9.2	16.1±4.4	15.7±6.4	13.7±3.6	17.6±8.3	15.4±4.3
D%	30.5±12.0	24.6±8.9	21.8±9.4	27.3±7.0	27.0±11.8	25.5±8.4
D-R	11.5±6.2	10.3±4.9	6.1±4.8	*13.5±7.4	9.4±6.3	11.3±6.0
D/R	1.6±0.4	1.6±0.3	1.3±0.3	*2.1±0.8	1.5±0.4	1.8±0.6

*P<0,05

Sempatik Deri Yanıtları Bulguları

Kontrol grubu yaş ortalaması 38.2±13.3 olan 19 kadın, 11 erkek deneği kapsa- maktaydı. Boy ortalaması 167.6±6.6 cm'di.

Migren grubu RRIV bulgularında tanımlanan 25 hastadan oluşmaktaydı. Yaş orta- laması 37.0±12.7, boy 163.6±6.1'di.

Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ortalamaları farkı önemsizdi ($p>0.5$). İki grubun boy uzunlukları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.005$).

Normal bireylerde üst ekstremité SDY latansı ortalama 1499.0±191.1 msn, alt ekstre- miteden kaydedilen SDY latansı 2247.9±270.9 msn. idi. Üst ekstremité SDY amplitüdü orta- lama 1.72±0.9 mV, alt ekstremité SDY amplitüdü 0.58±0.43 mV olarak belirlendi.

SDY'nın latans ve amplitüderinin yaş ve cinsiyet ile bağlantısı gözlenmedi. Boy uzunluğuna göre üst ekstremité SDY latansı anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0.49$ $p<0.005$). Alt ekstremité SDY latansının boy uzunluğu ile ilişkisi yoktu ($r=0.16$ $p>0.1$).

Üst ekstremitte SDY latans ve amplitüdü arasında negatif korelasyon izlendi ($r=-0.36$ $p<0.005$).

Migren hastalarında üst ekstremiteden kaydedilen SDY latansı ortalama 1462.6 ± 171.4 msn, alt ekstremitte SDY latansı 2046 ± 260.2 msn. idi. Üst ekstremitte SDY amplitüdü ortalaması 2.24 ± 1.7 mV, alt ekstremitte SDY amplitüdü 0.88 ± 0.82 mV'du.

Migren grubunda SDY'ları latans ve amplitülterinin yaş, cinsiyet ve boy uzunluğu ile bağıntısı gösterilemedi. Üst ve alt ekstremitte SDY latans ve amplitütları arasında negatif ilişki vardı (sırasıyla $r=-0.45$ $p<0.005$ ve $r=-0.43$ $p<0.005$).

Kontrol ve migren grupları karşılaştırıldığında üst ekstremitte SDY latansı hastalarda daha kısa, amplitüdü yüksekti, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.5$, $p>0.05$). Alt ekstremitte SDY latansı migrenlilerde anlamlı olarak kısa, amplitüdü ise yüksekti ($p<0.005$, $p<0.05$).

Normal kontroller ve migren hastalarında SDY'ları bulguları Tablo III'de gösterilmektedir.

Tablo III: Normal bireylerde ve migrenli hastalarda Sempatik Deri Yanuları

	Normal kontrol n=60	Migren n=50
Yaş	36.2+13.3 (18-65)	37.0+12.7 (19-62)
Boy (cm)	167.6+6.6 (155-180)	**163.6+6.1 (165-179)
Latans ÜE (ms)	1499+191 (1060-2020)	1462+171 (1160-1820)
Latans AE (ms)	2247+270 (1680-3040)	**2046+260 (1680-3100)
Amplitüd ÜE (mV)	1.72+0.95 (0.18-5.12)	2.24+1.77 (0.06-7.62)
Amplitüd AE (mV)	0.68+0.43 (0.09-2.64)	*0.88+0.82 (0.12-3.56)

* $P<0.05$

** $p<0.005$

TARTIŞMA

Çalışmamızda, daha önce bildirildiği gibi, sağlıklı bireylerde yaş ilerledikçe RR interval varyasyonunun azaldığını gözledik (4,46). Tüm yaş gruplarında derin solunumla RR interval değişkenliği artmaktaydı ve yaşa bağımlı bir yanıtı. Bu bulgu sinüs aritmisinin yaş ile negatif korelasyonu olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (4,64,65,66,67,68).

Normal kontrollerde elde ettiğimiz R%, D% değerleri Persson ve Shahani'nin sonuçlarına (4,64) göre düşük, %95 güven aralıkları ise genişti. Ayrıca R% ve D% değerlerinin yaş ile bağıntısı da diğer çalışmalara göre zayıf ilişki göstermekteydi. Bu durumun denek sayısının az, yaş sınırlarının dar oluşundan kaynaklandığını düşündük.

Normal bireylerde R% ve D% fark ve oranını da belirledik. D-R değerinin yaşa göre zayıf, fakat istatistiksel yönden anlamlı, negatif ilişkisini gördük. Kontrol grubumuzda D/R oranı ise Shahani'nin (4) grubunun aksine yaş ile anlamlı bağıntı göstermedi.

Sağlıklı denekleri yaşa göre iki alt gruba ayırdığımızda D% ve D-R değerinin ileri yaştaki bireylerde gençlere göre anlamlı olarak düştüğünü saptadık. Bu bulgu yaşlanma ile derin solunuma kalp hızı yanıtının, dolayısıyla kardiyak vagal etkinin azaldığını kanıtlamaktaydı.

Normal kontrollerin tümünde dört ekstremitede de SDY'nı elde ettik. Üst ekstremitede SDY latansları alt ekstremitede SDY latanslarına göre kısa, amplitüleri ise yüksekti, bu bulgu daha önce yayınlanan sonuçlarla uyumluydu (4,40,43). SDY'nın latanslarının boy ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir (4,43). Biz üst ekstremitede SDY latanslarının boy ile bağıntısı olduğunu izledik, fakat alt ekstremitede SDY latanslarında bu ilişkiyi gösteremedik.

Kontrol grubumuzda SDY latans ortalamaları, yaş ve cinsiyet ile latans ilişkisinin olmaması, sağ-sol ekstremitede SDY arasında anlamlı fark bulunmaması diğer çalışmalarla uyumludur (4,44,47).

SDY'nın kaydında üst ekstremitelerde kontrlateral median siniri, alt ekstremitelerde karşı taraftaki posterior tibial siniri uyardık. Birçok araştırmacının önerdiği şekilde uyarıları bir dakikadan uzun, düzensiz aralıklarla uygulayarak habituasyon oluşmadan her ekstremiteden ayrı ayrı 3-4 potansiyel elde ettik. Bu yöntem yerine tek sinir uyarımı ile dört ekstremiteden eş zamanlı olarak SDY kaydı önerilmekte, bazı sti-

muluslara hiç yanıt alınamaması habituasyon fenomeni, asimetrik yanıtlar ise patolojik kabul edilmektedir (47).

Çeşitli laboratuarlarda derin solunum, supraorbital elektriksel uyarım veya her iki kulağın ses ile stimülasyonu ile SDY'ları elde edilerek, somatik afferent yol patolojisinden doğabilecek yanlışlıklar önlenmeye çalışılmaktadır (43).

RRIV ve SDY metodlarıyla otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik işlevlerinin güvenilir bir şekilde incelenebileceği, her laboratuarı kendi normal değerlerini oluşturması gerektiği bildirilmektedir (4). Her iki testin basit ve kısa sürede uygulanabilen yöntemler olduğunu gözledik. Ancak kontrol grubumuzda az sayıda denek bulunduğundan, RRIV'nda R%, D% D-R ölçümlerinin güven aralıklarının geniş olduğunu, bir hastaya ait verilerin yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebileceğini farkettilik. Bu nedenle normal grubunu rutin test sonuçlarını yorumlamada kullanamayacağımızı düşündük.

SDY'ları sağlıklı deneklerin hepsinde kaydedilebildiğinden, kurallara uygun stimülasyon verildiğinde potansiyel alınmaması patolojik kabul edilmelidir. SDY amplitütleri bireyler arasında ve aynı bireyde değişkenlik gösterdiği için amplitüdün güvenilir bir parametre olmadığı görüşündeyiz. Normal kontrollerde SDY latanslarının ortalama, minimum ve maksimum değerleri incelendiğinde latansın yorumda ölçüt olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Migren grubunda istirahat ve derin solunumda RRIV normal sınırlar içerisinde, fakat kontrol grubuna göre düşüktü. Genç hastaların istirahat ve derin solunum sırasında RRIV'nu, D-R ve D/R değerleri eşdeğer yaş grubundaki sağlıklı bireylerden farklı değildi. İleri yaşdaki migren olgularında ise hiperventilasyonda RRIV'nun sağlıklı yaşlılarına ve genç migrenlilere göre yüksek olduğu izlendi. Derin solunuma artmış RR interval değişkenliği D-R ve D/R değerlerinin bu grupta bariz bir şekilde yükselmesine yol açtı.

Migren hastalarında üst ve alt ekstremite SDY latansları normal gruba göre önemli ölçüde kısaydı. Bu farkın hastaların boy ortalamasının kontrollere göre düşük oluşundan kaynaklandığı, hastalığın etkisine bağlı olmadığı görüşündeyiz. Migren olgularında SDY amplitüdlerinin normalden yüksek oluşu, SDY latans ve amplitüdü arasındaki negatif korelasyon ile açıklanabilir (43).

Literatürde migrende SDY'nı inceleyen bir araştırmaya rastlamadık. Bulgularımız santral yerleşimli sempatik disfonksiyonu değerlendirmek için SDY'nın hassas bir yöntem olmadığını düşündürdü. Migrende sempatik sinir sistemi işlevleri çeşitli metodlarla araştırılmıştır. Gotoh ve ark. serum noradrenalin düzeyini incelemişler, ağrısız periyotta sempatik hipofonksiyon olduğunu rapor etmişlerdir (63). Migren hastalarında postüral hipotansiyon ve izometrik egzersize diastolik basınç artışının beklenenden az oluşu sempatik hipofonksiyon savını desteklemektedir (70). Ayrıca migrende Valsalva oranının düştüğü gözlenmiş, bunun sempatik aktivitenin azaldığını kanıtladığı bildirilmiştir (71). Venöz pletismografi ile elin kan akımı ölçümleri migrende normale göre yüksek olduğundan sempatik hipofonksiyon lehine yorumlanmıştır (72). Bir başka çalışmada ise istirahatte kalp hızının normale göre yüksek oluşu bazal sempatik tonusun arttığını düşündürmüştür (73).

Migren ve küme baş ağrısında kardiovasküler refleksler incelenerek, sinüs aritmisinin migrende hafif, küme baş ağrısında belirgin olarak etkilendiği, derin solunuma kalp hızı yanıtının azaldığı gösterilmiştir (70). Cortelli ve ark. derin solunum ile kalp ritminde belirgin değişiklik gözlememişler, kardiak parasempatik innervasyonun normal olduğunu belirtmişlerdir (73).

Basit ve klasik migreni olan 49 genç migren hastasında istirahat ve derin solunumda RRIV'nın normal olduğu gösterilmiştir (74). Biz de genç hastalarda derin solunuma kalp yanıtının değişmediğini gözledik. İleri yaş migrenlilerde hiperventilyasyonda RR interval değişkenliğinin azaldığı, klasik ve basit migren arasında fark olmadığı, fakat atak sıklığı arttıkça D% oranının düştüğü bildirilmiştir (75). Bizim yaşlı hastalardaki bulgularımız, diğer çalışma sonuçları ile uyum göstermemekle birlikte, parasempatik hiperfonksiyondan çok, bazal sempatik aktivite artışı ile açıklanabilir. Derin solunum etkisiyle vagal etkinin inhibisyonu, dolayısıyla sinüs düğümü üzerindeki depresör etkisi azalmakta, bazal sempatik aktivite yüksek olduğundan kalp ritmi hazırlanmaktadır. Appel'in de belirttiği gibi kardiovasküler yanıtlardaki değişikliklerin nedeni migrende parasempatik-sempatik imbalanstır (76).

Bu çalışmada otonom sinir sistemi fonksiyonlarının normal kontrollere göre farklılık gösterdiğini saptadık. Migren etyopatogenezinde otonom sinir sisteminin rol oynadığına dair kanıtlar bulduk.

ÖZET

Bu çalışma otonom sinir sistemi fonksiyon testlerinden RR interval varyasyonu ve sempatik deri yanıtlarının laboratuvarımıza ait normal değerlerini oluşturmak ve bu testler yardımıyla migrende otonomik işlevleri incelemek amacı ile yapıldı.

30 sağlıklı bireyde istirahat ve hiperventilasyonda RRIV'nun yaş ilerledikçe azaldığı gözlemlendi. Aurasız migrenli 25 hastadan ileri yaşta olanlarda sinüs aritmisinin arttığı saptandı. Bu bulgu migrende sempatik tonus artışı şeklinde yorumlandı.

Normal bireylerin SDY latans ortalamalarının hasta verilerini kıyaslama da kullanılabileceği düşünüldü. Migrende SDY anormalliği bulunmadı. Bu gözlem SDY'nın santral kökenli otonomik bozukluklardan çok, periferik yerleşimli lezyonları test etmede yararlı olacağını telkin etti.

SUMMARY

This study has been done in order to find the normal values of RR interval variation (RRIV) and sympathetic skin responses (SSR) as well as to evaluate autonomic function in migraine.

In 30 healthy individuals RRIV declined progressively with advancing age, both during rest and hyperventilation. Of the 25 patients with common migraine, those with older age showed an increased incidence of sinus arrhythmia which was interpreted as heightened sympathetic tonus in migraine.

It was concluded that the mean latencies of SSR values in normals could be used for comparison with the patient's data. No SSR abnormality was found in patients with migraine. We inferred from this observation that SSR could be of value in the assessment of peripheral autonomic lesions rather than its central dysfunctions.

KAYNAKLAR

1. Appenzeller O. Clinical autonomic failure. Practical concepts. Elsevier. Amsterdam 1986.
2. Haerer AF. De Jong's The Neurologic Examination Fifth ed. JB Lippincott Company. Philadelphia 1992; 489-545.
3. Mathias CJ. Disorders of the autonomic system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in Clinical Practice. Butterworth-Heinemann Boston 1991; 1661-1685.
4. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990; 47: 659-664.
5. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. The Medical Clinics of North America. Headache 1991; 75(3): 763-780.
6. Olesen J. The pathophysiology of migraine. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier Science Publishing Co. Inc. New York 1985; 59-83.
7. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system. Part 1. Pathophysiology and clinical features. Ann Neurol 1987; 21: 419-430.
8. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment Ann. Neurol 1987; 21: 519-529.
9. Low PA. Quantitation of autonomic function. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. Peripheral Neuropathy. Third ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1993; 729-745.
10. Mifflin SW, Felder RB. Synaptic mechanisms regulating cardiovascular afferent inputs to solitary tract nucleus. Am J Physiol 1990; 259: H653- H661.
11. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. Am J Physiol 1985; 249: H867-H875.
12. Tuck RR, McLeod JG. Vasomotor function and dysfunction. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology. WB Saunders Company, Philadelphia 1986; 585-595.
13. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1983; 54(4): 961-966.

14. Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol* 1985; 365:181-196.
15. Julu POO, Hondo RG. Effects of atropine on autonomic indices based on electrocardiographic R-R intervals in healthy volunteers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 31-35.
16. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973; 4: 584-586.
17. Coker R, Koziell A, Oliver C, Smith SE. Does the sympathetic nervous system influence sinus arrhythmia in man? Evidence from combined autonomic blockade. *J Physiol* 1984; 356: 459-464.
18. Lawrence GP, Home PD, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br Heart J* 1992; 68: 205-211.
19. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JMM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975; 37: 882-885.
20. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J* 1982; 285: 1599-1601.
21. Sundkvist G, Almer LO, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 1: 924-925.
22. Weise F, Heydenreich F. A non-invasive approach to cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol* 1990; 10: 137-145.
23. Hilsted J, Jensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand* 1979; 205: 385-387.
24. Ewing DJ, Borsey DQ, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: Comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*. 1981; 21: 18-24.
25. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1986; 9: 592-596.
26. Dessen PH, Joffe BI, Metz RM, Millar DL, Lawson M, Stanwix AE. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: Sympathetic overactivity and instability. *Am J Med* 1992; 93: 143-150.
27. Murata K, Araki S. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper in relation to peripheral nerve conduction: A study of R-R interval variability. *Am J Indust Med* 1991; 20: 663-671.
28. Teruya K, Sakurai H, Omae K, Higashi T, Muto K, Kaneko Y. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. *Int Arch Occ Environ Health* 1991; 62: 549-553.

-
29. Iwashita A, Kobayashi I, Inukai T, Takahashi M, Ishii A, Ohshima K, Mori M, Shimomura Y, Kobayashi S. Influence of thyrotropin-releasing hormone on autonomic nervous system determined by the variations in R-R interval on electrocardiogram. *Exp Clin Endocrinol* 1990; 96: 121-124.
 30. Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 844-845.
 31. Ingall TJ, McLeod JG. Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Muscle Nerve* 1991; 14:1080-1083.
 32. Solders G, Andersson T, Persson A. Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1074-1079.
 33. Neubauer B, Gundersen JG. Analysis of heart rate variations in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 417-419.
 34. Heijer JC, Dijk JG, Bollen WL, Bos JE, Wintzen AR. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:531-534.
 35. Persson A, Solders G. R-R variations in Guillain-Barré syndrome: a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 294-300.
 36. Low PA. Sudomotor function and dysfunction. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology* WB Saunders Company, Philadelphia 1986; 596-605.
 37. Kennedy WR, Sakuta M, Sutherland D, Goetz FC. Quantitation of the sweating deficit in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1984; 15: 482-488.
 38. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983; 14:573-580.
 39. Maselli RA, Jaspán JB, Soliven BC, Green AJ, Spire JP, Arnason BG. Comparison of sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989; 12: 420-423.
 40. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 536-542.
 41. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J. Neurol Sci* 1985; 67: 239-251.

-
42. Satchell PM, Seers CP. Evoked skin sympathetic nerve responses in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1015-1021.
 43. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 76: 258-267.
 44. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 902-908.
 45. Fagius J, Wallin BG. Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. *J Neurol Sci* 1980; 47: 433-438.
 46. Merello M, Nogues M, Leiguarda R, Saubidet C, Florin A. Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism. *J Neurol* 1993; 240: 72-74.
 47. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanabe H, Furukawa T, Tsukagoshi H. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 1991; 114: 1381-1394.
 48. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology* Fifth ed. Mc Graw-Hill Inc. New York 1993; 152-159.
 49. Olesen J, Bonica JJ. Headache. In: *The management of Pain.* Bonica JJ. Second ed. Lea & Febiger Philadelphia. London 1990; Vol I: 687-710.
 50. Raskin NH. Migraine pathogenesis. In: *Headache.* Second ed. Churchill Livingstone. New York. 1988; 99-133.
 51. Johnson ES. A basis for migraine therapy-the autonomic theory reappraised. *Postgrad Med J* 1978; 54: 231-242.
 52. Simard D, Paulson O. Cerebral vasomotor paralysis during migraine attacks. *Arch Neurol* 1973; 29: 207-509.
 53. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-390.
 54. Lembeck F, Donnerer J, Bartho L. Inhibition of neurogenic vasodilatation and plasma extravasation by substance P antagonists, somatostatin and D-Met², Pro⁵ enkephalinamide. *Eur J Pharmacol* 1982; 85: 171-176.
 55. Gelmers HJ. Calcium-channel blockers in the treatment of migraine. *Am J Cardiol* 1985; 55: 139B-143B.

-
56. Blau JN. Migraine pathogenesis. The neural hypothesis reexamined. *J Neurol-Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 437-442.
57. Welch KMA. Migraine. A biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 1987; 44: 323-327.
58. Lance JW, Hinterberger H. Symptoms of pheochromocytoma with particular reference to headache correlated with catecholamine production. *Arch Neurol* 1976; 33: 281-288.
59. Gotoh F, Kanda T, Sakai F, Yamamoto M, Takeoka T. Serum dopamin β hydroxylase activity in migraine. *Arch Neurol* 1976; 33: 656-657.
60. Hsu LK, Crisp AH, Kalucy RS, Koval J, Chen CN, Carruthers M, Zilkha KJ. Early morning migraine. Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose and free fatty acids and sleep encephalographs. *Lancet* 1977; 26: 447-450.
61. Noordhout AM, Timsit-Berthier M, Timsit M, Schoenen J. Contingent negative variation in headache. *Ann Neurol* 1986; 19: 78-80.
62. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 121-125.
63. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in the migraine. *Arch Neurol* 1984; 41: 951-955.
64. Persson A, Solders G. RR variations, a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 285-293.
65. Bergström B, Lilja B, Rosberg K, Sundkvist G. Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. *Clin Physiol* 1986; 6: 523-528.
66. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol* 1987; 7: 115-124.
67. Wieling W, Brederode JFM, Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: A data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 163-166.
68. Pestell RG, Kirsner LG, Best JD. Validation and evaluation of test for sympathetic cholinergic function in diabetes mellitus *Diabetes* 1991; 40: 867-872.
69. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve* 1990; 13: 152-157.
70. Boiardi A, Munari L, Milanese I, Paggetta C, Lamperti E, Bussone G. Impaired cardiovascular reflexes in cluster headache and migraine patients: Evidence for an autonomic dysfunction. *Headache* 1988; 28: 417-422.

-
71. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in migraine: A survey of 188 patients. *Headache* 1988; 28: 465-470.
72. Downey JA, Frewin DB. Vascular responses in the hands of patients suffering from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35: 258-263.
73. Cortelli P, Pierangeli G, Parchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugesesi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache* 1991; 31: 457-462.
74. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular reflexes in young migraine patients. *Headache* 1986; 26: 420-424.
75. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in adult migraineurs. *Headache*. 1986; 425-430.
76. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992; 32:10-17.
- 