

편두통의 기능적 뇌영상

고려대학교 의과대학 신경과학교실

김 지 현

Functional Neuroimaging in Migraine

Ji Hyun Kim, M.D.

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Received 10 June 2008; accepted 13 June 2008

Functional neuroimaging, especially positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (MRI), is the main tool that allows the unveiling of the neurovascular events during a migraine attack. In migraine with aura, functional neuroimaging has contributed greatly to the understanding of the fundamental pathophysiology of the visual aura, whereas in migraine without aura, the PET findings of brainstem activation suggest a pivotal role of brainstem in the generation of migraine headache. In addition, voxel-based morphometry (VBM) method has provided an insight into the morphometric changes of the brain, which might be considered as a consequence of repeated migraine attacks. In this article, I will briefly discuss the main neuroimaging findings pertaining to the pathophysiology of migraine.

Key Words: Migraine, Single photon emission computed tomography (SEPCT), Positron emission tomography, Blood oxygen level dependent (BOLD) MRI, Voxel-Based morphometry (VBM)

서 론

편두통은 흔한 일차두통증후군으로서 박동성 통증이 반복적으로 주로 머리의 한쪽에서 일어나는 것이 특징이며 대부분 4시간에서 72시간 동안 지속되고 두통 이외에 메스꺼움, 구토, 빛공포증 또는 소리공포증 등의 증상이 동반된다.¹ 편두통은 일종의 신경혈관성 두통(neurovascular headache)으로 일차적으로 뇌의 반복적인 기능 이상으로 발생한다고 이해하고 있다.² 과거에 CT와 MRI를

이용하는 전통적인 구조적 뇌영상(structural neuroimaging) 기법으로는 편두통 발작기에 발생하는 뇌의 기능적 변화를 관찰하기 불가능하기 때문에 일시적, 반복적으로 발생하는 편두통의 기본적인 병태생리를 이해하기 어려웠다. 그러나 최근 10년 동안 기능적 뇌영상(functional neuroimaging) 기술의 발달로 편두통의 병태생리학적 기전을 이해하는 데 혁신적인 발전이 있었다. 즉, PET, SPECT 그리고 blood oxygen-level dependent (BOLD) 신호의 변화를 관찰하는 기능적자기공명영상(functional MRI, fMRI) 등의 뇌영상 기술을 이용하여 편두통 조짐 시기 또는 두통 발작기에 일시적으로 발생하는 뇌혈류의 국소적인 변화를 관찰함으로써 편두통의 병태생리가 상당히 밝혀졌다.³⁻⁷ 다음에서 삼차신경혈관계(trigeminalovascular system)와 이와 관련된 편두통의 병태생리를 간단히 알아보고 현재까지 보고되어 있는 편두통의 기능적 뇌영상 연구 결과들을 살펴보기로 한다.

Address for correspondence;

Ji Hyun Kim, M.D.

Department of Neurology, Korea University Medical Center,
Korea University College of Medicine

80 Guro-dong, Guro-gu, 152-703, Seoul, Korea

Tel: +82-2-2626-1250 Fax: +82-2-2626-1255

E-mail: jhkim.merrf@gmail.com

본 론

1. 삼차신경혈관계와 병태생리

삼차신경은 다섯 번째 뇌신경으로 감각신경과 운동신경으로 구성되어 있다. 이 중 감각신경은 얼굴, 이마, 부비동, 코와 입의 점막, 뇌혈관, 경질막 등에서 발생하는 통각, 온도감각, 촉각을 담당하는 고위중추로 전달하며 편두통의 병태생리에 중추적인 역할을 한다. 삼차신경의 감각섬유를 내는 세포체는 가단극신경원(pseudounipolar neuron)으로 두개내의 삼차신경절에 위치한다. 이들 세포의 말초섬유는 삼차신경의 세 가지 분지(V1; ophthalmic, V2; maxillary, V3; mandibular)를 구성한다.⁸ 이 세 분지는 얼굴, 이마, 구강에서 각각 감각을 담당하는 부위가 명확히 구분된다. 삼차신경의 세 분지 모두 경질막에 신경을 분포시키며 뇌줄기(교뇌, 연수)로 들어가 삼차신경주각핵(principal sensory nucleus)에서 연결하거나 삼차신경척수로(spinal trigeminal tract)로 들어가 교뇌, 연수, 상위 경수 내의 삼차신경척수핵(spinal trigeminal nucleus)에서 연결한다.⁸

삼차신경은 뇌혈관과 경질막에 분포하는 유일한 신경이며 삼차신경의 가단극신경원에 의해 뇌혈관에 신경이 분포되어 있고 이들 세포체는 삼차신경절에 분포하여 삼차신경혈관계(trigeminovascular system)를 형성한다.⁹ 삼차신경혈관계의 말초성 섬유는 두개혈관 가까이에서 연결하고 중추성 섬유는 뇌줄기 하부와 경수 상부에서 연결한다. 이들 삼차신경혈관계의 중추성 또는 말초성 섬유들은 두개혈관에서 발생하는 통증의 신호를 통각을 담당하는 뇌중추로 전달하는 역할을 한다(Fig. 1).

편두통은 신경혈관성 두통이며 삼차신경혈관계의 주기적인 기능 이상에 의해 발생한다고 알려져 있다.^{2,9} 기존의 연구들에 의하면 편두통의 일차적인 기능 이상은 혈관긴장도와 통각을 조절하는 뇌줄기에서 발생한다. 이 뇌줄기 중추의 기능 이상으로 삼차신경의 감각섬유에 의해 신경 분포되는 두개혈관이 확장된다.¹⁰ 확장된 혈관은 혈장단백의 혈관외유출을 유도하고 신경인성 염증을 촉진시키며 뇌수막의 통각수용기(nociceptors, 뇌수막에 분포하는 삼차신경의 감각섬유)를 활성화시킨다. 활성화된 삼차신경의 감각섬유는 통증에 대한 반응을 뇌줄기로 전달하며 뇌줄기에서 시상, 일차감각결절과 같은 고위 중추로도 전달된다. 또한 삼차신경섬유에서 substance P와 calcitonin gene-related peptide 같은 혈관활성물질들(vasoactive substances)이 유리되어 혈관확장과 신경인성 염증반응을 악화시키며 결국 이 과정에서 삼차신경절의 신경세포

가 활성화되어 통증 자극이 뇌로 전달된다. 편두통이 진행함에 따라 삼차신경에서 통증 자극을 일차로 받는 뇌줄기와 척수의 중추는 감각되어 두통이 심해지고 환경적 또는 무통 자극에도 민감하게 반응하게 되어 피부 무해자극통증(cutaneous allodynia)이 발생할 수 있다.^{11,12}

2. 조짐

약 15% 정도에서 편두통은 시각조짐(visual aura) 현상이 선행하는데 전형적으로는 지그재그 형태의 선이 한쪽 시야에서 서서히 움직인다.¹³ 1941년에 Lashley는 자신의 편두통에 선행하는 압점을 동반하는 시각조짐 현상을 기술하면서 이는 어떤 이상이 시각결절에서 3~5 mm/minute의 속도로 확산되면서 발생하는 증상이라고 제안하였다.¹⁴ 뒤이어 신경생리학자인 Leao는 동물실험에서 화학적 또는 기계적 자극을 주면 대뇌결절이 과흥분하고 뒤이어 억제 현상이 나타났으며 이 현상은 3~4 mm/minute의 속도로 대뇌결절에서 확산되는 것을 보고하면서 이를 결질확산성억제(cortical spreading depression, CSD)라고 명명하였다.¹⁵ 결질확산성억제 현상이 편두통에 선행되는 시각조짐과 확산되는 속도가 비슷하다는 점에서 시각조짐을 일으키는 기전으로 제시하였고,¹⁶ 이를 임상적 그리고 전기생리학적으로 뒷받침하는 동물실험 결과들이 발표되었다.^{17,18} 이 가설에 의하면 시각조짐 중에 발생하는 뇌혈류의 감소는 비정상적인 기능을 가진 신경세포로 인해 대사 요구가 감소되어 나타나는 결과이고 시각조짐을 유발하는 일차적인 원인은 아니라고 할 수 있다. 지난 20년간 발표된 기능적 뇌영상을 이용한 연구들이 이 이론을 점차 확고히 뒷받침하고 있다. 네 가지의 다른 뇌영상 기술이 편두통의 시각조짐 현상을 연구하는 데 적용되었다. 즉, 1) PET, SPECT, perfusion-weighted MRI (PWI)를 이용하여 뇌혈류의 변화를 관찰하는 방법, 2) diffusion-weighted MRI (DWI)를 이용하여 세포막의 정상적인 삼투압 기울기(osmotic gradient)를 유지하는 신경세포의 생존도를 평가하는 방법, 3) blood oxygen-level dependent (BOLD) MRI를 이용하여 생리적인 자극에 신경세포가 반응하는 정도를 보는 방법 그리고 4) magnetic resonance spectroscopy (MRS)를 이용하여 신경세포의 대사기능에 대한 정보를 알아내는 방법 등이다. 다음에서 상기 네 가지 영상 기술을 이용하여 편두통에 동반되는 시각조짐 현상을 관찰한 연구들을 알아본다.

- 1) 조짐기의 뇌혈류 연구(Blood flow studies in aura)
1980년대 초에 Olesen과 Lauritzen 등은 경동맥혈관조

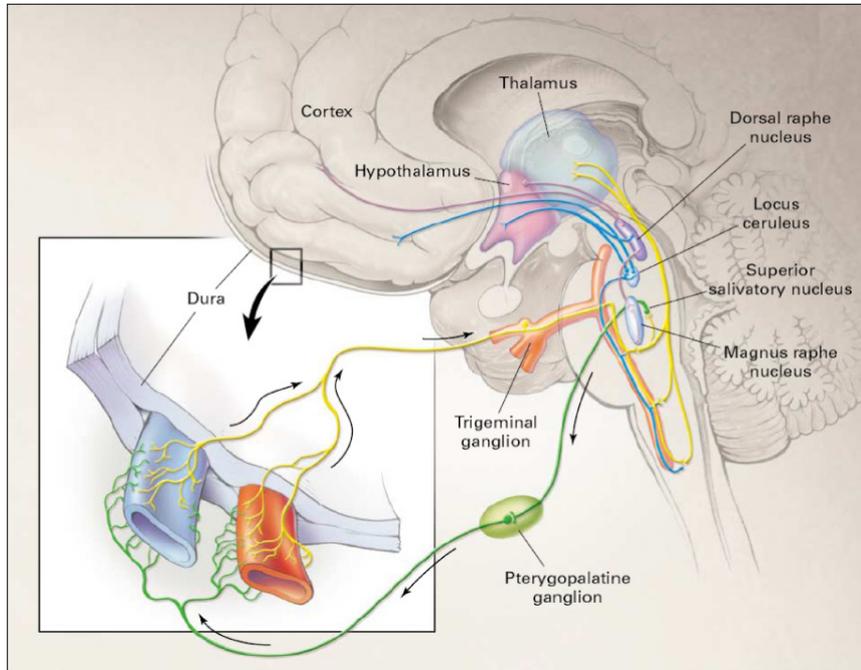


Figure 1. Migraine involves dysfunction of brainstem pathways that normally modulate sensory input. The key pathways for the pain are the trigeminovascular input from the meningeal vessels, which passes through the trigeminal ganglion and synapses on second-order neurons in the trigeminocervical complex. These neurons, in turn, project through the quintothalamic tract, and after decussating in the brain stem, form synapses with neurons in the thalamus. There is a reflex connection between neurons in the pons in the superior salivatory nucleus, which results in a cranial parasympathetic outflow that is mediated through the pterygopalatine, otic, and carotid ganglia. This trigeminal-autonomic reflex is present in normal persons and is expressed most strongly in patients with trigeminal-autonomic cephalgias, such as cluster headache and paroxysmal hemicrania; it may be active in migraine. Brain imaging studies suggest that important modulation of the trigeminovascular nociceptive input comes from the dorsal raphe nucleus, locus ceruleus, and nucleus raphe magnus. Reproduced with permission from the New England Journal of Medicine.²

영술을 통해 ^{133}Xe 를 주입하고 시각조짐이 있을 때 국소뇌혈류(regional cerebral blood flow)가 한쪽 대뇌반구의 뒷부분에서 감소됨을 증명하였다.^{19,20} 시각조짐 중에 감소된 국소뇌혈류는 한 시간까지 감소된 상태로 지속되었으며 한 시간이 지나서 뇌혈류는 정상화되거나 혹은 여전히 국소적으로 감소된 상태로 남아있었다.^{21,22} 이 연구에서 측정된 뇌혈류의 감소 정도는 17~35%^{19,21}로 뇌허혈을 유발할 수 있는 정도는 아니므로 ‘oligemia (혈량감소증)’라고 명명하였다. 또한 이 연구들에서 조짐증상 중에 발생한 oligemia가 뇌혈관 영역을 따르지 않고 점차 뇌의 앞쪽으로 퍼지는 현상이 관찰되었는데 이를 spreading oligemia라고 하였다.²⁰ 다른 한 연구에서는 뇌혈류 변화의 크기와 지속시간이 시각조짐의 정도와 발생시간과 상관관계가 있음을 보고하면서 관찰된 뇌혈류의 감소가 편두통의 조짐증상을 유발하기에 충분하다는 것을 제시하였다.²³ 그러나 상기 연구들에서 몇몇 환자들은 시각조짐이 있을

때 뚜렷한 뇌혈류의 변화가 없었으므로^{20,21,23} SPECT로 측정하는 뇌혈류의 변화를 일반화하기에는 다소 부족함이 있다. 위에서 열거한 SPECT를 이용한 연구들은 처음으로 편두통 환자의 시각조짐에 동반되는 뇌혈류의 변화를 관찰했다는 점에서 매우 혁신적이며 편두통 연구에 선구자적인 역할을 했으나 초창기 SPECT의 시간적, 공간적 해상력의 한계점이 문제로 지적된다.

PWI는 혈관으로 주입된 상자성 조영제(gadolinium)에 의해서 발생하는 뇌실질내 신호 소실의 측정을 통하여 뇌관류의 변화를 관찰하는 MRI 기법으로 relative cerebral blood volume (relCBV), relative cerebral blood flow (relCBF), mean transit time (MTT)의 세 가지 혈액학적 변수들을 측정할 수 있다. PWI는 특히 미세혈관(모세혈관, 소동맥)의 변화에 민감하고 비침습적이며 방사성동위원소를 사용하는 뇌영상 기법보다 공간적 해상력이 높다. Cutrer 등은 편두통 환자 4명의 시각조짐에서 PWI를 하

었는데 시각증상이 발생한 시야의 반대쪽 후두엽에서 relCBF와 relCBV가 평균 35%(16~53%)와 19%(6~33%)로 각각 감소하였으며 MTT는 평균 32%(10~54%)로 증가함을 관찰하였다.²⁴ 다른 연구에서도 7명에서 시각조짐이 있을 때 PWI를 하였고 시각증상의 반대쪽 후두엽 겹질에서 relCBF와 relCBV가 27%와 15%로 각각 통계적으로 유의하게 감소하였고 MTT는 32% 증가하였으며 이러한 변화는 조짐이기를 지나 두통기에서 2.5시간까지 지속되었다.²⁵ 다른 대뇌겹질과 시상 등의 영역에서는 의미 있는 혈액역학적 변화가 관찰되지 않았다.^{24,25} 이러한 소견은 앞서 언급한 Olesen 등의 ¹³³Xe SPECT 연구 결과와 일치하는 소견으로 후두엽 겹질의 뇌혈류 감소 또는 혈관수축이 반대쪽 시야의 시각조짐을 유발한다는 가설을 입증해 주는 결과이다. 그러나 최근에 발표된 한 연구에서는 지속적 시각조짐 또는 시각증상이 있었던 4명의 PWI에서 후두엽 겹질의 relCBV, relCBF, MTT의 의미 있는 변화가 관찰되지 않았고 이 결과는 편두통의 시각조짐이 후두엽의 혈액역학적 변화 외에 다른 요인으로도 유발될 수 있다는 것을 의미한다.²⁶

H₂¹⁵O를 추적자(tracer)로 사용하는 PET는 반감기가 2분 정도로 매우 짧아 순간적인 뇌혈류의 변화를 관찰하는데 용이하므로 brain activation 연구에 주로 사용된다. Woods 등은 무조짐편두통을 가진 21세 여자에서 시각자극으로 두통을 유발하고 15분 간격으로 12회의 H₂¹⁵O PET를 하여 뇌혈류의 변화를 관찰하였다.²⁷ 양측성으로 뇌관류저하(hypoperfusion)가 시각겹질인 Brodmann's area 18, 19에서 시작하여 점차 앞쪽으로 이동하는 현상을 관찰하였고 저자들은 이 현상이 겹질확산성억제의 결과라고 제시하였다. 그러나 이 실험에서 환자는 시각조짐은 유발되지 않았고 스크린의 목표점을 응시하는 데 약간의 어려움만 있었다고 보고하였으므로 이 결과를 전형적인 시각조짐의 기전으로 제시되는 겹질확산성억제의 뇌혈류 변화라고 보기에는 다소 논란의 여지가 있다.⁴ 최근의 한 연구에서 glyceryl trinitrate를 주입하여 시각조짐을 유발하였고 이때 12번의 H₂¹⁵O PET 영상을 얻어 분석한 결과 시각조짐(지그재그 섬광)이 발생한 시야의 반대쪽 후두엽 겹질(Brodmann's area 17)에서 뇌혈류의 증가가 관찰되었다.²⁸ 이는 아마도 시각조짐 증상 중에서 뇌혈류의 저하로 발생한다고 알려진 음성증상(암점)보다는 양성증상(섬광)을 설명하는 결과라고 생각한다.⁴

2) 조짐기의 DWI 연구

DWI는 세포막의 Na⁺/K⁺ ATPase activity의 손상으로

발생하는 물분자의 확산운동 제한 정도를 평가하는 뇌영상 기법으로 신호증가는 전형적으로 뇌경색에서 관찰되나²⁹ 겹질확산성억제의 동물 모델에서도 관찰되었다.³⁰⁻³² 화학자극으로 유발된 겹질확산성억제의 동물 모델에서 감소되는 겹질확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)의 파형이 평균 2.9 mm/min의 속도로 퍼져나갔으며 ADC가 감소된 겹질 영역은 약 30초 후에 정상으로 회복되는 것이 관찰되었다.³⁰ 이는 인간 편두통의 시각조짐에서 동반되는 뇌혈류의 변화를 관찰한 PWI, SPECT 연구 결과를 뒷받침해주며 생리적 연관성을 제시한 연구 결과이다.³² 그러나 4명의 환자에서 시각조짐 직후 그리고 두통기 직전의 DWI에서는 의미 있는 ADC 감소가 관찰되지 않았다.²⁴ 또한 지속적 시각조짐 시기의 DWI에서도 역시 후두엽을 포함한 뇌의 모든 영역에서 ADC 감소는 보이지 않았다.²⁶ 이는 겹질확산성억제의 동물 모델에서 관찰된 ADC의 변화와 일치하지 않는 소견으로 DWI가 시각조짐 시기에 동반되는 생리적인 변화를 찾아내는 데 충분한 해상도와 민감도를 가지지 못해서 나타나는 결과일 수 있다. 가족편마비편두통(familial hemiplegic migraine) 환자에서 조짐증상(편마비)이 지속되는 중의 DWI에서도 의미 있는 신호 변화가 관찰되지 않았다.³³ 그러나 비슷한 가족편마비편두통 환자에서 편마비의 조짐증상이 발생한 시기의 DWI에서 ADC값이 반대쪽 대뇌반구에서 감소하였고 36일째 반복한 DWI에서는 ADC가 감소된 영역이 감소했으며 3개월 후에는 정상으로 회복된 증례보고³⁴도 있어 편두통 조짐기에서 DWI의 역할에 대해서는 논란이 있다.

3) 조짐기의 BOLD MRI 연구

BOLD MRI는 뇌 모세혈관의 혈류 변화에 따른 deoxyhemoglobin 농도의 변화를 MRI신호로 관찰하는 영상 기법으로 시간적, 공간적 해상력이 뛰어나 뇌의 기능적 활성화(functional activation) 연구에 가장 많이 사용되고 있다. Cao 등은 조짐 편두통 환자 10명과 무조짐 편두통 환자 2명을 대상으로 시각자극을 준 후에 후두엽에서 BOLD 신호를 분석하였다.³⁵ 이 중 5명에서 시각증상 또는 두통이 유발되었고 자극에 의해 유발된 초기 activation이 시각증상 직전에 억제되는 현상을 관찰하였다. BOLD 신호가 감소된 부위는 느린 속도(3~6 mm/min)로 인접한 후두엽으로 퍼져나갔으며, 이는 편두통에서 시각조짐 또는 두통이 초기 신경세포 activation의 spreading depression과 후두엽 겹질의 증가된 산소화를 동반한다는 것을 입증한 의미 있는 연구 결과이다.³⁵ Cao 등은 후속 연구에서 시각자극으로 시각조짐과 두통을 유발하여 BOLD 신호의

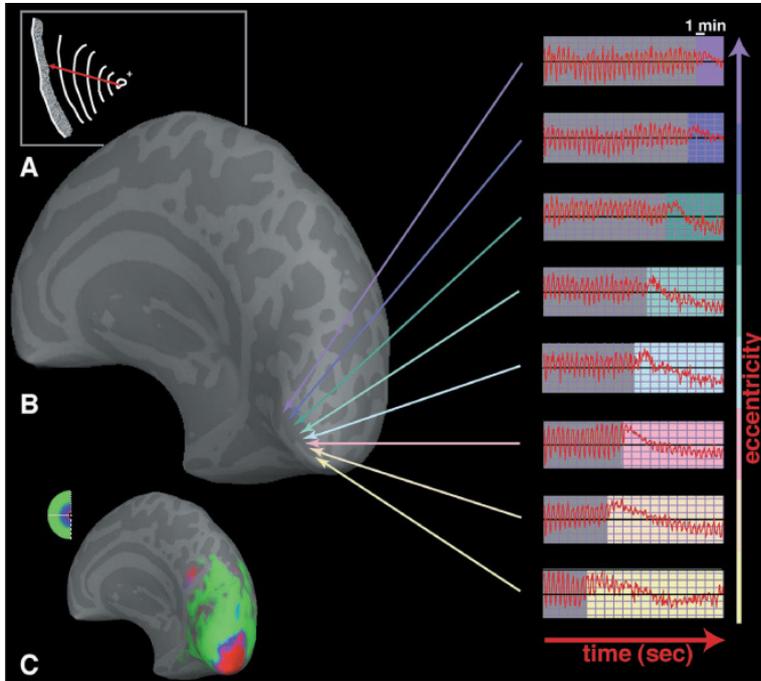


Figure 2. Spreading suppression of cortical activation during migraine aura. (A) A drawing showing the progression over 20 min of the scintillations and the visual field defect affecting the left hemifield, as described by the patient (P.R.). The fixation point appears as a small white cross. The red line shows the overall direction of progression of the visual percept. The front of the scintillation at different times within the aura is indicated by a white line. (B) A reconstruction of the same patient's brain (P.R.), based on anatomical MR

data. The posterior medial aspect of occipital lobe is shown in an inflated cortex format. In this format, the cortical sulci and gyri appear in darker and lighter gray, respectively, on a computationally inflated surface. MR signal changes over time are shown to the right. Each time course was recorded from one in a sequence of voxels that were sampled along the calcarine sulcus, in the primary visual cortex (V1), from the posterior pole to more anterior location, as indicated by arrowheads. A similar BOLD response was found within all of the extrastriate areas, differing only in the time of onset of the MR perturbation. The MR perturbations developed earlier in the foveal representation, compared with more eccentric representations of retinotopic visual cortex. This finding was consistent with the progression of the aura from central to peripheral eccentricities in the corresponding visual field (A and C). (C) The MR maps of retinotopic eccentricity from this same subject, acquired during interictal scans. As shown in the logo in the upper left, voxels that show retinotopically specific activation in the fovea are coded in red (centered at 1.5° eccentricity). Parafoveal eccentricities are shown in blue, and more peripheral eccentricities are shown in green (centered at 3.8° and 10.3°, respectively). Reproduced with permission from the National Academy of Sciences, U. S. A.³⁷

변화를 측정하였는데 후두엽 겉질의 변화 직전에 뇌졸거의 적색해과 흑색질에서 BOLD 신호가 증가하는 현상을 관찰하였다.³⁶ 이는 편두통에서 시각조짐과 두통이 뇌졸거 구조물의 activation으로 유발될 수 있다는 가능성을 제시한 중요한 연구 결과이다.³⁶

Hadjikhani 등은 조짐편두통 환자 3명에서 BOLD 신호의 변화를 증상이 없을 때부터 자발성 또는 시각자극으로 발생한 시각조짐기를 거쳐 두통기까지 연속적으로 관찰하였다.³⁷ 시각조짐 증상의 초기에 BOLD 신호의 증가가 국소적으로 선조외겉질(V3a, extrastriate cortex)에서 관찰되었고 이 증가된 BOLD 신호는 시각증상의 retinotopic presentation (망막대응)과 일치하게 일차시각겉질과 시각연합겉질로 평균 3.5 mm/min의 속도로 퍼져나갔

다. 이러한 BOLD 신호의 증가는 아마도 혈관확장에서 기인하는 것으로 생각하였다. BOLD 신호의 증가 직후에는 망막대응과 일치하는 부위에서 BOLD 신호의 감소가 뒤따르는 현상이 관찰되었으며 이는 아마도 초기 혈관확장에 발생하는 혈관수축으로 발생하는 것으로 이해하고 있다(Fig. 2). 이는 편두통의 시각조짐이 단순히 후두엽 겉질의 국소적인 허혈로 발생하는 것이 아니고 겉질확산성억제와 같은 전기생리화학적 변화로 발생한다는 것을 입증한 중요한 연구 결과이다. 겉질확산성억제 현상과 BOLD MRI로 관찰된 편두통의 시각조짐은 다음과 같은 공통적인 소견을 갖는다. (1) 시각조짐과 겉질확산성억제는 3~4.5 분간 지속되는 초기 충혈(hyperemia)과 연관이 있다. (2) 시각조짐과 겉질확산성억제에서의 충혈은 60~120분간 지

속되는 정도의 관류저하(hypoperfusion)가 뒤이어 나타난다. (3) 충혈과 관류저하의 복합된 변화는 후두엽 겉질을 따라 2~5 mm/min의 속도로 퍼진다. (4) 시각조짐 또는 겉질확산성억제 중에 유발된 시각 반응은 억제된 후 회복하는 데 15분 정도가 소요된다. 이러한 공통적인 소견으로 미루어 Leao가 처음 관찰하여 보고한 겉질확산성억제 현상이¹⁵ 인간 편두통의 시각조짐 중에 발생하는 후두엽 겉질의 변화를 가장 잘 설명해 주는 이론이라고 생각된다.

4) 조짐기의 MRS 연구

MRS는 뇌의 대사물(metabolite)에 관한 생화학적인 특성을 관찰하는 비침습적인 영상기법으로 특히 기능적인 관점에서 보면 신경세포의 기능에 관한 유용한 정보를 제공한다. ¹H와 ³¹P의 두 원자를 이용한 방법이 있는데 ¹H MRS는 N-acetylaspartate, lactate, glutamate, aspartate, GABA, choline, myoinositol, creatine 등을 측정하고 ³¹P MRS는 세포내 pH, ATP 대사, phospholipids 대사에 관한 정보를 제공한다. 현재까지 시각조짐 중의 MRS 연구는 없다. 그러나 1980년대 말에 Welch 등은 일련의 single-voxel ³¹P MRS 연구에서, 두통기에 겉질에서 phosphocreatine이 감소하고 inorganic phosphate가 증가하여 결국 뇌의 phosphorylation potential의 척도가 되는 phosphocreatine/inorganic phosphate 비율이 조짐편두통 환자에서는 감소하였으나 정상대조군과 무조짐편두통 환자에서는 의미 있는 변화가 없음을 확인하였다.³⁸ 또한 두통기에 측정된 세포내 pH는 변화가 없음을 보고하면서 편두통 환자 겉질의 기능적 변화는 혈관수축으로 인한 허혈보다는 대뇌겉질의 호기성대사의 장애에 기인한다고 주장하였다.^{38,39} 또한 Welch 등은 연이은 MRS 연구에서 조짐편두통 환자의 세포내 Mg²⁺ 농도가 낮고 고에너지 phosphate의 대사전환이 증가되어 있음을 확인하고 이런 변화로 인해 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 활성도가 억제되지 않아 결국 겉질확산성억제와 같은 겉질의 흥분도가 증가하여 편두통이 발생한다고 주장하였다.⁴⁰ 근래에 더 많은 환자의 두통 비발작기 MRS 연구가 발표되었는데 조짐편두통과 편마비편두통 환자에서 후두엽을 포함한 뇌의 뒤 영역의 세포내 Mg²⁺ 농도가 대조군에 비해 낮은 경향을 보였고 이러한 소견은 무조짐편두통 환자에서는 없었다.⁴¹ 이 연구 결과로부터 신경학적 결손(예, 시각조짐, 편마비)을 동반하는 편두통 환자의 뇌는 비발작기에 Mg²⁺ 농도가 정상인보다 낮고 이로 인해 겉질의 과흥분성이 유도되어 신경학적 증상을 유발하는 반면 무조짐편두통 환자의 뇌는 Mg²⁺ 농도 변화가 없

으므로 조짐 증상을 동반하지 않는다는 점을 유추할 수 있다.⁴¹ 그러나 Lodi 등의 연구에 의하면 비록 조짐편두통 환자의 후두엽 cytosolic free Mg²⁺ 농도가 더 낮았으나 무조짐편두통 환자도 대조군보다 free Mg²⁺ 농도가 의미 있게 낮게 측정되었으므로 Mg²⁺ 농도 변화의 유무와 편두통의 유형별 차이의 상관성에 대해서는 논란이 있다.⁴² 최근의 ¹H MRS 연구에서는 시각조짐만을 가진 편두통 환자는 시각겉질의 resting lactate 농도가 증가되어 있었고 반복적인 시각자극으로 더 이상의 증가는 관찰되지 않았던 반면 시각조짐 외에 저림증, 불완전마비, 언어장애 등의 증상을 추가로 가진 환자는 resting lactate 농도가 대조군과 차이가 없었으나 시각자극으로 lactate 농도가 상승하는 것을 관찰하였다.⁴³ 두 그룹 간에 관찰된 lactate 농도 변화의 의미는 불명확하나 조짐편두통 환자의 시각겉질에서 세포내 미토콘드리아의 기능 장애가 존재한다는 것을 제시한 점에서 연구의 의미가 있다. 다른 ¹H MRS 연구에서는 조짐편두통 환자에서 시각자극 전의 N-acetylaspartate/creatinine 비율이 무조짐편두통 환자와 대조군보다 낮았고 시각자극 중에 측정된 N-acetylaspartate의 감소 정도가 조짐편두통 환자만 의미 있게 감소하여 조짐편두통 환자의 시각겉질의 미토콘드리아 기능이 저하되어 있을 가능성을 재차 뒷받침하였다.⁴⁴ 그러나 다른 연구들에서는 조짐편두통 환자의 후두엽 겉질과⁴⁵ 백색질에서⁴⁶ 측정된 N-acetylaspartate 농도에 변화가 관찰되지 않아 뇌의 대사물 변화 또는 대사장애와 조짐편두통과의 관계는 아직 정립되지 않은 상태이다.

3. 두통

조짐편두통과는 달리 무조짐편두통에서는 두통기에 의미 있는 혈류 변화가 SPECT 연구에서는 관찰되지 않았다.^{21,22,47} Friberg 등은 환자 10명의 두통발작기와 비발작기에 각각 SPECT를 이용하여 국소뇌혈류의 변화와 경두개도플러검사(transcranial Doppler sonography)를 이용하여 중간대뇌동맥의 혈류 속도를 측정하였다.⁴⁸ 비발작기의 양쪽 중간대뇌동맥의 혈류 속도와 두통기에 두통이 없는 대뇌반구의 혈류 속도는 정상이었던 반면 두통기에 두통이 있는 대뇌반구의 중간대뇌동맥의 혈류 속도는 의미 있게 저하되었고 sumatriptan으로 두통이 사라진 후에는 혈류 속도가 정상으로 회복되었다. 그러나 두 가지 경우 모두에서 SPECT를 이용하여 측정된 중간대뇌동맥 영역의 뇌혈류는 변화가 없었다.⁴⁸ 상기 결과를 근거로 저자들은 두통은 중간대뇌동맥의 확장으로 발생하고 5HT_{1B/1D} 수용체 작용제인 sumatriptan의 혈관수축 작용으로 호전된다

고 주장하였다.^{49,50} 그러나 뇌혈류에는 변화가 관찰되지 않아 중간대뇌동맥의 확장이 편두통의 발병기전에 기여하는 역할은 증명되지 않은 상태이다. 더구나 이중맹검 환자-대조군 교차연구에 의하면 66명의 두통기와 비두통기에 경두개도플러검사를 이용하여 측정한 여러 동맥들의 혈류 속도는 통계적으로 의미 있는 변화가 없었으며 sumatriptan의 투여로 중간대뇌동맥과 기저동맥의 뇌혈류 속도는 다소 증가하는 경향을 보였으나 이 변화는 두통 완화 시기와 일치하지 않았다.⁵¹ 이 연구에서는 혈관수축 작용이 두통을 완화시키는 sumatriptan의 주된 작용이라는 가설을 뒷받침하지 못했다.

1990년대 중반부터 H₂¹⁵O PET를 이용하여 두통기에 국소뇌혈류의 변화를 관찰하는 연구 결과들이 발표되기 시작하였고 일련의 연구에 힘입어 무조짐편두통의 두통 발생에 관한 혁혁한 발전이 이루어지게 된다. 위에서 언급한 Woods 등의 연구는²⁷ 무조짐편두통 환자의 두통기에 PET를 이용하여 뇌혈류 변화를 관찰했다는 점과 처음으로 양측성 spreading hypoperfusion을 규명했다는 점에서 주목을 받는다. 그러나 이 결과는 SPECT를 이용하여 무조짐편두통 환자의 두통기에 측정된 국소뇌혈류에는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았던 연구와는 상이하다.^{21,47} 1995년에 Weiller 등이 편두통의 두통 발생에 관한 매우 중요한 연구 결과를 발표하였다.⁵² 이 연구에서는 편두통 환자 9명에서 자발성 편측 두통이 발생했을 시기와 sumatriptan으로 두통을 완화시킨 후에 각각 H₂¹⁵O PET를 하였다. 두통기에 cingulate area, auditory cortex, visual association cortex와 두통과 반대쪽 상부 뇌줄기(rostral brainstem) 등에 국소뇌혈류가 의미 있게 증가되었고, sumatriptan 피하주사 후의 PET에서는 cingulate cortex, auditory cortex, visual association cortex에 증가된 뇌혈류는 정상으로 회복되었으나 상부 뇌줄기의 뇌혈류는 지속적으로 증가되어 있었다. 저자들은 연구 결과를 바탕으로 편두통의 두통 발생이 진통(antinociception)을 조절하는 것으로 알려진 상부 뇌줄기 구조물의 기능 이상 혹은 activation과 관계가 있다는 가설을 처음으로 제시했다.⁵² 즉, 상부 뇌줄기 구조물이 편두통의 두통 발생에 관여하는 특이적 영역이라는 가설인데 그 이유는 다음과 같다. 뇌줄기의 activation은 비두통기에는 없으며 군발두통⁵³ 또는 이마 부위에 국소적으로 capsaicin을 주사한 후 편두통과 유사한 동통을 유발한 실험에서는 뇌줄기의 activation이 관찰되지 않은 점 등이다.⁵⁴ 이 가설은 다른 연구자가 발표한 후속 연구들에 의해 입증되었다. 2001년에 Bahra 등은 무조짐편두통과 군발두통의 두 가지 일차두통

증후군을 가지고 있었던 43세 남자에서 glyceryl trinitrate로 두통을 유발하고 두통기에 6회, 비두통기에 3회 그리고 sumatriptan 주사 후 3회의 H₂¹⁵O PET를 각각 하였다.⁵⁵ 유발된 두통은 International Headache Society (IHS)의 진단 기준을⁵⁶ 만족하는 전형적인 편두통이었고, PET 영상들을 statistical parametric mapping (SPM)이라는 영상통계처리 방법을 이용하여 분석하였다. 두통기에 얻은 PET 영상에서 비두통기보다 일반적인 중추성 통증 전달에 관여하는 영역인 thalamus, insular cortex, prefrontal cortex 등과 편두통 특이 영역인 dorsal rostral pons에 activation을 관찰할 수 있었다. 유발된 두통은 편두통이었고 군발두통 특이 영역으로 알려진 시상하부에는⁵³ 뇌혈류의 증가가 없었으므로 rostral pons가 편두통 발생에 관여하는 특이 영역임을 입증하는 중요한 연구 결과이다.⁵⁵ 2005년에 Afridi 등은 무조짐편두통 환자 3명과 조짐편두통 2명에서 자발성 두통 발작기에 고해상도의 PET를 하여 비발작기와 비교하였다.⁵⁷ 발작기에 두통과 같은 쪽의 dorsal pons의 activation이 관찰되었고, 이외에도 anterior cingulate gyrus, prefrontal cortex, insula에도 activation이 보였는데 이는 이전 연구 결과와^{52,55} 잘 일치하는 소견이다.⁵⁷

위에서 열거한 연구들에 의하면 두통과 같은 쪽 pons의 activation이 보고되었으나 편측성을 알아보기 위한 연구는 아니었고 또한 연구에 참여한 환자가 많지 않았기 때문에 이들간의 관계를 정립하기에는 부족하였다. Afridi 등은 이에 대한 의문을 가지고 그들의 후속 논문에서 두통과 뇌줄기 activation의 편측성과의 관계를 발표하였다.⁵⁸ Glyceryl trinitrate 주입 후 오른쪽 두통, 왼쪽 두통, 양쪽 두통이 유발된 환자 각각 8명씩을 선발하여 H₂¹⁵O PET 영상을 분석하였는데 오른쪽 두통이 유발된 환자에서는 오른쪽 교뇌에, 왼쪽 두통이 유발된 환자에서는 왼쪽 교뇌에, 그리고 양쪽 두통이 유발된 환자에서는 왼쪽에 치우쳐 있기는 하나 양쪽 교뇌에서 뇌혈류 증가 소견이 각각 관찰되었다(Fig. 3).⁵⁸ 이는 오랫동안 풀리지 않았던 의문인 편두통의 편측성에 관해 새로운 기능적-해부학적 해답을 제시한 매우 중요한 연구 결과이다.

일련의 PET 연구들에 의해 뇌줄기가 편두통의 특이적 영역이고 뇌줄기의 activation이 두통 발생에 관여한다는 점은 현재 정설로 받아들여지고 있다. Triptan 계열의 약물이 개발되기 전 편두통 발작 치료의 일차 선택약으로 널리 쓰이던 dihydroergotamine의 결합 부위가 뇌줄기라는 연구도 편두통에서 뇌줄기의 역할을 뒷받침하고 있다.⁵⁹ 그러나 현재까지 뇌줄기의 어떤 구조물이 편두통의 두통

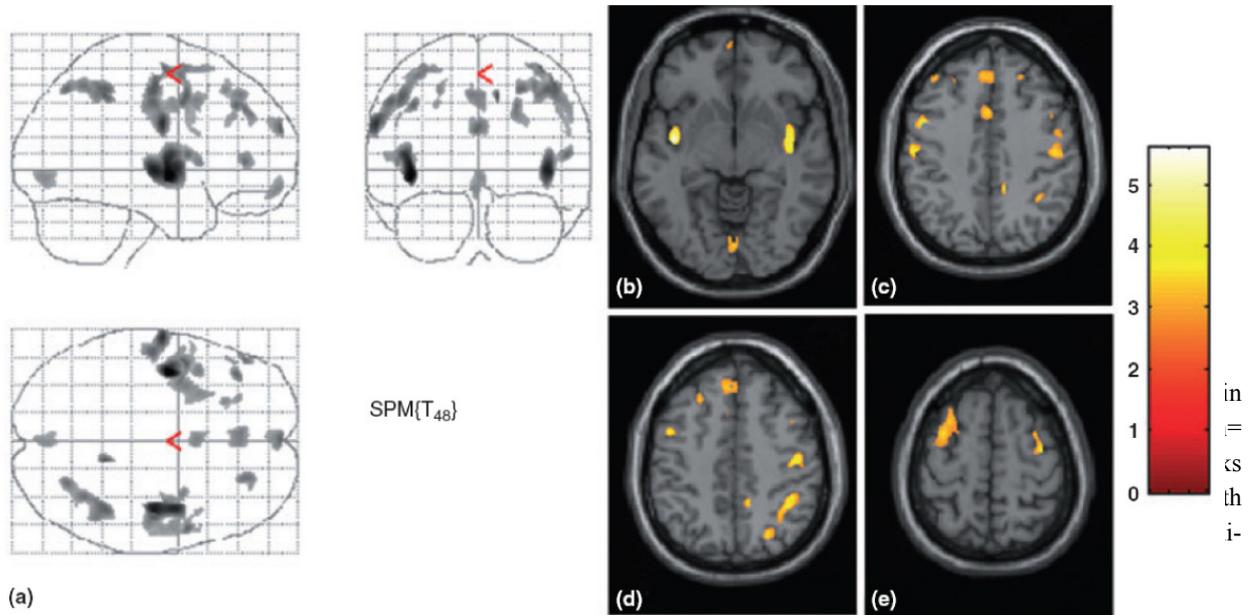


Figure 4. Statistical parametric maps (SPM) demonstrating regional differences in grey matter volume (GMV) between 20 migraine patients and 33 controls. SPM results superimposed on glass brain (a) and standard T1 MRI template images (b-e) show significant GMV reductions in bilateral insula, motor/premotor, prefrontal, cingulate cortex, right posterior parietal cortex, and orbitofrontal cortex (thresholded at $P < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons at a voxel level; corrected $P < 0.05$ after small volume corrections). The colour bar represents the T-values. The left side of each picture is the left side of the brain. Reprinted with permission from the Blackwell Publishing.⁷⁷

발작을 발생시킨다는 직접적인 증거는 없다. 평소 두통이 없던 환자에서 만성 통증 조절을 위해 periaqueductal grey (PAG)에 주입된 전극을 자극했을 때 편두통과 비슷한 두통이 유발되었다는 1987년 Raskin 등의 논문이 편두통의 뇌졸중 가설을 임상적으로 증명해 주는 유일한 중례 보고이다.⁶⁰ 뇌졸중의 혈관종⁶¹ 또는 혈관기형이⁶² 편두통을 발생시켰다는 보고들도 있어 신체 통증 조절의 역할을 한다고 알려진 PAG가 편두통의 발병기전에도 역할을 할 것이라는 가설도 제시되었다.⁶³ 더구나 뇌졸중(교뇌) 안에서 activation되는 위치가 논문마다 조금씩 다르게 보고되었는데^{36,52,55,57,58} 이는 PET, BOLD MRI 영상의 해상력과 영상통계처리 방법에 한계가 있기 때문이라고 생각한다. 그러므로 뇌졸중의 어떤 특정한 핵이 편두통의 두통 발생과 통증 전달 과정에 관여하는지에 관해서는 논란이 있고 추후 더 연구해야 할 부분이다.

4. 형태학적 변화(morphometric changes)

편두통, 군발두통을 포함하는 일차두통증후군은 뇌의 구조적 이상 없이 주기적 뇌기능 이상으로부터 두통이 발생된다는 견해는 현재 모두가 인정하고 있다.^{1,56} 그러나

편두통에서 걸질밀 백색질에 MRI에서 고신호를 보이는 다발성 병터가 관찰될 수 있다는 여러 연구들이 발표되었다.⁶⁴⁻⁶⁶ 이 병터의 의미는 불명확하나 반복적인 두통발작에 동반되는 국소적인 뇌관류저하에 따른 변화일 수 있으며 편두통이 허혈뇌졸중의 위험인자로 작용할 수 있다는 것을 의미한다.²⁵ 2004년에 네덜란드의 20~60세의 지역 인구를 기반으로 한 CAMERA 연구(Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis study)는 대단위 전향적 단면조사 MRI 연구이고 고혈압, 당뇨병, 흡연 등의 뇌졸중을 유발하는 위험인자를 고려했다는 점에서 주목을 받는다.^{67,68} 조짐 또는 무조짐편두통 환자군의 천막위 백색질 병터는 대조군과 의미 있는 차이가 없었고 특히 조짐편두통 환자군에서 천막밑 소뇌에 작은 크기의 뇌경색과 비슷한 병터들(infarct-like lesions)이 많이 관찰되었다. 저자들은 이 병터는 뇌경색을 유발하는 흔한 원인인 죽상경화증이나 소혈관질환보다는 반복되는 편두통발작에 따른 뇌관류저하 또는 색전에 의해 발생했을 가능성을 제시하였다.^{67,68}

위에서 언급한 PET와 BOLD MRI 연구에서 비교적 일관적으로 뇌졸중과 증추성 통증을 담당하는 부위들의

activation이 관찰되었는데, 최근에 연구자들은 이러한 뇌의 국소적인 기능 변화가 구조적인 변화를 일으킬 가능성을 검증하기 시작하였다. 특히 군발두통에서는 두통과 같은 쪽의 아래쪽 시상하부의 activation과 함께 voxel-based morphometry (VBM)를 이용하여 같은 시상하부 회색질의 구조적인 변화가 관찰되었다.⁶⁹ 이 결과는 서로 다른 두 가지의 영상기법으로 기능적 그리고 형태학적 변화를 관찰한 것으로 시상하부가 군발두통의 특이 영역이라는 가능성과 함께 시상하부가 군발두통의 병태생리에서 중요한 역할을 하는 것을 강력히 의미한다. VBM은 고해상도의 3차원 T1 강조영상을 이용하는 완전 자동화되고 객관적인 MRI 분석 방법으로 환자군과 대조군 사이에 국소적인 회색질 또는 백색질의 농도(density, concentration)와 부피(volume)의 눈으로는 알기 어려운 미세한 차이를 알아보는 데 매우 유용하여 근래에 많이 사용하고 있다.^{70,71} 2003년에 처음 발표된 편두통의 VBM 연구에 의하면 조짐편두통 11명과 무조짐두통 17명은 대조군과 뇌의 구조적인 차이를 보이지 않았다.⁷² 만성 편두통으로 인한 약물유발두통(medication-overuse headache) 환자 20명의 VBM 연구에서도 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다.⁷³ 상기 두 연구에 의거하여 편두통은 군발두통과는 달리 오로지 뇌의 기능적 변화에 의해서만 두통이 발생하고 구조적인 변화는 동반하지 않는 것으로 간주하였다.⁷ 그러나 Rocca 등은 4개 이상의 백색질 병태가 있는 편두통 환자들의 3 Tesla MRI VBM 분석에서 통증전달에 관여하는 구조물인 insula, anterior cingulate gyrus, prefrontal cortex, temporal cortex 등의 회색질 농도가 정상인보다 감소되어 있으며 이 감소된 정도는 편두통의 이환기간과 백색질 병태의 개수와 음의 상관관계가 있음을 보고하였다.⁷⁴ 또한 편두통 특이 영역으로 생각하는 dorsolateral pons와 preaqueductal grey의 회색질 농도가 의미 있게 증가되어 있었으며 편두통 환자의 뇌에 구조적 또는 형태학적인 변화가 있을 가능성을 처음으로 제시했다.⁷⁴ 최근에 같은 VBM 방법으로 비슷한 결과가 도출되었다.⁷⁵⁻⁷⁷ 최근의 다른 논문에서도 편두통 환자 35명에서 anterior/posterior cingulate cortex, right insula cortex의 회색질 부피가 감소되어 있었다.⁷⁵ 김 등의 VBM 연구에서도 백색질 병태가 없는 20명의 삽화성 편두통(episodic migraine) 환자들은 통증전달에 관여하는 부위의 회색질 부피가 대조군보다 감소되어 있었으며 그 감소 정도는 편두통의 이환기간과 두통발작의 빈도와 음의 상관관계를 보였다(Fig. 4).⁷⁷ 즉, 반복적인 편두통 발작으로 통증전달에 관여하는 뇌의 구조물이 손상을 입어 결국 부

피가 감소됨을 의미한다. 그러나 편두통 발생의 특이 영역인 뇌줄기 부위에는 의미 있는 부피변화가 관찰되지 않았고 비슷한 조건이 만성 요통환자^{78,79} 또는 환지통(phantom limb pain) 환자의⁸⁰ VBM 연구에서도 관찰되어, 이러한 형태학적인 변화는 편두통의 특이적인 변화가 아니며 다른 종류의 통증을 유발하는 질환에서도 관찰될 수 있는 변화라고 할 수 있다.⁷⁷ 또한 편두통 환자들의 몸감각결질의 두께가 증가되어 있다는 보고도 있다.⁸¹ 비슷한 MRI 분석 방법에도 위에서 열거한 연구들마다 상이한 결과를 보이는 이유는 아마도 편두통이 유전적으로 매우 이질적인 질환이기 때문이라고 생각한다. 그러므로 편두통 환자의 뇌에 구조적인 변화가 있다는 점을 일반화하기 위해서는 유전적으로 동일한 환자군을 선택해야 하며 환자-대조군 사이의 단면연구보다는 일정 기간을 두고 두 번 이상 검사하여 분석하는 추적연구를 해야 한다.

결론

기능적 뇌영상은 편두통의 해부학적 기능과 병태생리를 이해하는 데 매우 중요한 역할을 했다고 할 수 있다. 과거에 편두통은 단순히 혈관의 확장에서 비롯된다는 혈관성 두통의 개념이 지배적이었으나 근래에 PET, SPECT, BOLD MRI, VBM과 같은 새로운 뇌영상 기법을 이용한 연구들의 기여로 편두통에서 혈관성 변화가 두통발작을 유발하는 일차적인 원인으로 작용하지 않는다는 점이 밝혀지게 되었다. PET 연구로 편두통 발작의 생성에 뇌줄기(특히 교뇌와 중간뇌)의 기능 이상이 결정적 역할을 한다는 사실이 밝혀졌고 SPECT와 BOLD MRI 연구로 조짐편두통에서 시각조짐의 발생 가설로 제시되었던 후두엽 겹질의 전기생리적인 변화인 겹질확산성억제가 입증되었다. 또한 VBM 연구로 편두통 환자의 뇌가 두통발작이 반복될수록 구조적인 변화를 동반한다는 가능성도 알려지게 되었다. 이러한 기능적 뇌영상 기법은 과학의 발전과 더불어 계속 진화하고 있으며 이들을 이용한 연구에 힘입어 편두통과 삼차 신경혈관계와의 연관성 및 두통 발생 기전에 대한 폭넓은 이해가 제공되고 획기적인 편두통 예방과 치료방법이 개발되기를 기대한다.

REFERENCES

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.

3. Sanchez del Rio M, Alvarez Linera J. Functional neuro-imaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004;3:645-651.
4. Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. *Headache* 2006;46:1095-1107.
5. Borsook D, Burstein R, Moulton E, Becerra L. Functional imaging of the trigeminal system: applications to migraine pathophysiology. *Headache* 2006;46 Suppl 1:S32-38.
6. May A, Matharu M. New insights into migraine: application of functional and structural imaging. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:306-309.
7. May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache. *J Headache Pain* 2006;7:174-184.
8. Carpenter M. Core Text of Neuroanatomy, 3rd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985.
9. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:115-127.
10. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005;6:105-111.
11. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000;123:1703-1709.
12. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
13. Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993;13:245-248.
14. Lachley KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46:331-339.
15. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
16. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:705.
17. Lauritzen M. Regional cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain: increased reactive hyperperfusion in low-flow states. *Acta Neurol Scand* 1987;75:1-8.
18. Mraovitch S, Calando Y, Goadsby PJ, Seylaz J. Subcortical cerebral blood flow and metabolic changes elicited by cortical spreading depression in rat. *Cephalalgia* 1992;12:137-141; discussion 127.
19. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
20. Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;13:633-641.
21. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-461.
22. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-798.
23. Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J. Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 1988;45:154-159.
24. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998;43:25-31.
25. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, et al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999;19:701-707.
26. Jager HR, Giffin NJ, Goadsby PJ. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in persistent migrainous visual disturbances. *Cephalalgia* 2005;25:323-332.
27. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
28. Afridi S, Kaube H, Goadsby PJ. Occipital activation in glyceryl trinitrate induced migraine with visual aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1158-1160.
29. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-241.
30. Gardner-Medwin AR, van Bruggen N, Williams SR, Ahier RG. Magnetic resonance imaging of propagating waves of spreading depression in the anaesthetised rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:7-11.
31. Hasegawa Y, Latour LL, Formato JE, Sotak CH, Fisher M. Spreading waves of a reduced diffusion coefficient of water in normal and ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:179-187.
32. James MF, Smith MI, Bockhorst KH, Hall LD, Houston GC, Papadakis NG, et al. Cortical spreading depression in the gyrencephalic feline brain studied by magnetic resonance imaging. *J Physiol* 1999;519 Pt 2:415-425.
33. Oberndorfer S, Wober C, Nasel C, Asenbaum S, Lahrmann H, Fueger B, et al. Familial hemiplegic migraine: follow-up findings of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI), perfusion-MRI and [99mTc] HMPAO-SPECT in a patient with prolonged hemiplegic aura. *Cephalalgia* 2004;24:533-539.
34. Chabriat H, Vahedi K, Clark CA, Poupon C, Ducros A, Denier C, et al. Decreased hemispheric water mobility in hemiplegic migraine related to mutation of CACNA1A gene. *Neurology* 2000;54:510-512.
35. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-554.
36. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually

- triggered migraine. *Neurology* 2002;59:72-78.
37. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687-4692.
 38. Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpers JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989;39:538-541.
 39. Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Helpers JA. Brain pH in migraine: an in vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study. *Cephalalgia* 1988;8:273-277.
 40. Welch KM, Barkley GL, Ramadan NM, D'Andrea G. NMR spectroscopic and magnetoencephalographic studies in migraine with aura: support for the spreading depression hypothesis. *Pathol Biol* 1992;40:349-354.
 41. 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.
 42. Lodi R, Iotti S, Cortelli P, Pierangeli G, Cevoli S, Clementi V, et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res Bull* 2001;54:437-441.
 43. Sandor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias SS, Hess K, Boesiger P, et al. MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia* 2005;25:507-518.
 44. Sarchielli P, Tarducci R, Presciutti O, Gobbi G, Pelliccioli GP, Stipa G, et al. Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. *Neuroimage* 2005;24:1025-1031.
 45. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T. Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 1996;47:1093-1095.
 46. Schulz UG, Blamire AM, Corkill RG, Davies P, Styles P, Rothwell PM. Association between cortical metabolite levels and clinical manifestations of migrainous aura: an MR-spectroscopy study. *Brain* 2007;130:3102-3110.
 47. Olesen J, Lauritzen M, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B. Spreading cerebral oligemia in classical- and normal cerebral blood flow in common migraine. *Headache* 1982;22:242-248.
 48. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338:13-17.
 49. Humphrey PP, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia* 1994;14:401-410; discussion 393.
 50. Henkes H, May A, Kuhne D, Berg-Dammer E, Diener HC. Sumatriptan: vasoactive effect on human dural vessels, demonstrated by subselective angiography. *Cephalalgia* 1996;16:224-230.
 51. Limmroth V, May A, Auerbach P, Wosnitza G, Eppe T, Diener HC. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci* 1996;138:60-65.
 52. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-660.
 53. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
 54. May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998;74:61-66.
 55. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357:1016-1017.
 56. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96.
 57. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005;62:1270-1275.
 58. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005;128:932-939.
 59. Goadsby PJ, Gundlach AL. Localization of 3H-dihydroergotamine-binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991;29:91-94.
 60. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987;27:416-420.
 61. Afridi S, Goadsby PJ. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:680-682.
 62. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002;22:107-111.
 63. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2001;106:793-800.
 64. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991;11:69-74.
 65. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, Bibbiani F, Lucetti C, Collavoli P, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994;14:342-345.
 66. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-1368.
 67. 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.

68. 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.
69. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:836-838.
70. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
71. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 2001;14:1238-1243.
72. Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol* 2003;10:53-57.
73. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005; 65:1483-1486.
74. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006;37:1765-1770.
75. Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008;28:1-4.
76. Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48:109-117.
77. Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008;28:598-604.
78. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-10415.
79. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmepfen J, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 2006;125:89-97.
80. Draganski B, Moser T, Lummel N, Ganssbauer S, Bogdahn U, Haas F, et al. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage* 2006;31:951-957.
81. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology* 2007;69:1990-1995.