

Калашніков Валерій Йосипович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики,
ДВНЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти»
dr.valkalash@gmail.com
<https://orcid.org/000-0002-7012-1698>
м. Харків, Україна

Стоянов Олександр Миколайович,

доктор медичних наук,
професор кафедри неврології та нейрохірургії,
ДВНЗ «Одеський національний медичний університет»
anstoyanov@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>
м. Одеса, Україна

Вастьянов Руслан Сергійович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології,
ДВНЗ «Одеський національний медичний університет» rvastyanov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>
м. Одеса, Україна

Калашнікова Інна Володимирівна,

невролог-консультант,
ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»
ivkalash83@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0673-2926>
м. Харків, Україна

Бакуменко Ірина Камеліївна,

кандидат медичних наук,
невролог,
КУ «Одеська обласна клінічна лікарня»
kamelia19631508@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>
м. Одеса, Україна

Церебральна венозна гемодинаміка та реактивність венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню

Вступ. Головний біль у цей час є одним із найпоширеніших скарг при різних патологічних станах. На сучасному рівні актуальним є застосування транскраніального дуплексного сканування (ТДС) у діагностиці різних варіантів головного болю. Останнім часом опубліковано досить велику кількість праць, присвячених вивченню порушень церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню з аурую та без аури, у період між нападами та під час нападу. Достатня кількість даних підтверджує судинну гіпотезу патогенезу мігрені. Також проводилися дослідження венозної церебральної гемодинаміки у пацієнтів із мігренню. Виявлено зв'язок ступеня вираженості венозних порушень із станом судинного тону. Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) розглядається як інтегральний показник адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу. Застосування ТДГ для оцінки ЦВР є інформативним у пацієнтів з мігренню.

Метою роботи стала оцінка стану церебральної венозної гемодинаміки та регуляції мозкового венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Матеріали та методи. Нами проводилося клініко-доплерографічне обстеження 124 пацієнтів молодого віку (55 чоловіків, 69 жінок) з мігрень без аури (група 1 – 63 пацієнт), мігрень з аурую (група 2 – 61 пацієнт). Методом ТДС досліджувалися показники максимальної лінійної швидкості кровотоку (V_{max}) у верхньоочних (ВГВ) і хребетних (ПВ) венах, базальних венах Розенталя (БВ), прямому синусі (ПС), а також коефіцієнти реактивності в ПС та БВ із застосуванням гіперкапічного, орто-, та антиортостатичного навантаження.

Результати. Для пацієнтів 1-ї групи була характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії. Також у даних пацієнтів виявлено гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ, як показник дисфункції нейрогенного контуру регуляції. Пацієнти 2-ї групи демонстрували поєднану гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапічне та антиортостатичне навантаження, як ознака дисфункції нейрогенного контуру судинної регуляції.

Висновки. Церебральні венозні гемодинамічні зміни у пацієнтів з мігренню у міжприступному періоді виявляються у вигляді порушень церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя та прямому синусі, більш виражених

у групі мігрени з ауурою. Для пацієнтів з мігренню без аури характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапічне навантаження та гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ. У пацієнтів з мігренню з ауурою спостерігається гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапічне та антиортостатичне навантаження. Застосування доплерографічного дослідження церебральної венозної гемодинаміки та реактивності венозного мозкового кровотоку дозволяє уточнити патогенетичні механізми мігренозного нападу та сприяє оптимізації лікування пацієнтів з мігренню з урахуванням стану церебральної судинної регуляції.

Ключові слова: венозний кровоток, транскраніальне дуплексне сканування, цереброваскулярна реактивність, мігрень.

Kalashnikov Valeriy Yosypovych, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, dr.valkalash@gmail.com, <https://orcid.org/000-0002-7012-1698>, Kharkiv, Ukraine

Stoyanov Oleksandr Mykolaiovych, MD, PhD, D.Sci., Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Odesa National Medical University, anstoyanov@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>, Odesa, Ukraine

Vastyanov Rooslan Serhiiiovych, MD, PhD, D.Sci., Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology Odesa National Medical University, rvastyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>, Odesa, Ukraine

Kalashnikova Inna Volodymyrivna, MD, Consultant Neurologist at the Institute of Dermatology and Venereology of AMS of Ukraine, ivkalash83@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0673-2926>, Kharkiv, Ukraine

Bakumenko Iryna Kameliivna, MD, PhD, Neurologist at the Odesa Regional Clinical Hospital, kamelia19631508@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>, Odesa, Ukraine

Cerebral venous hemodynamics and venous blood flow reactivity in patients with migraine

Introduction. Headache is currently one of the most common complaints in various pathological conditions. At the present level, the use of transcranial duplex scanning (TDS) in the diagnosis of various types of headache is relevant. Recently, a sufficiently large number of works have been published on the study of cerebral hemodynamic disorders in patients with migraine with and without aura, in the interictal period and during an attack. The ample data support the vascular hypothesis of migraine pathogenesis. Studies of venous cerebral hemodynamics have also been conducted in patients with migraine. The relationship between the severity of venous disorders and the state of vascular tone was revealed. Cerebrovascular reactivity (CVR) is considered as an integral indicator of the adaptive capabilities of the cerebral circulatory system. The use of TDS to assess CVR is informative in patients with migraine.

The aim of the study was to assess the state of the cerebral venous hemodynamics and regulation cerebral venous blood flow in patients with migraine.

Materials and methods. We performed clinical Doppler examination of 124 young patients (55 men, 69 women) with migraine without aura (group 1 – 63 patients), migraine with aura (group 2 – 61 patients). The TDS method was used to study indicators maximum linear speed blood flow (Vmax) in the supraocular (SOV) and vertebral (VV) veins, basal veins of Rosenthal (BV), direct sinus (DS), as well as reactivity coefficients in DS and BV using hypercapnic, orthostatic, antiorthostatic loads.

Results. Patients of the 1st group were characterized by hyporeactivity in DS and BV to hypercapnic load, as a sign of primary venous angiodystonia. Also hyperreactivity of these patients to antiorthostatic load in PS and BV was revealed, as an indicator of dysfunction of the neurogenic regulation circuit.

The patients of the 2nd group showed a combined hyperreactivity in DS and BV to hypercapnic and antiorthostatic loads, as a sign of dysfunction of the neurogenic circuit of vascular regulation.

Conclusions. Cerebral venous hemodynamic changes in patients with migraine in the interictal period are manifested as disorders of cerebral venous blood flow in the superocular veins, basal veins of Rosenthal and direct sinus, more pronounced in the migraine with aura group. Patients with migraine without aura are characterized by hyporeactivity in DS and BV to hypercapnic load and hyperreactivity to antiorthostatic load in PS and BV. In patients with migraine with aura, hyperreactivity in PS and BV to hypercapnic and antiorthostatic loads is observed. The use of Doppler study of cerebral venous hemodynamics and reactivity of venous cerebral blood flow makes it possible to clarify the pathogenetic mechanisms of a migraine attack and helps to optimize the treatment of patients with migraine, taking into account the state of cerebral vascular regulation.

Key words: venous blood flow, transcranial duplex scanning, cerebrovascular reactivity, migraine.

Вступ. Головний біль в даний час є однією з найбільш поширених скарг при різних патологічних станах. На сучасному рівні є актуальним використання такого високоінформативного методу як транскраніальне дуплексне сканування (ТДС) в діагностиці різних варіантів головного болю [4, 8].

Останнім часом опубліковано досить велику кількість робіт, присвячених вивченню порушень церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню з ауурою і без аури, у період між нападами і під час нападу [4, 8, 13, 16]. Достатня кількість даних підтверджує судинну гіпотезу патогенезу мігрени [2, 6, 10, 11, 12]. У цій моделі аура-фази нападів мігрени приписується вазоконстрикція у внутрішньочерепній судинній системі, причому наступна вазодилатація вважається

причиною фази головного болю. У пацієнтів із мігренню було виявлено посилення міжнападової гіпотонії як в екстра-, так і інтракраніальних артеріях; зміна судинної реактивності у вигляді зсуву порога ауторегуляції у бік спастичних реакцій; зменшення резервів мозкового кровотоку, явище венозний дисгемії з акцентом на стороні цефалгічного пароксизму [1, 13, 14, 16]. Також проводилися дослідження венозної церебральної гемодинаміки у пацієнтів із мігренню [14, 15]. Виявлено зв'язок ступеня вираженості венозних порушень із станом судинного тону. Чим чіткіше було зниження судинного тону, тим більшим виявлявся розлад венозного кровообігу. Показано зміну тону судин артеріального русла до стану

спазму та напругу регуляторних механізмів у системі мікроциркуляції, що призводить до різкого зниження реактивності мікросудин та утруднення венозного відтоку крові, що супроводжується зниженням капілярного кровотоку. Порушення венозного відтоку з порожнини черепа залежали також від переважної локалізації головного болю та посилювалися в момент мігренозного нападу [14, 15]. Можна припускати залучення артеріовенозних анастомозів, що з'єднують артеріальні та венозні термінальні мозкової судинної мережі та являють собою мікроциркуляторну мережу з низькою резистентністю для здійснення кровотоку в обхід капілярного русла [3, 14]. Наведені дані підтверджують, що мігренозний напад представляє собою результат зриву компенсаторно перенапружених механізмів регуляції тонуусу церебральних судин, що характеризуються спадково детермінованою дисфункцією вазомоторної регуляції [6, 12].

Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) розглядається як інтегральний показник адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу, здатності судин мозку реагувати на умови функціонування, що змінюються, і оптимізувати кровоток відповідно до цих умов. Застосування функціональних навантажень з метою оцінки реактивності судин мозку дає можливість об'єктивізувати діяльність регуляторних механізмів, що управляють мозковим кровообігом та забезпечують його функціональну стійкість [7]. Застосування ТДС для оцінки ЦВР є інформативним у пацієнтів з мігренню [1, 7, 9].

У наявних публікаціях відсутні дані про результати поєданого дослідження венозної мозкової гемодинаміки та венозної цереброваскулярної реактивності із застосуванням методу ТДС у пацієнтів з різними видами мігренозних пароксизмів. Цікавим є поєдане застосування навантажень, що відображають функціонування різних контурів судинної регуляції венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Метою роботи стало вивчення особливостей церебральної венозної гемодинаміки та регуляції мозкового венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Матеріали та методи. Нами проводилося клініко-доплерографічне обстеження 124 пацієнтів молодого віку (18-45 років), у т.ч. 55 чоловіків та 69 жінок. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: мігрень без аури (група 1 – 63 пацієнт), мігрень з аурою (група 2 – 61 пацієнт) відповідно до критеріїв міжнародною класифікації головного болю (МКГБ-3, 2018). Критеріями винятки були наявність оклюзій та гемодинамічно значущих стенозів МАГ. Всім пацієнтам проводилося клініко-неврологічне обстеження. Діагноз ставився відповідно до критеріїв діагнозу Міжнародною класифікації головного болю 3-го перегляду [16]. Оцінка характеристик головного болю проводилася за анкетною, що дозволяє виявити наявний у пацієнта вид ГБ, оцінити його основні якісні та кількісні характеристики, провокуючі фактори, супроводжувальні симптоми, способи лікування болю, наявність абюзного фактора.

Дослідження церебральних вен проводилося у триплексному режимі на ультразвуковому сканері

Ultima-PA (РАДМІР, Україна). Досліджувалися показники максимальної лінійної швидкості кровотоку (V_{max}) у верхньоочних (ВОВ) та хребетних (ХВ) венах, базальних венах Розенталя (БВ), прямому синусі (ПС), а також коефіцієнти реактивності в ПС та БВ із застосуванням гіперкапічного (КрпсСО₂ і КрбвСО₂), ортостатичного (КрпсОН та крбвОН), антиортостатичного (КрпсАОН та КрбвАОН) навантажень. Контрольна група (КГ) – 50 клінічно здорових добровольців обох статей відповідної віку. Статистичний аналіз та обробка матеріалу проводилася з використанням програмного пакету «Statistica 6.0». Відмінності з показниками КГ визнавали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Показники кровотоку в основних церебральних венозних колекторах у пацієнтів з мігренню представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки (V_{max} , см/с) у церебральних венах у пацієнтів з мігренню

	ВОВ	ХВ	БВ	ПС
1 група	19,6±3,4*	20,6±4,3	29,8±3,3*	28,8±4,3
2 група	22,4±5,5*	21,7±3,5	28,5±5,2*	30,6±5,7
КГ	10,2±3,4*	20,3±4,1	18,4±4,6	25,2±4,2

* $p < 0,05$

У 1-й групі показники кровотоку у ХВ збігалися з даними КГ (ПВ – 20,6±4,3 см/с, КГ – 20,3±4,1 см/с). Швидкісні параметри в ПС трохи перевищували показники КГ (28,8±4,3 см/с; КГ – 25,2±4,2 см/с). Найбільш значні відмінності від КГ відзначалися у ВОВ (19,6±3,4 см/с, КГ – 10,2±3,4 см/с; $p < 0,05$), а також у БВ (29,8±3,3 см/с, КГ – 18,4±4,6 см/с; $p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи аналогічно з показниками 1-ї групи не відзначалося відмінностей від нормативних даних щодо ХВ (21,7±3,5 см/с, КГ – 20,3±4,1 см/с). Швидкісні параметри в ПС трохи перевищували нормативні (30,6±5,7 см/с, КГ – 25,2±4,2 см/с). Нами виявлено значні відмінності від КГ у показниках швидкостей по ВОВ (22,4±5,5 см/с, КГ – 10,2±3,4 см/с; $p < 0,05$) та по БВ (28,5±5,2 см/с, КГ – 18,4±4,6 см/с; $p < 0,05$). Найбільш демонстративними у контексті відмінностей між пацієнтами з мігренню та КГ з'явилися показники V_{max} по ВОВ (19,6±3,4 см/с у 1 групі та 22,4±5,5 см/с у 2 групі, 10,2±3,4 см/с у КГ, $p < 0,05$) та по БВ (29,8±3,3 см/с у 1 групі, 28,5±5,2 см/с у 2 групі, 18,4±4,6 см/с у КГ, $p < 0,05$) (рис. 1).

Швидкість венозного кровотоку у ПС помірно перевищувала дані КГ, при цьому відмінності з КГ не були достовірними (28,8±4,3 см/с у 1 групі, 30,6±5,7 см/с у 2 групі, 25,3±2,4 см/с у КГ).

Також були проведено дослідження ЦВР в основних венозних колекторах у пацієнтів з мігренню (табл. 2).

У пацієнтів 1-ї групи показники КрпсСО₂ були достовірно знижені порівняно з КГ (1,38 ± 0,04, КГ – 1,5 ± 0,06; $p < 0,05$), аналогічна тенденція, виражена меншою мірою, була характерна для показників КрбвСО₂ (1,4±0,03, КГ – 1,47 ± 0,03; $p < 0,05$). Реактивність на ортостатичні навантаження в ПС і БВ істотно не відрізнялися від нормативних (КрпсОН – 0,29 ± 0,04, КГ – 0,29 ± 0,05; КрбвОН – 0,27 ± 0,05, КГ – 0,28 ± 0,05).

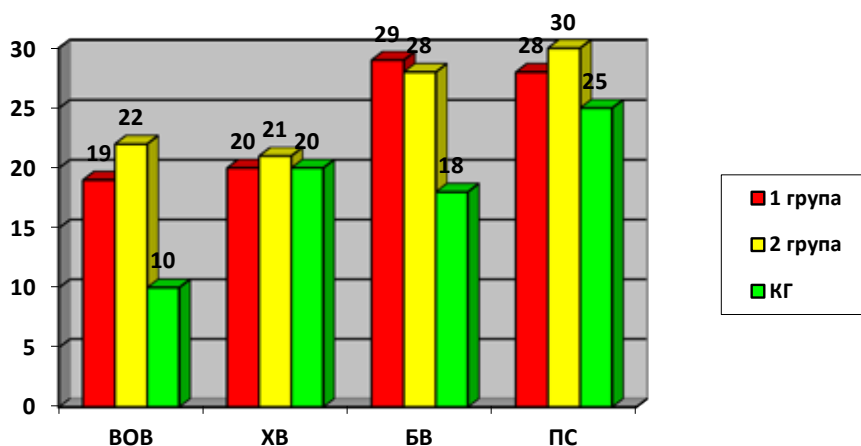


Рис. 1. Співставлення швидкісних показників венозного кровотоку між 1-ю та 2-ю групою та КГ

Таблиця 2

Показники венозної цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з мігренню

	КрпсСО2	КрбвСО2	КрпсОН	КрбвОН	КрпсАОН	КрбвАОН
1 гр	1,38±0,04 *	1,4±0,03*	0,29±0,04	0,27±0,05	1,37±0,03	1,36±0,05
2 гр	1,53±0,04	1,51±0,04*	0,28±0,03	0,26±0,03	1,36±0,04	1,33±0,03
КМ	1,5±0,06	1,47±0,03	0,29±0,05	0,28±0,05	1,31±0,04	1,29±0,05

Відповідь на антиортостатичне навантаження трохи перевищувала нормативні показники (КрпсАОН – $0,37 \pm 0,03$, КГ – $0,31 \pm 0,04$; КрбвАОН – $1,36 \pm 0,05$, КГ – $1,29 \pm 0,05$). У 2-й групі показники КрпсСО2 в цілому не відрізнялися від нормативних (КрОН – $1,53 \pm 0,04$, КГ – $1,5 \pm 0,06$; АОН – $1,16 \pm 0,03$, КГ – $1,15 \pm 0,03$), а показники КрбвСО2 були підвищені порівняно з КГ ($1,51 \pm 0,04$, КГ – $1,47 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Реактивність на ортостатичне навантаження в ПС та БВ аналогічно показникам 1-ї групи суттєво не відрізнялася від даних КГ. (КрпвСО 2 – $0,28 \pm 0,03$, КГ – $0,29 \pm 0,05$; КрбвОН – $0,26 \pm 0,03$, КГ – $0,28 \pm 0,05$). Також за аналогією з 1-ю групою відзначалося легке підвищення показників КрпсАОН та КрбвАОН (КрпсАОН – $1,36 \pm 0,04$, КГ – $1,31 \pm 0,04$; КрбвАОН – $1,33 \pm 0,03$, КГ – $1,29$).

Загалом для пацієнтів 1-ї групи була характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії, а також гіперреактивність на антиортостатичне навантаження ПС і БВ, що може свідчити на користь дисфункції нейрогенного контуру регуляції. У пацієнтів 2-ї групи відзначалося поєднана гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне та антиортостатичне навантаження, ймовірно, вна-

слідок дисфункції нейрогенного контуру судинної регуляції.

Висновки. Церебральні венозні гемодинамічні зміни у пацієнтів з мігренню у міжнападному періоді проявляються у вигляді порушень церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя і прямому синусі, більш виражених у групі мігрени з ауурою.

Для пацієнтів з мігренню без аури характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії, а також гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ, як ознака дисфункції нейрогенного контуру регуляції. У пацієнтів з мігренню з ауурою спостерігається гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне та антиортостатичне навантаження, що відображає дисфункцію нейрогенного контуру судинної регуляції. Застосування доплерографічного дослідження церебральної венозної гемодинаміки та реактивності венозного мозкового кровотоку дозволяє уточнити патогенетичні механізми мігренозного нападу та сприяє оптимізації лікування пацієнтів з мігренню з урахуванням стану церебральної судинної регуляції.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Калашніков В.Й. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Стоянов О.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Вастьянов Р.С. – ідея, мета, підготовка тексту статті;

Калашнікова І.В. : збір матеріалу дослідження;

Бакуменко І.К. – підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Altamura C, Paolucci M, Brunell N, Rizzo AC, Cecchi G, Assenza F, Silvestrini, M, Vernieri F. Right-to-Left Shunts and Hormonal Therapy Influence Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients with Migraine with Aura. PLoS ONE. 2019; 14: e0220637.
2. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache J. Head Face Pain. 2018; 58: 4–16.
3. Gadda A, Taibi F, Sisini M, Gambaccini P, Zamboni G, Ursino M. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308: H217–H231, doi:10.1152/ajpheart.00469.2014.0363-6135/15
4. Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(4):595–609
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. – 3rd edition. Cephalgia. 2018; 38(1):P. 1-211. doi: 10.1177/0333102417738220
6. Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. Neuroscience. 2016;338: 130–144. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.01202
7. Kalashnikov VI, Stoyanov AN, Pulyk OR, Bakumenko IK, Skorobrekha VZ. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. Wiad Lek. 2020;73(11):2443-2446.PMID: 33454681
8. Karacay Ozkalayci S, Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Irkeç C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. J Pain Res. 2018;11:661-666. <https://doi.org/10.2147/JPR.S144183>
9. Lee MJ, Park BY, Cho S, Park H, Chung CS. Cerebrovascular Reactivity as a Determinant of Deep White Matter Hyperintensities in Migraine. Neurology. 2019; 92: E342–E350
10. Magalhães JE, Rocha-Filho PAS. Migraine and Cerebrovascular Diseases: Epidemiology, Pathophysiological, and Clinical Considerations. Headache J. Head Face Pain. 2018; 58: 1277–1286.
11. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ;2018: Open 8:e020498. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020498
12. Mason BN, Russo AF. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? Front. Cell. Neurosci. 2018; 12:233. doi: 10.3389/fncel.2018.00233
13. Öztürk B, Karadaş Ömer. Cerebral Hemodynamic Changes During Migraine Attacks and After Triptan Treatments. Noro Psikiyatrs Ars. 2020 Sep; 57(3): 192–196. doi: 10.29399/npa.21650
14. Petolicchio B, Viganò A, Di Biase L, Tatulli D, Toscano M, Vicenzini E, Passarelli F, Di Piero Vittorio. Cerebral venous hemodynamic abnormalities in episodic and chronic migraine. Funct Neurol. 2016 Apr-Jun; 31(2): 81–86.doi: 10.11138/FNeur/2016.31.2.081
15. Verma R, Mahapatro S, More A. Cerebral venous thrombosis associated with Migraine. Clin Case Rep. 2018; Rev 4: DOI: 10.15761/CCRR.100039
16. Visočnik D, Zaletel M, Žvan B, Zupan M. Enhanced Hemodynamic and Clinical Response to α CGRP in Migraine Patients-A TCD Study. Front. Neurol. 2021;12:638903. doi: 10.3389/fneur.2021.638903