

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİRİNCİL BAŞAĞRILARINDA
GÖRSEL UYARI İLE
ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN
NÖROVASKÜLER REAKTİVİTE VE
NEFES TUTMA İLE
ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN
VASKÜLER REAKTİVİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİRİNCİL BAŞAĞRILARINDA
GÖRSEL UYARI İLE
ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN
NÖROVASKÜLER REAKTİVİTE VE
NEFES TUTMA İLE
ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN
VASKÜLER REAKTİVİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Nevzat UZUNER

ESKİŞEHİR

2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'in "Birincil baş ağrılarında görsel uyarı ile arka serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile arka serebral arterde oluşan vasküler reaktivitenin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 03/12/2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nevzat Uzuner Nöroloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Oğuz Erdiñç Nöroloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Serhat Özkan Nöroloji Anabilim Dalı	imza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
...../12/2007 Tarih ve/..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin her aşamasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof Dr Nevzat UZUNER'e sonsuz desteği için, her konuda engin bilgi ve deneyimlerini aktararak bizleri yetiştiren değerli hocam Sayın Prof Dr Gazi ÖZDEMİR'e, bilgi ve deneyimlerini her an paylaşan çok değerli hocalarım Sayın Prof Dr Oğuz ERDİNÇ, Prof Dr Demet ÖZBABALIK, Doç Dr Ceyhan KUTLU, Doç Dr Serhat ÖZKAN, Yrd Doç Dr Özcan ÖZDEMİR'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin her aşamasında benimle birlikte çalışan ve her konuda her zaman desteğini gördüğüm teknisyen Çiğdem AKBAŐ'a, tezimi yazmamda bilgi ve desteğini esirgemeyen Uzm Dr Fatma ÜRE'ye, teşekkür ediyorum.

ÖZET

TEKGÖL UZUNER, G. Birincil baş ağrılarında görsel uyarı ile arka serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile arka serebral arterde oluşan vasküler reaktivitenin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2007. Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda nöronal bir çıkış noktasına rağmen migrende intrakranial damarlardaki değişikliklerin de patofizyolojide önemli bir basamak olduğuna inanılmaktadır. Biz, transkranyal Doppler ultrasonografi kullanarak, auralı ve aurasız migrenlilerde, atak ve atak sonrasında görsel uyarı ile posterior serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile posterior serebral arterde oluşan vasküler reaktiviteyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı almış 18, auralı migren tanısı almış 9 hasta ve 26 kontrol kişisi alındı. Tüm hastalara ağrı atağında ve baş ağrısı tamamen geçtikten en az 5 gün sonra toplam iki kez olmak üzere transkranyal Doppler (TCD) ile basit görsel uyarı ve ardından nefes tutma (breath holding) testi yapıldı. Baş ağrılı dönemde aurasız migren hastalarında nörovasküler reaktivite kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur, ancak nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Baş ağrısız dönemde nörovasküler reaktivite aurasız migren hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır, buna karşın nefes tutma indeksleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Baş ağrısı, migren, nefes tutma, ultrasonografi, vazoreaktivite.

ABSTRACT

TEKGÖL UZUNER, G. Assessment of neurovascular reactivity at posterior cerebral arteries to visual stimulation and vascular reactivity by means of breath holding in primary headaches. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Speciality Thesis in Department of Neurology, Eskişehir, 2007. Till now, lots of clinical and experimental studies to understand migraine pathophysiology have been done. According to the results of these studies, it has been believed that the changes of the intracranial vessels have an important role in migraine pathophysiology, although neuronal mechanisms have been disclosed as primary point of interest. We aimed to assess neurovascular reactivity at posterior cerebral arteries to visual stimulus, and vascular reactivity by means of breath holding using transcranial Doppler ultrasonography in patients with migraine with or without aura. The study included 18 patients with migraine without aura, 9 patients with migraine with aura according to HIS criteria, and 26 healthy subjects as control. All patients underwent 2 times examination of visual stimulation and breath holding using transcranial Doppler (TCD) during headache phase and at least 5 days later of headache phase as headache-free period. Neurovascular reactivity were found lower in patients with migraine without aura comparing to controls in headache period, although breath holding index were not significant amongst groups. Neurovascular reactivity were found lower in patients with migraine without aura comparing to controls in headache-free period, while there was no significant difference in terms of breath holding amongst groups.

Key words: Headache, migraine, breath holding, ultrasonography, vasoreactivity.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren Baş Ağrısı	3
2.2. Migrenin Patofizyolojik Mekanizmaları	5
2.2.1. Atak Dönemleri İçin Eşik Modelleri	6
2.2.2. Ataklar Arası Dönem için Eşik Modelleri	11
2.2.3. Atakların Tetiklendiği Modeller	14
2.3. Vasonöronal Coupling ve Vasomotor Reaktivite	18
2.4. Uyarılmış Ve Olaya Bağlı Potansiyeller	19
2.4.1. Olaya Bağlı Potansiyeller	19
2.4.2. Zorunlu Negatif Varyasyon	19
2.4.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel	20
2.4.4. İşitsel Uyarılmış Potansiyel	22
2.5. Doppler Ultrasonografi	23
2.5.1. Fonksiyonel Transkraniyal Doppler Sonografi	23
3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Dışlama kriterleri	30
3.2. TCD İncelemesi	31
3.3. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik özellikler	35
4.2. Atak sırasında görsel uyarı	37

	Sayfa
4.3. Atak dışında görsel uyarı	41
4.4. Atak sırasında nefes tutma verileri	45
4.5. Atak dışında nefes tutma verileri	49
4.6. Auralı migren hastalarında görsel uyarı	53
4.7. Aurasız migren hastalarında görsel uyarı	54
4.8. Auralı migren hastalarında nefes tutma verileri	55
4.9. Aurasız migren hastalarında nefes tutma verileri	56
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

ACA	Anterior serebral arter
BAEP	İşitsel uyarılmış potansiyeller
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CBF	Serebral kan akımı
CBFV	Serebral kan akım hızı
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin gen bağımlı peptid
CNS	Santral sinir sistemi
CNV	Zorunlu negatif varyasyon
CSD	Kortikal yayılan depresyon
EEG	Elektroensefalografi
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
fTCD	Fonksiyonel Transkraniyal Doppler Ultrasonografi
GABA	Gama amino butirik asit
HİAA	Hidroksi indol asetik asit
HT	Hidroksi triptamin
IDAP	Kortikal işitsel uyarılmış potansiyelin yoğunluk bağımlılığı
IHS	International Headache Society
MCA	Orta serebral arter
MFV	Ortalama akım hızı
Mg:	Magnezyum
MRI	Magnetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopi
MS	Multiple sklerozis
NO	Nitrik oksit
PR- VEP	Ters patern stimülasyonlu görsel uyarılmış potansiyeller
PCA	Posterior serebral arter
Pi	Pulsatilite indeksi
PET	Pozitron emisyon tomografi

PG	Prostaglandin
rCBF	Bölgesel kan akım hızı
Ri	Rezistans indeksi
RRMS	Relapsing remitting multiple sklerozis
SD	Spreading depresyon
SFR	Spesifik akım cevapları
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
TCD	Transkranyal Doppler Ultrasonografi
VC	Vazonöronal coupling
VEP	Görsel uyarılmış potansiyeller
Vmax	Maksimum kan akım hızı
Vmean	Ortalama kan akım hızı
Vmin	Minimum kan akım hızı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 3.1: PCA hız sinyalleri P2 segmentinden kaydedilmiştir. Üstteki spectra (gözler kapalı) dinlenme, alttaki ise (gözler açık) uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Göz açıldığında kan akım hızlarında artış olduğu görülmektedir.	31
Şekil 3.2: Her iki PCA'da 10 siklus boyunca eşzamanlı olarak ölçülen kan akım hızları. Her siklus 20 saniyelik dinlenme ve 20 saniyelik uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Gözlerin açılması düzenli olarak kan akım hızlarında artışa neden olmaktadır.	32
Şekil 3.3: On siklus boyunca uygulanan görsel uyarı sırasında PCA'nın P2 parçasından elde edilen ortalama kan akım hızlarını göstermektedir. Görsel uyarının belirgin kan akım hızı artışına yol açtığı görülmektedir (ortalama \pm 2standart hata).	33
Şekil 3.4: PCA kan akım hızları normal nefes alma ve derin nefes alıp-tutma sırasında ölçüldü. Reaktivite, en fazla ve en az ölçülen kan akım hızları arasındaki farkın yüzde değişimi olarak ifade edildi (Reaktivite= $100 * (\max - \min / \min)$).	34
Şekil 4.1: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol tarafta reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşüklük görülmektedir.	38

- Şekil 4.2: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ tarafta reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşüklük görülmektedir. 40
- Şekil 4.3: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol tarafta reaktivitede gruplar arasında benzerlik görülmektedir. 42
- Şekil 4.4: Atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf reaktivite aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. 44
- Şekil 4.5: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında farklılık göstermedi. 46
- Şekil 4.6: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. 48
- Şekil 4.7: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında farklılık göstermedi. 50
- Şekil 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. 52

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 4.1: Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri.	35
Tablo 4.2: Hastalarda baş ağrısının yerleşimi.	35
Tablo 4.3: Hastaların yıllık atak sayıları.	36
Tablo 4.4: Atak sırasında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.	37
Tablo 4.5: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf TCD verileri.	39
Tablo 4.6: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf TCD verileri.	41
Tablo 4.7: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf TCD verileri.	43
Tablo 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.	45
Tablo 4.9: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri.	49
Tablo 4.10: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.	51
Tablo 4.11: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri.	53

Tablo 4.12:	Auralı migren hastalarında sol taraf görsel uyarı TCD verileri.	53
Tablo 4.13:	Auralı migren hastalarında sağ taraf görsel uyarı TCD verileri.	54
Tablo 4.14:	Aurasız migren hastalarında sol taraf görsel uyarı TCD verileri.	54
Tablo 4.15:	Aurasız migren hastalarında sağ taraf görsel uyarı TCD verileri.	55
Tablo 4.16:	Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.	55
Tablo 4.17:	Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri.	56
Tablo 4.18:	Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.	56
Tablo 4.19:	Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri.	56

1. GİRİŞ

Baş ağrısı, ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç ortak bir insan deneyimidir. Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, toplumda sık görülen birincil baş ağrısı tipidir.

Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda nöronal bir çıkış noktasına rağmen migrende intrakranial damarlardaki değişikliklerin de patofizyolojide önemli bir basamak olduğuna inanılmaktadır. Başta trigeminal nukleus ve lokus coeruleus olmak üzere nöral yapılardan gelen efferent impulsların, vasküler yapılar ve korteksin uyarılabilirliğini modifiye ederek migrendeki vasküler fenomenlere yol açtığı düşünülmektedir (1, 2).

Migrende vasküler yapıları inceleyen çalışmalarda genellikle atak sırasında ve interiktal dönemde serebral kan akımı, akım hızları ve akım hızlarının çeşitli stimuluslarla gösterdiği yanıtlar (vazoreaktivite) araştırılmıştır. Vazoreaktivite damarın dilate olabilme potansiyelini gösterdiğinden otonomik regülasyon ile yakından ilişkilidir ve dolayısıyla dokunun gerekli durumlarda serebral kan akımını sabit tutabilme, azaltma veya arttırabilme potansiyelini göstermektedir (3).

Baş ağrılarında vazoreaktiviteyi ölçmek amacıyla SPECT, PET, fMRG gibi değişik teknikler kullanılmıştır. Bu teknikler göreceli olarak yüksek uzaysal rezolüsyona sahip olmalarına karşın düşük zamansal rezolüsyona sahiptirler ve bu yüzden de süreklilik gerektiren hemodinamik değişiklikleri göstermekte yetersizdirler. Ayrıca; kolay ulaşılabilir olmamaları, dışarıdan verilecek maddeye bağımlı olmaları, pahalı olmaları, tekrarlanabilirliklerin düşük olması, uygulama sürelerinin uzun olması ve bu sürede ileri derecede hasta uyumunun gerekliliği gibi olumsuz yönleri bulunmaktadır. Transkranyal

Doppler ultrasonografi (TCD), görsel uyarıya karşı gelişen kan akım değişikliklerini izlenen kan damarındaki kan akım hızı değişikliklerine karşılık olarak gösterebilmektedir. Ayrıca, TCD yöntemi ile anlık cevaplar sürekli olarak ölçülebildiğinden, hemodinamik değişiklikleri göstermekte diğer tekniklere üstünlük sağlamaktadır. Günümüzde TCD, normal ve çeşitli patolojik durumlarda görsel uyarılara karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır. TCD, girişimsel olmayan, güvenilir, kolay tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle son yıllarda bu konuda tercih edilen bir yöntem olmuştur (4).

Biz, transkranyal Doppler ultrasonografi kullanarak, auralı ve aurasız migrenlilerde, atak ve atak sonrasında görsel uyarı ile posterior serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile posterior serebral arterde oluşan vasküler reaktiviteyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Bütün ağırlı durumlar içinde baş ağrısı en sık karşılaşılanıdır. Her üç kişiden birinin hayatının bir döneminde şiddetli baş ağrısı çektiği düşünülmektedir. Baş ağrısının birçok nedeni vardır. Tanı, baş ağrısının özelliklerine ve semptomlara göre konulur. Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (IHS) baş ağrısı bozuklukları tanı ölçütleri (1988) gözden geçirilerek 2004'de yeniden belirlenmiştir (5). Ancak bu tür kriterler, klinik tanıya varmadan çok bilimsel araştırmalarda hasta grupları alınırken tanının standardizasyonu için geliştirilmiştir.

2.1. Migren Baş Ağrısı

Migren; şiddeti, sıklığı, süresi değişken olan ve epizodik baş ağrısı atakları gösteren sıklıkla başın bir tarafına lokalize, pulsatil karakterde, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve yorgunluğun eşlik ettiği bir baş ağrısı tipidir. Migren sık görülen bir hastalık olup, prevalansı kadınlarda %17, erkeklerde ise %6' dır. Puberte öncesi görülme sıklığı kadın ve erkekte eşit iken, puberte sonrası kadınlarda daha sıktır. Kadın, erkek oranı 3/1- 3/2' dir. Menapoz sonrasında ise kadın erkek arasında görülme sıklığı açısından benzerlik görülür. Başlangıç erken yaş periyodundadır ve %25'i ilk dekatta, %90'dan fazlası 40 yaş öncesi, %55'i 20'li yaşlarda başlar. Yıllık migren prevalans hızı % 20-25'dir. Prevalans artışı 40 yaşına kadar sürer ve daha sonra azalır. İnsidans entellektüel ve sosyoekonomik düzeyi iyi olan kişilerde yüksektir. Bu hastalar genellikle obsesif, aşırı kontrollü ve mükemmeliyetçi kişilerdir. Stress, uykusuzluk, menstruel siklus, parlak ışık, gürültü, bazı yiyecekler ve ilaçlar atağı tetiklemektedir (1, 2).

Migren, tıbbi yardım başvurularında artışla ilişkili olduğundan, migren prevalansı birinci basamak sağlık hizmeti koşullarında daha da yüksektir ve 50 yaşın altındaki bütün birinci basamak sağlık hizmeti hastalarının en az üçte birine bu tanı konulmaktadır.

Migren siktir ve kısıtlayıcıdır; migrenlilerin %25'i haftada en az ortalama bir atak geçirdiğini, bir migrenli ise ayda bir ya da iki atak geçirdiğini bildirmektedir. Bir migren atağı sırasında, hastaların %50'sinde ağır işlevsel bozukluk görülür ve/veya tam yatak istirahati gerekir. Genel olarak, migrenin bir hastanın sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve yol açtığı bozukluk önemli düzeydedir ve anjina, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer kronik hastalarinkine eşdeğerdedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) migreni, dünyanın en kısıtlayıcı 20 tıbbi hastalığı içinde saymaktadır (6).

Migren atakları birbirine benzer, geçici nörolojik semptomlar ve/veya baş ağrısından oluşur. Geçici fokal nörolojik semptomlar çok sıklıkla duyusaldır. Genellikle visual ve bazen somatosensoryeldir. Genel popülasyonda aurasız migren, auralı migrenden daha sık görülmesine rağmen klinik izlemler sonucu auralı migrene transforme olabileceği veya her iki migren tipinin aynı kişide görülebileceği gösterilebilmiştir (1, 2).

Migren, serebral disfonksiyona bağlı olarak farklı dönemler içerir. Wolff migreni ağrı öncesi, ağrı ve ağrı sonrası dönemlere ayırmıştır. Blau ise bu yaklaşımı biraz daha geliştirerek prodrom (öncü fenomenler), aura, ağrı, ağrının sonlanması ve postdrom (düzleme fazı) olmak üzere 5 döneme ayırarak incelemiştir (7). Bu dönemlerin her birinin kendine özgü bazı semptomları olmakla birlikte aura dışında birbirlerinden zamansal ayırımları net değildir. Bir dönemden diğerine geçiş süreklilik gösterir. Ancak her migrenlide bu dönemlerin hepsiyle karşılaşılmaz veya klinik olarak belirgin değildir. Bununla birlikte migren bir bütün olarak değerlendirildiğinde ve her bir dönemin bilinen veya olası fizyopatolojik mekanizmalarıyla incelendiğinde migrenin, sistemik özellikler taşıyan nörovasküler kökenli bir hastalık olduğu öne sürülebilir.

Auralı migren, aurasız migren veya baş ağrısız aura aynı kişilerde farklı zamanlarda görülebilmektedir. Bu anlamda auralı ve aurasız migrenin patofizyolojisinde benzer veya farklı mekanizmalar olabileceği görüşleri

bulunmaktadır. Migren mekanizmasının anlaşılması için yapılan çalışmalar günümüzde daha hızlı artmış olup son 20 yıldır migrenin patofizyoloji, farmakoloji, epidemiyoloji ve genetiği hakkında oldukça ilerleme sağlanmıştır. Son patofizyolojik çalışmalar geniş intra ve ekstrakranial arterlerde vazodilatasyonun her iki tip migren atağında gelişirken, bölgesel serebral kan akım değişikliklerinin sadece auralı migrende olduğunu göstermiştir (1, 2, 6, 7).

2.2. Migrenin Patofizyolojik Mekanizmaları

Migren patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda farklı dönemlere ait tek bir mekanizma olmadığı; vasküler, nörojenik ve trigeminovasküler sistemlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle de migren baş ağrısının nörovasküler bir hastalık olduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Migrenin farklı dönemleri için öne sürülen mekanizmalar şunlardır:

2.2.1. Atak Dönemi İçin Eşik Modelleri

Aura Modelleri

Serebral Vazospazm (geçici serebrovasküler oklüzyon)

Yayılan Depresyon

Baş Ağrısı Modelleri

Trigeminovasküler Model

Sagittal Sinüs / Beyin Sapı Modeli

2.2.2. Ataklar Arası Dönem İçin Eşik Modelleri

Beyin / oksipital korteks hipereksitabilitesi

Serebral hipereksitabiliteye ilişkin modeller

Mitokondriyal Defekt

Kanalopati

2.2.3. Atakların Tetiklendiği Modeller

2.2.1. Atak Dönemleri İçin Eşik Modelleri

Aura Modelleri

Serebral Vazospazm: Wolff' un teorisine göre migren santral sinir sisteminin (CNS) vasküler yapısındaki primer defekte bağlı olup auranın nörolojik özellikleri vazospazma bağlı iskemi sonucu oluşmaktadır. Ağrı ise beyin asidozu sonucu gelişen serebral vazodilatasyona bağlıdır. Kan damarları beyinde ağrıya sensitif en önemli yapılardır. Migren tedavisinde kullanılan ergotaminlerin etkilerini vazokonstrüksiyon yaparak gösterdikleri bilinmektedir. Vazodilatasyonun (örn; %10 CO₂ ve % 90 O₂) vazospazm altındaki beyin bölgelerinde kan artışı sağlayarak aurayı azaltıp baş ağrısını başlattığı düşünülmektedir. Serotonin antagonistlerinin migreni önleyici etkilerinden dolayı da aura ve vazospazm ataklarının tetiklenmesinde serotonin salınımının yol açtığı düşünülmektedir. Serebral kan akımı ölçümlerine dayanan çalışmalarla da auranın primer iskemik temelde geliştiği gösterilmiştir. Migren atağı aurasında intrakranial arterlerde vazokonstrüksiyon ve tipik zonklayıcı baş ağrısı döneminde ekstrakranial arterlerde vazodilatasyon görülmektedir. Bu teori, migren aurasında amilnitrit gibi vazodilatatörlerin ve akut migren ağrısı atağında vazokonstrüktör etkili ergot alkaloidlerinin etkilerinin gözlenmesi ile desteklenmiştir. Migren aurası esnasında internal karotid sisteminde damar lümeni daralmakta ve atak sırasında ekstrakranial kan dolaşımı artmakta ve kan akımı skalp damarlarına yönelmektedir (7-9).

Günümüzde auranın iskemiden değil, nöronlardaki işlev bozukluğundan kaynaklandığına inanılmaktadır; iskemi ya enderdir ya da hiç yoktur. Baş ağrısı sıklıkla korteksteki kan akışı azaldığında başlar; bu nedenle baş ağrısının nedeni basit refleks vasodilatasyon değildir (6).

Yayılan Depresyon: Migrendeki fortifikasyon spektrumu, kortekste 2-3 mm/dk hızla hareket eden bir olaya karşılık gelir. Kemirgenlerin serebral kortekslerinde zararlı uyarılara bağlı olarak, elektriksel aktivitede yayılan azalma saptanmıştır ve yayılma hızı 2-3 mm/dk olarak belirlenmiştir (kortikal yayılan depresyon= CSD). CSD' nun temel özelliği kortikal kararlı durum potansiyelindeki kaymalar, potasyum, nitrik oksit ve glutamat düzeylerindeki geçici artışlar ve kortikal kan akımındaki geçici artışların ardından gözlenen kalıcı azalmalardır (6).

Aura başlangıçta hiperemik bir fazla ilişkili iken, bunu kortikal kan akışında korteks boyunca hareket eden azalma izler (yayılan oligemi). Olesen ve Lauritzen (10) posterior kortikal kan akışında %17- 35' lik azalma olduğunu ve bu azalmanın anterior doğrultuda 2-3 mm/dk'lık bir hızda hareket ettiğini bulmuşlardır. Bu azalma beynin farklı damarları tarafından beslenen bölgelerini geçerek ilerlediğinden, segmental vasokonstriksiyona bağlı değildir. Kortikal kan akışında azalma 30 dakika ile 6 saat arasında devam etmiş ve ardından akış yavaş yavaş başlangıç düzeyine dönmüş ya da artmıştır. Yayılan oligeminin ilerleme hızının migren skotomunun ve kortekste yayılan depresyonun ilerleme hızlarıyla benzer olması, bu bozuklukların ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Kortekste yayılan depresyonun auraya yol açtığı varsayımını destekleyen başka çalışmalar da vardır. Görsel auralar sırasında karşı taraftaki oksipital kortekste kortikal kan akışı %15-53 azalmış, serebral kan hacmi %6-33 düşmüş ve ortalama geçiş süresi %10-54 uzamıştır. Perfüzyon defekti anterior doğrultuda hareket etmiştir. Diffüzyon anormalliklerinin olmaması, aura sırasında iskemi gelişmediğini düşündürmektedir (11).

Kan oksijenasyon düzeyine bağımlı (blood oxygenation level-dependent: BOLD) fonksiyonel MRI tekniği, venöz kandaki deoksihemoglobinin görece konsantrasyonunu yansıtır. Migrenli hastalarda baş ağrısını başlatmak için görsel uyarı kullanılmıştır. Oksipital korteksin

bitişik bölgelerinde 3-6 mm/dk hızda ilerleyen BOLD sinyal dalgaları önce yüksek (aşırı oksijenli kan) ve ardından da düşük (muhtemelen nöronlardaki metabolizma-akış eşlenikliğini yansıtır) bulunmuştur. Görme korteksinin yanıtını test etmek için görsel uyarı kullanıldığında, BOLD sinyali ve görsel auranın ilerlemesinden sonra azalmıştır (12).

Bu sonuçlar ile CSD ve migrendeki CBF değişikliklerinin benzer ve CSD' nun migren aurasının mekanizması olduğu düşünülmektedir. Migren atağının başlangıcında CSD oksipital kutuptan başlar ve sinir hücrelerini depolarize ederek öne yayılırken; depolarizasyon, migren aurası sırasındaki skintilasyonlardan, CSD sonrası sinir hücrelerinin aktivitesindeki azalma ise skotomlardan sorumludur (5, 10-12).

Baş Ağrısı Modelleri

Trigeminovasküler Model: Son on yıldır yapılan migren araştırmaları migren sürecinin anlamlı bir mediatörü olarak beyin sapı içindeki trigeminal sinir ve onun bağlantılarına odaklanmıştır. Trigeminal sinirin 2 tane majör bileşeni vardır. Sinirin periferik kısmı trigeminal nukleus caudalis'te oluşan ilk sinapsın olduğu beyin sapı içindeki alanlardan sinyal gönderilmesini sağlar. Santral trigeminal sinir ise trigeminal nukleus caudalis ile talamus ve talamusla korteks arasında bağlantı sağlayan sinirlerden oluşur. Deneysel çalışmalar meningeal kan damarları seviyesinde trigeminal sinirlerin disfonksiyonunu kanıtlamıştır. Bu kan damarları intrakraniyaldir fakat ekstrakraniyal damarlar trigeminal sinirin periferik dalları tarafından innerve olur (1, 2).

Baş ağrısının ikna edici ilk hayvan modeli Moskowitz tarafından rodentlerde geliştirilmiştir. Bu örnekte, trigeminal ganglionun elektriksel stimülasyonu ile CBF veya duramaterdeki plazma ekstrasvazasyonu ölçümleri yapılmıştır. Ekstrakraniyal arterler, meningeal dokular, dural arterler ve dural sinüsleri destekleyen trigeminal sinirin sensoriyal aksonlarından

lokal peptid salınımı ile sonuçlanmış ve ağrıya sensitif durum (steril perivasküler nörojenik inflamasyon) ve lokal vasodilatasyon oluşturulmuştur. Dilate kan damarları sinir sonlanmalarını stimüle ederek CGRP, Substance P ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınmasına neden olur. Vasoaktif polipeptidler kan damarlarındaki dilatasyonu daha çok artırır ve plazma ekstrasvazasyonunu ve perivasküler bölgede mast hücre değişikliğini de içeren hızlı başlangıçlı inflamatuvar reaksiyona neden olur. Meninkslerdeki bu steril inflamasyon ağrıya duyarlı dokularda duyarlılığı daha da arttırarak uzamış baş ağrısında hiperaljezik cevap oluşturur. Ağrının taşınmasında ilk yol trigeminal sinirdir. İkinci alıcı nöron ise beyin sapındadır. Beyin sapı ve üst spinal korddaki nöronlar trigeminovasküler sistemdeki myelinsiz C liflerinin aktivasyonu ile stimüle olur ve ağrı yayılır. Trigeminal sistemde gelişen aktivasyon ve sensitizasyon üçüncü yolak olarak talamus ve kortekse iletilir (1, 2, 13). Ayrıca Moskowitz (14,15) tarafından perivasküler trigeminal sinir lifleri ile ilişkili presinaptik reseptörlerin trigeminovasküler aktivite ile inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde inhibe olan otoreseptörlerden biri tip 1 serotonin reseptörleridir. Dihidroergotamin ve sumatriptan gibi serotonin reseptör agonistleri, aktive olmuş trigeminovasküler afferent liflerden nöropeptid salınımını inhibe ederek perivasküler inflamatuvar cevabı bloke ederler. Bu modeli destekleyen, migren atağında juguler venöz kanda CGRP salınımı ve bu salınımın sumatriptan ile bloke edilmesi olmuştur. Sumatriptan, ağrıya duyarlı vasküler ve meningeal yapıları destekleyen periferik trigeminal sinir terminallerinde lokalize 5-HT₁ reseptörlerinin D subtipinin selektif agonistidir. Intrakranial damarlarda lokalize 5-HT₁ reseptör subtiplerine de aynı derecede afinite ve selektivitesi vardır ve özellikle geniş arterlerde vasokonstriksiyon yapar. Sumatriptan modelinde, presinaptik etki , trigeminal nöron transmisyonunun ve trigeminal stimülasyon sonrası nöropeptidlerle oluşan inflamatuvar cevabın blokajıdır. Sumatriptanın direk vasokonstriksiyon etkisi diğer bir mekanizmasıdır. Nöronal depresyon pial damarlar etrafındaki trigeminovasküler sistemi aktive ederek baş ağrısının oluşumuna neden olur. Kortikal, talamik ve hipotalamik inen yollar, beyin sapındaki dorsal rafe

nükleusu ve lokus seruleus'un serotonerjik ve adrenerjik santral uzantılarının arter ve arteriovenöz anastomozlarda dilatasyon oluşturmalarına neden olurlar. Dilatasyon ve nöronal depresyon, trigeminovasküler sistemi etkileyerek vasoaktif nöropeptidlerin ortaya çıkmasına neden olmakta ve nörojenik inflamasyon ile ağrı oluşmaktadır.

Moskowitz (15), servikal spinal kordun dorsal hornunda trigeminal nükleus kaudalisin nöronlarında C-fos gen ekspresyonunu incelemiştir. C-fos, protein kinaz aktivasyonu ve serbest kalsiyum düzeyinin nükleusta gen ekspresyonu ve mRNA transkripsiyonuna yol açarak oluşturduğu genlerden biridir. Normal şartlarda olmayıp hipoksi, hipoglisemi ve çeşitli stressör etkili durumlarda oluşarak koruyucu proteinler sentezlediği gösterilmiştir. Meninkslere uygulanan ağrılı stimulus sonrası trigeminovasküler yolaktaki nöronlarda artmış C-fos ekspresyonunu bulmuştur. Aynı zamanda da tekrarlayan SD sonrası trigeminal nükleus kaudalisin lamina I ve II bölgelerinde C-fos ekspresyonunu göstermiştir. Bu sonuç ile SD'un beyinden orijin alan bir olay olmakla beraber trigeminovasküler sistemi de içine aldığı göstermiştir. Özetle, trigeminovasküler sistemin talamus ve kortekste aktivasyon ve sensitizasyonu fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı ve kusma, kutanöz allodini, fiziksel aktivite ve hareketle ağrının şiddetlenmesi gibi migrenin majör semptomlarına yol açarken; migren atağı sırasında konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlarda bozulma beyin sapı merkezlerinin (lokus seruleus gibi) bozukluğundan kaynaklanır.

Sagittal Sinüs ve Beyinsapı Modeli: Goadsby tarafından kedilerin daha spesifik olarak sagittal sinüslerinin stimülasyonu ile geliştirilen bu modelde, stimülasyon sırasında kranial dolaşımda CGRP artışı izlenmiştir. Beyin sapı nükleuslarının fonksiyonlarını açıklamak için çeşitli gözlemler yapılmıştır. Birincisi, migren ağrısında etkili olan 5-HT_{1D} agonisti olan dihidroergotaminin kan beyin bariyerini geçerek beyin sapındaki nükleuslara özellikle de dorsal rafe nükleusuna bağlandığının gösterilmesidir. İkincisi, Deiner'in yaptığı insan CBF-PET çalışmasının migren atağında lokus

seruleus ve rafe bölgesindeki santral nükleusların aktive olduğunun gösterilmesi olmuştur (1, 2).

2.2.2. Ataklar Arası Dönem İçin Eşik Modeller

Beyin Hipereksitabilitesi: Nörofizyolojik olarak, CBF ve beyin metabolik ölçümleri migren atakları arasında nöronal ve nörovasküler instabiliteyi göstermiştir. Fizyolojik şifti açıklamayı sağlayan son bir model, özellikle oksipitalde olmak üzere serebral korteksteki nöronlarda gelişen geçiçi veya kalıcı artmış nöronal eksitabiliteyi öne sürmüştür. Elektrofizyolojik kanıtlar, ataklar arasında EEG'de fotik sürüş cevaplarının genişlediğini uyarılmış cevapların arttığını ve zorunlu negatif varyansların amplitüdlerinin yükseldiğini desteklemiştir.

133 Xenon inhalasyonu kullanılarak yapılan CBF ölçümleri özellikle posterior kortikal bölgelerde olmak üzere, bölgesel kan akımında asimetri olduğunu göstermiştir. Friberg ve ark. (9)'ları bölgesel CBF'de geniş ve hızlı değişimleri ölçmüşler ve bunun serebrovasküler kontroldeki instabiliteye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Serebral kan akımının %5 CO₂ ve % 100 O₂ inhalasyonundan sonra artış göstermesi CBF' nin regülasyon bozukluğunu doğrulamıştır. Transkraniyal Doppler kullanarak yapılan çalışmalarda CO₂ inhalasyonundan sonra anormal yükseklikte kan akım hızı cevapları ve yüksek temel hızlar gibi fizyolojik aktivasyonun gösterilmesi bu teoriyi desteklemiştir. Buna bağlı olarak otonomik serebrovasküler kontrol instabilitesinin muhtemel kortikal nöronal instabiliteye sekonder olabileceği açıklanmıştır (1,2).

Migren atakları arasında beyin metabolizmasını değerlendirmeye yönelik çok az sayıda çalışma olmasına rağmen bulgular nöronal eksitabilite ile açıklanabilmektedir. Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile beyin enerji metabolizması ölçümleri ataklar arasında değişkenlik göstermiştir (16). Son çalışmalar özellikle de auralı migren hastalarında görsel korteksin

fonksiyonel hipereksitabilitesini vurgulamıştır. Palmer ve ark. (17)'lerinin yeni araştırma teknikleri ile yaptığı iki çalışmadan ilkinde görsel maske ile metakontrast test uygulanmış ve auralı migren hastalarında kortikal inhibitör proçeste defisit olduğunu göstermiştir. İkinci çalışmada ise migren proflaksisi olarak kullanılan sodyum valproat uygulamasında sonra auralı migren hastalarının metakontrast test sonuçlarının normale dönüşü belirlenmiştir. Sodyum valproat kan-beyin bariyerini geçebilen GABA-A agonist olup, visual kortekste GABA'erjik etki ile primer inhibitör mekanizma gibi etki etmektedir. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde en azından auralı migren hastalarında intrakortikal inhibitör yolda defisite bağlı kortikal hipereksitabilite olduğu gösterilmiştir.

Migren hastalarındaki görsel bozukluğun görsel yolaktaki magno veya parvosellüler bölgede olup olmadığını göstermek için Benedek ve ark. (18)'lerinin yaptığı bir çalışmada 15 aurasız migren hastasında ve kontrol grubunda fotik ve skotopik koşullar altında statik ve dinamik uzaysal kontrast duyarlılığı ölçülmüş ve migren hastalarında düşük uzaysal sıklıkta kontrast duyarlılığı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu da magnosellüler yolda fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir.

Serebral Hipereksitabiliteye İlişkin Defektler

Mitokondriyal defekt: Mitokondriyal ensefalopati (mitokondriyal myopati, ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri sendrom (MELAS)) olan kişilerde migren benzeri ataklar gösterilmesi üzerine mitokondriyal metabolizma defektine bağlı hücrel enerji metabolizma bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür (1, 2). Fosfor 31 (31 P) MRS kullanılarak yapılan çalışmalar kas ve plateletlerde mitokondriyal anormalliğe kanıt sağlamıştır ve auralı migrenlilerde daha az olarak ta aurasız migrende serebral korteksin enerji metabolizmasında bozukluğu göstermiştir (16, 19). Welch ve ark. (20)'ları, 31 P MRS spektroskopisini kullanarak, migrenlilerin beyin parankiminde organik fosfatların inorganik fosfatlara göre rölatif

azalma gösterdiğini ilk kez bildirmişlerdir. Son MR spektroskopisi çalışmaları ile desteklenen bu bilgi oksipital kortekste interiktal mitokondriyal enerji rezervinin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Mitokondriyal metabolik defekt primer veya sekonder olabilir. Mitokondriyal primer bozukluk magnezyuma duyarlı Na/K ATP 'az, (sodyum pompasının aktif kontrolünü sağlar) bu primer mekanizmanın bozukluğu ile hücresel iyonik denge bozulur ve magnezyuma duyarlı ATP bağlı Ca pompasının fonksiyonu aksar. Hücreye Ca, Na ve daha az da K ve fosfor girişi ile hücre membranı depolarize olur. Böylece nöronların depolarizasyonla tetiklenmesi ile yayılan depresyon ve migren aurası başlayabilir (21).

Auralı ve aurasız migrende serum, eritrosit ve tükrükteki Mg düzeyi kontrollere göre % 20-30 düşük bulunmuştur. Bu bulgu ile BOS Mg düzeylerinin de migrende düşük olup olmadığı araştırılmış ve migren atakları sırasında beyindeki Mg düzeyinin %20 azaldığı gösterilmiştir. Sistemik Mg konsantrasyonlarındaki değişiklikler, BOS ve beyin sapı arasındaki kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeriyle oldukça iyi tamponlanır. Plazmadan BOS'a Mg hareketi aktif transport sistemiyle sınıra yakın olarak sürdürülür. Plazma magnezyum düzeylerinin normalin altında uzun süre kalmasıyla taşıyıcı etki bozulur ve beyin magnezyum düzeyi düşer. Magnezyum, enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve membran stabilitesinin sürdürülmesi için sellüler ve subsellüler bölgelere bağlanarak etki eder. Böylece Mg azlığında 1) Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozulur, 2) Nöronal polarizasyon instabilitesi olur. Bu iki özellikte migrende karakteristiktir. Mg eksikliği sonucu gelişen nöronal hipereksitabilite veya mitokondriyal metabolizma defekti veya her ikisi yayılan depresyonun spontan başlaması için beyinde predispozisyon yaratır veya migrenin aktivasyonunda tetikleyici faktörler olarak rol oynarlar (18, 19).

Kanalopatiler: Migrenlilerde migren atakları için daha düşük eşik seviyesi vardır ve bu genetik nedene bağlı olabilir. Genetik epidemiyoloji çalışmaları, auralı migrenlilerin birinci dereceli akrabalarında 4 kat, aurasız

migren hastalarında ise 1.9 kat daha fazla migrene rastlamışlardır. Genetik açıdan en iyi tanımlanan ise familyal hemiplejik migrende (FHM) kromozom 19p13 geninde mutasyonun gösterilmesidir. Bu gen bölgesinin, P/Q Ca kanal defekti, nöronlardan özellikle serotonin olmak üzere nörotransmitter salınımında bozukluğa neden olur. İntrasellüler Ca artışı, kalsiyuma bağlı potasyum kanallarını aktive ederek sonraki hiperpolarizasyonu artırır. Serotonerjik raphe nöronlarının ateşlenmesi (5-HT salınımı) azalır. Sonuçta kortikal preaktivasyon düzeyi düşer ve yoğunluğa bağlı uyarılmış kortikal (işitsel) potansiyelerde artışa neden olur. Tersine kalsiyum kanal mutasyonu sonucu kalsiyum azalması potasyum kanallarının inaktivasyonuna neden olarak sonraki hiperpolarizasyonu azaltır, sonuçta kortikal serotonin salınımındaki artışa ve görsel uyarılmış potansiyelin habituasyon kaybına yol açar (22). Beyin ve enerji metabolizması değişir. Bu iki olay sonucunda "santral nöronal hipereksitabilite" oluşur ki bu migrendeki temel anormalliktir (17, 23). Ayrıca FHM' de ikinci bir lokus olarak kromozom 1q21- q 23 gösterilmiştir. Kanalopatilerde en sık karakteristik özellikler epizodik oluş, atak sıklığının değişkenliği, spontan remisyonların izlenmesi, atak sürelerinin farklılık göstermesi, yaşamın erken dekatlarında başlayıp geç dekatlarda iyileşmenin izlenmesi ve egzersiz, yiyecek, stres ve hormonlar gibi tetikleyici faktörlerin olmasıdır. Bu genel özelliklerin hepsi migrende de görülebilmekte olup bu anlamda da migreni bir çeşit kanalopati olarak düşünülebilir (1, 2).

2.2.3. Atakların Tetiklendiği Modeller

Bu modelde daha önce ağrı modellerinde açıklanan trigeminal aktivasyon, beyin sapı ve visual korteks aktivasyonu yanında özellikle intrensek biyojenik nörotransmitter sistemin aktivasyonu ve stres, diyet vb. tetikleyici faktörler üzerinde durulmuştur. Stresin, Leao' nun hayvan modellerinde gösterdiği yayılan depresyona benzer kortikal yayılan depresyona yol açtığı ve böylece de trigeminovasküler sistemin uyarılara sekonder olarak tekrarlanan aktivasyonu sonucu migrenin tetiklendiği ileri sürülmüştür (1, 2).

Migren ve diğer vasküler baş ağrılarında pial kan damarlarının perfüzyon artışına bağlı olarak bölgesel serebral kan akımı artar (24, 25). Vasküler baş ağrısı ve kan akımı artışına yol açan afferent aktivasyona meninkslerde bulunan önemli 3 kimyasal mediyatörün yol açtığı düşünülmektedir. Birincisi, migren atakları sırasında başın venöz akımında yüksek düzeylerde bulunan nöropeptid CGRP'dir. İkincisi, NO ve üçüncüsü de prostaglandinlerdir. Ratlarda in vitro trigeminal gangliyonun elektriksel stimülasyonu ile duramaterde CGRP salınımı olmuş ve bu da inflamatuvar mediyatörlerin salınımını provoke etmiştir (26-28). Prostaglandin sentez inhibitörleri (nonsteroid antiinflamatuvar gibi) ile migren baş ağrılarının çok etkili tedavisi gösterilmiştir (29). NO, sadece arterial kan damarlarında direkt vasodilatör etki göstermez, bunun yanı sıra indirekt olarak perivasküler afferentlerden CGRP salınımı da uyarır.

Yayılan depresyon sırasında NO salınımı önemli bir tetikleyici olmaktadır. NO endotel hücreler, nöronlar, makrofajlar ve plateletlerden salınabilmektedir. İnsan plateletlerinde platelet agregasyonu ile ilişkili bulunan L-arginin / NO yolu migren ve diğer vasküler baş ağrılarının patogeneziinde rol oynamaktadır. Bazı araştırmacılar migrende serebral kan akımı (CBF) değişiklikleri ve migren ataklarında vasodilatasyon gibi biyolojik süreçlerde NO'nun modülatör rol oynadığını göstermiştir (30, 31). NO'nun son ürünleri nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) olup Shimomura ve ark. (22)'leri migren hastalarında atak ve ataklar arası periyoda NO'nun bu son ürünlerini ve siklik guanozin 3',5'- monofosfat (cGMP) düzeylerini ölçmüşler ve auralı yada aurasız migrenlilerde kontrollere göre platelet nitrit ve total nitrat / nitrit ve cGMP seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. Oral propranolol ile tedavi sonrası baş ağrısız periyoda ise bu mediyatörlerde önemli derecede azalma olmuştur. Bu da NO'nun migren atakları sırasında üretildiğini desteklemiştir.

Read ve ark. (33)'ları anestezi altındaki kedilerde kortikal yayılan depresyon sırasında NO salınımı olduğu ve bunun SB-220453 adlı antimigren ajanla önlendiğini göstermiştir. SB-220453, santral sinir sistemine bağlanabilmekte ve nöbet eşiğinin artmasına ve trigeminal sinir stimülasyonu ile oluşan nörojenik plazma protein ekstrasvazasyonunun inhibe olmasına yol açmaktadır. Böylece nöronal hipereksitabilite ve/veya inflamasyonda potansiyel etki göstermektedir. Aynı zamanda kortikal NO salınımını da inhibe etmektedir.

Nitrogliserin güçlü bir vasodilatör ajan olup anjina pektoris tedavisinde NO salınımı ile etkili olmaktadır. Ancak migrensiz hastalarda sistemik uygulamayla migren benzeri baş ağrısı ataklarına yol açtığı görülmüştür. Tassorelli ve ark. (32)'ları ratlara sistemik uygulamayla subkortikal bölgelerde özellikle de beyin sapında monoaminerjik nükleuslarda nöronal aktivasyona yol açtığını gözlemlemiştir. Çalışmada sistemik nitrogliserin uygulamasından 1, 2 ve 4. saatte mezensefalon, pons, medulla ve hipotalamustaki serotonin düzeyleri azalmıştır. Başlangıçtaki NA artışı ilacın hızlı otonomik etkisi ile kardiyovasküler etkisini yansıtırken geç etkisi santral bölgelerdeki NO ve 5 HT salınımı ile nosiseptiv modülatuvar etkisini göstermiştir. Böylece nitrogliserinin sistemik uygulaması rat beyinlerindeki özel bölgelerde fos proteininin (nöronal aktivasyonun non spesifik belirteçtir) yoğun ekspresyonu ile sonuçlanmıştır. Nükleus trigeminalis kaudalisin sensoriyal nosiseptif uyarımı veya lokus seruleus ve hipotalamusun paraventriküler nükleuslarının otonomik cevapları veya her ikisi 4. saatte maksimum olmuştur.

Aurasız migren hastalarının semptomsuz döneminde NO 'in önemli bir kaynağı olan monositlerin aktivasyonunda artış olduğu ve periferik monositlerden önemli oranda NO salınımı olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca ilginç olarak prostaglandin E2 salınımı da aurasız migren hastalarında kontrollere göre önemli oranda daha yüksek bulunmuştur (25, 34). Bu nedenle de monositlerde nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz yolunun

birbiri ile bağlantılı olduğu ve aurasız migren hastalarının semptomsuz periyodunda NO ve PGE2 aşırı üretimine yol açarak nörovasküler modifikasyonla migren ataklarına yol açtığı gösterilmiştir.

Strecker ve ark. (28)'ları ratların duramaterine lokal NO uygulamasından sonra, doza bağlı meningeal kan akımı artışını laser Doppler flowmetre ile kayıtlamış ve CGRP artışını göstermişlerdir. CGRP ise vasodilatör etki ile serebral kan akımını artırmıştır.

Gliseril trinitrat, egzojen NO ve histamin kaynağıdır ve endotelyumda NO formasyonunda bulunur. Migren ataklarını aktive ettiği NO sentetaz inhibitörü olan L-N metilarginin hidrokloridin ise spontan migren ataklarını önlediği gösterilmiştir (2). Metiserjid ve flunarizin gibi ilaçların da profilaktik etkilerinin yine NO'in tetiklendiği reaksiyonlar üzerinden olduğu bilinmektedir.

Ayrıca bir çok biyokimyasal çalışmada migren atakları sırasında serotonin (5-hidroksi triptamin; 5-HT) metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HİAA) idrarla atılımının arttığı, plazmada önemli derecede daha yüksek 5-HT (yaklaşık 2 kat) ve daha düşük 5-HİAA düzeyleri gösterilmiştir. Ataklar arasında ise kontrollere göre plazmada önemli derecede daha düşük 5-HT ve daha yüksek 5-HİAA düzeyleri bulunmuştur (1, 2, 35). Kandaki serotoninin çoğu plateletlerde depolanır ve hücre içinde farmakolojik olarak inaktif durumdadır. Plazma 5-HT, plateletsiz plazmada bulunurken serum 5-HT ise kanın koagülasyonu sırasında plateletlerin aktivasyon ve agregasyonu ile salınır. Migren atakları sırasında plazma 5-HT yükselişi, plateletlerden 5-HT salınımından daha çok ataklar sırasında 5-HT'nin sistemik dönüşümünün (turnover) artmasına bağlıdır. Atak sırasında 5-HT turnoverı azalır ve plazma 5-HT düzeyi geçici olarak normalize olur. Migren atakları sırasında 5-HT metabolizmasını içeren enzimlerin aktiviteleri azalır ve enzimatik degradasyondaki geçici azalmaya bağlı turnover azalır (1, 2, 35).

Evers ve ark. (36)'ları 14 düzenli migren atağı olan hastalarda migren intervalleri ve ataklarda repetitif VEP çalışmalarında P3 latans analizi ile kognitif habituasyonu değerlendirirken aynı dönemlerde de platelet ve serbest serotonin plazma düzeylerini ölçmüşlerdir. Migren intervallerinde habituasyon kaybı sürekli artmış ve migren atağında aniden normale dönmüştür. Platelet serotonin içeriği migren ataklarında önemli derecede azalmış ve intervallerin ortasında maksimum olmuştur. P3 latansında ataklardaki önemli artışa platelet 5HT içeriği zıt olarak korele olmuştur. Serbest plazma serotonin düzeyi ile önemli bir korelasyon gösterilmemiştir.

2.3. Vasonöronal Coupling ve Vasomotor Reaktivite

Nöronların fonksiyonu için gerekli metabolik gereksinim bölgesel serebral kan akım artışı ile sağlanabilir. Buna "vasonöronal coupling" (VC) denir. Bugüne kadar bu ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu SPECT, PET ve fMRI ile yapılmıştır. Serebral kan akım hızlarının anlık değişimlerine ait bilgileri kolayca verebilme özelliğine sahip, girişimsel olmayan bir tanı aracı olan transkraniyal Doppler' in (TCD) yaygın olarak nöroloji pratiğine girmesi ile birlikte bazı nörolojik hastalıklardaki VC çalışmaları da sunulmaya başlanmıştır.

VC, iki ayrı cevabın entegrasyonuna dayanır; 1) Nöronun uyarılması, 2) Aktivasyon için gerekli olan kan akım hızının artışı. Kan akım hızının artışı vasküler, hemodinamik ve serebrovasküler otoregülasyon ile çok yakından ilişkilidir. Vazoaktif bir ajan olan asetazolamid veya hiperkapni, serebrovasküler yatakta vasodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otoregülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. Vasoreaktivite bir damarın internal ya da eksternal bir stimulusa direkt ya da indirekt yanıt olarak gösterdiği çap değişiklikleridir. İnternal stimullardan en önemlisi kan PCO₂ seviyesindeki değişikliklerdir ve hiperventilasyon, nefes tutma, CO₂ inhalasyonu veya asetazolamid testi gibi yöntemlerle indüklenebilir. Normalde PCO₂ arttığında serebral arterioller

dilate olur ve buna bağlı olarak büyük serebral arterlerde akım hızları artar. PCO₂ düştüğünde ise bunun tersi geçerlidir. Eksternal stimuluslardan reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise visuel stimuluslardır ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaa cevaben oluşan arterioler vazodilatasyon (vazonronal coupling) posterior serebral arterden gösterilebilir (37-39).

2.4. Uyarılmış Ve Olaya Bağlı Potansiyeller

2.4.1. Olaya Bağlı Potansiyeller: Migren patogenezinine yönelik çalışmaların çoğunda kullanılan zorunlu negatif varyasyon (CNV) ve işitsel olaya bağlı potansiyel P 300 dalgası gibi nörofizyolojik testler oldukça faydalı görünmektedir. Atak dışında aurasız migrende olaya bağlı potansiyel çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda normal P300 latansı ve amplitüdü bulunurken bazılarında latans artışı bulunmuştur. Yine Oddball paradigmatlı işitsel olaya bağlı potansiyel alışması P300 latansında artış ve P300 amplitüdünde azalma göstermiştir. Yine başka bir çalışmada sadece küçük bir hasta alt grubunda hafif kognitif bozulmayla beraber P300 anormalliği gösterilmiştir ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, migrenlilerde ataklar arasında tekrarlayan stimluslar sırasına N2-P3a amplitüdleri habituasyon göstermemiştir (33, 40-43). Auralı migren hastalarında ise ataklar arasında normal P300 latans ve amplitüdü ve anormal P300 sklap dağılımı bulunmuştur. Atakta ise hem aurasız hem de auralı migrende belirgin bir anormalliğe rastlanmamıştır (33).

2.4.2. Zorunlu Negatif Varyasyon (CNV): Serebral olaya bağlı potansiyel olup, uyarıcı ve zorunlu stimuluslar arasında kişilerin reaksiyon zamanını gösterir. Skalptan kaynaklanan yavaş kortikal bir potansiyeldir. Fizyolojik olarak noradrenerjik ve seratonerjik sistem aktivasyonu ile ilişkilidir. Migren patogenezinini araştırmaya yönelik bir çok çalışmada CNV'nin erken komponenti kullanılmış ve aurasız migren atakları arasında ortalama amplitüdde artış ile habitüasyon kaybı gösterilmiştir (33, 43-45). Ancak

benzer değişiklik auralı migrende görülmemiştir. CNV'deki en önemli anormallik, ataklar arasında uyarının tekrarı ile oluşan habituasyon kaybıdır (46). CNV amplitüdünün dinamik değişiklikleri migren ataklarına bağlı görünmektedir. Ataklar sırasında, CNV amplitüdü önemli oranda azalırken atak başlamadan 48 saat önce artma eğilimindedir ve bir çalışmada CNV amplitüdünün migrenin beta blokerlerle tedavisi ile normal değerlere döndüğü gösterilmiştir. Çeşitli nörotransmitterler CNV'nin oluşumunda ve modülasyonunda rol oynar. Erken komponenti noradrenerjik aktiviteye bağlıyken geç komponentinin modülasyonunda dopamin görev alır. Serotonerjik mekanizma ise zorunlu negatif varyasyon sonrası (PINV) etkilidir.

Genel olarak, migrende CNV çalışmalarının sonuçları santral katekolamin sisteminde hiperaktiviteyi, çevresel ışık stimülasyonuna aşırı duyarlılık ve görsel performansın etkilendiğini göstermiştir (18, 47).

2.4.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP): Flaş veya dama tahtası şeklinde örneklerle görsel korteksi uyararak reaksiyon zamanını belirleyen bir testtir. Migren hastalarında görsel korteksin çok fazla etkilendiği bilinmektedir ve bu nedenle çalışmalarda en fazla kullanılan testlerden biridir.

Migren atakları arasında flaş veya ters-patern stimülasyonlarla (PR-VEP) yapılan çalışmalarda VEP amplitüplerinde artış olduğu gösterilmiştir (11, 19, 22, 48-50). Beta blokerlerle tedavi sonrası ise VEP P100 amplitüd artışı normalize olmuştur. Migrenlilerde gelişen görsel fonksiyon anormallikleri, görsel yolaktaki hipereksitabiliteye bağlanmıştır (11). Ancak hipereksitabilitenin sadece migren atakları sırasında olmayıp interiktal dönemde de görülebildiği ve baş ağrısız kişilerle kıyaslandığında migrenlilerin ışığa daha duyarlı olduğu, daha yoğun ilüzyon ve görsel bozukluk gösterdiği bildirilmiştir (51). Elektrofizyolojik çalışmalar hipereksitabilienin kortikal düzeyde olduğunu göstermiştir. Flaş ve checker-board stimülasyon kullanılarak yapılan VEP çalışmalarında artmış amplitüd

tespit edilmiştir (33, 52). Auralı ve aurasız migrendeki eksitabilite artışının uzamış görsel stimülasyonla potansiyalize olduğu (53) ve auralı ve aurasız migrende transkraniyal magnetik stimülasyonla görsel fosfones üretim eşiğinin kontrollerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (54).

Migrenlilerde CNV amplitüd artışıyla habituasyon kaybı açıklanmıştır. Bunun VEP cevaplarında da olup olmadığını göstermek için sağlıklı grupta ve auralı ve aurasız migren hastalarında PR-VEP habituasyonu çalışılmıştır (55). Üç Hz stimülasyon hızında 50 cevaptan ardışık 5 blok cevabı alınmıştır. Sağlıklı grupta N1- P1, P1-N2 amplitüdüleri en iyi N2 bölgesinin altında azalma (habituasyon) göstermesine rağmen migrenlilerde, bu komponentlerde ataklar arasında %30'dan daha fazla geçici bir artış (potansiyalizasyon) göstermiştir (55). Auralı ve aurasız migren hastalarında 15 dakika gibi uzun dönem stimülasyon sırasında habituasyon kaybı bulunmuştur.

Renkli camlar kullanılarak yapılan VEP çalışmalarında, 12 auralı migren ve 10 sağlıklı kişide 5 farklı renkte gözlük kullanılarak 3.1 Hz de sürekli stimülasyon sırasında 50 cevaptaki 5 blok N1-P1 amplitüd ve latansları analiz edilmiştir. Amplitüd değişiklikleri her bir blokun 1. blokla karşılaştırılması yapılarak hesaplanmıştır. Sonuçta sağlıklı kişilerde kırmızı gözlük kullanıldığında, gözlüksüz veya yeşil renkli gözlük kullanmayla karşılaştırıldığında VEP amplitüdüleri artış gösterirken auralı migrende farklılık izlenmemiştir. Bu sonuçlarla sağlıklı kişilerde kırmızı renkte insan görsel korteksinin artmış eksitabilitesi olurken auralı migrenlilerde azalmış eksitabilite olduğu gösterilmiştir (56).

2.4.4. İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP): Düşük ve yüksek yoğunlukta sese oluşan işitsel korteksin cevabını test eder. Migren hastalarının kortikal bilgilendirme sürecindeki anormallik işitsel uyarılmış potansiyeller kullanılarak da incelenmiştir (57). Bir çalışmada, kortikal işitsel uyarılmış potansiyelin yoğunluk bağımlılığı (IDAP) migren hastaları ve sağlıklı

kontroller arasında önemli farklılık göstermiş ve migren atakları arasında anormal bulunmuştur. BAEP' in N1-P2 bağlı yoğunluk komponenti migrenin her iki tipinde 40 dB ile karşılaştırıldığında 70 dB SL stimülasyonunda önemli artış göstermiştir (49). Kontrol grubunda ise çok küçük amplitüd değişikliği bulunmuştur. BAEP yoğunluk bağıllığının migrende çok güçlü olduğu (amplitüd-stimulus yoğunluk fonksiyon eğimler (ASF slope); aurasız migrende 1.33 μ V/ 10dB, auralı migrende 1.46, sağlıklı kontrollerde ise 0.36 bulunmuştur. Farklı stimulus yoğunluğunda habituasyon sürecinin analizi, ASF eğimlerindeki farklılığın kontrollerdeki habituasyona ters olarak migrenlilerde 70 dB frekansında (yüksek yoğunlukta uyarı) potansiyalizasyonun geliştiğini göstermiştir. BAEP yoğunluk bağıllığı ile santral serotonerjik aktivite arasında ters bir ilişki olduğu düşünülmektedir (58, 59). Amplitüd/ stimulus yoğunluk fonksiyon eğimi (ASF slope) auralı ve aurasız migren atakları arasında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında migrenlilerde önemli oranda yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin düşük santral serotonin ve benzer şekilde düşük periferik serotonin miktarına bağlı olduğu düşünülmektedir (58-60). Beta bloker veya valproat ile profilaktik tedavi sonrası ASF slope normale dönme eğilimi göstermiştir (49).

Hem PR-VEP hem de BAEP yoğunluk bağımlılığının (IDAP), her iki tip migrende ve kontrol grubunda karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada (22), ne atak sıklığı ve hastalık süresi, ne de VEP amplitüd değişiklikleri ve IDAP eğimleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Tüm gruplarda cevap ortalamalarındaki ilk blok ve VEP potansiyalizasyonu arasında negatif korelasyon bulunurken işitsel uyarılmış potansiyelin 40dB'deki amplitüdü ile 40 ve 70 dB arasında amplitüd artış yüzdesi arasında auralı ve aurasız migren hastalarında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Amplitüd-stimulus yoğunluk fonksiyon (ASF) eğimi ve 40 dB amplitüdü ise sadece auralı migrende önemli derecede korele olmuştur. Bu sonuçlar, migrende tekrarlanan görsel ve işitsel bilgilendirmenin kortikal sürecinde ataklar arası habituasyon fenomeninin bozulduğunu göstermiştir.

Sonuçta uyarılmış ve olaya bağlı potansiyeller ile migren atakları arasında habituasyon kaybı ve potansiyalizasyon, uyarılmış potansiyel çalışmaları ile elde edilen verilerde ise baş ağrısız periyod sırasında migrenlilerin beyinlerinin görsel stimülasyona hipersensitif olduğunu göstermiştir. İşitsel uyarılmış potansiyel çalışmalarından ise sadece yüksek uyarı ile kortikal bilgilendirme sürecindeki değişikliklerin gösterilebileceği sonucuna varılmıştır.

2.5. Doppler Ultrasonografi

Girişimsel olmayan bir inceleme yöntemi olan ultrasonografi farklı modalitelerde uygulanır. Bunlardan B- Mode ultrasonografide damar duvarı, lümen genişliği, aterosklerotik plakların varlığı hakkında bilgi elde edilirken, Doppler tekniği ile kan akım hızı ölçülebilir. Her iki uygulamanın kombine hali Dupleks sonografi adını alır. Hareket halindeki objelerin farklı renklerde kodlanması sonucu hemodinamiye ilişkin verileri sağlayan teknik ise Renkli Doppler Ultrasonografik akım incelemesidir (37, 61, 62).

2.5.1. Fonksiyonel Transkraniyal Doppler Sonografi (fTCD)

Transkraniyal Doppler (TCD), normal ve patolojik durumlarda serebral dolaşım hakkında bilgiler verebilen ve girişimsel olmayan (non-invazif) bir yöntemdir. Doppler ultrasonografi, hareket halindeki objenin hızını ölçen bir tekniktir. Bu yöntemde kaynaktan çıkan belli frekanstaki ses dalgaları hareket eden objeye çarptıktan sonra geri döner ve bir alıcı tarafından kaydedilir. Objenin hareket yönüne göre gönderilen ve kaydedilen frekanslar arasında bir fark meydana gelir. Eğer obje proba doğru yaklaşmakta ise dönen frekans gönderilen frekanstan yüksek, eğer obje probdan uzaklaşmakta ise kaydedilen frekans gönderilenden daha düşük olacaktır. Bu iki frekans arasındaki farka "Doppler etkisi" ya da "Doppler frekansı" adı verilir. İnceleme kesitinde lümendeki eritrositler başta olmak üzere kanın şekilli elemanlarının meydana getirdiği çok fazla sayıda Doppler frekansı

oluşur ve bunlar bir dalga konfigürasyonu meydana getirir. Hız-zaman eğrisinde tepe nokta maksimum hızı (peak sistolik= V_{max}), en alttaki nokta ise minimum hızı (enddiastolik= V_{min}) yansıtır (62). TCD cihazlarında otomatik olarak ölçülen ortalama kan akım hızı (V_{mean}) ise şu şekilde hesaplanmaktadır. $V_{mean} = (V_{max} + 2 V_{min})/3$. Ancak intrakraniyal damarlardaki kan akımı laminer kan akımı olduğundan hemen daima V_{max} ve V_{mean} arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TCD ölçümlerinde parametre olarak V_{max} ve V_{mean} değerlerinin her ikisi de kullanılmaktadır.

Bu yöntemde 2 MHz'lik problemlerle gönderilen "pulse wave" ile kraniyumun göreceli daha ince olan kemik pencerelerinden istenilen derinliğe ulaşılır ve seçilen örnek parçasının akım karakteri incelenir. Başlıca üç kemik pencere bulunur. Bunlardan transtemporal pencereden yapılan incelemede orta serebral (MCA), ön serebral (ACA) ve arka serebral (PCA) arterlerin insonasyonu yapılır (37, 62).

Doppler dalga formunun analizinde kullanılan başlıca indeksler, pulsatilite indeksi (P_i) ve rezistans indeksidir (R_i). Bunlardan $P_i = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$ şekline aritmetik olarak ölçülür. Pulsatilite sistolik hızla birlikte artar. Transkraniyal Doppler çalışmalarında P_i 'nin normal değeri 0.5- 1.1 arasındadır. $R_i = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ şekline hesaplanır (62).

Santral sinir sisteminde herhangi bir işlev yürütülürken, bölgesel kan akım miktarı işlevin özelliklerine göre artar. Buna "vasoneuronal coupling" denir. Birincil olarak sinir hücrelerinin metabolik gereksiniminden kaynaklanan bu durum günümüze kadar çeşitli teknikler ile ölçülmüştür. Bunların arasında tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) bu ölçümler için standart teknikler olarak kullanılmalarına karşın, pahalı olmaları, kolay ulaşılabilir olmamaları, dışarıdan verilecek maddeye bağımlı olmaları, tekrarlanabilirliklerinin düşük olması, uygulama sürelerinin uzun olması ve bu sürede ileri derecede hasta uyumunun gerekliliği gibi olumsuz

yönleri bulunmaktadır. Buna karşın Transkraniyal Doppler Sonografi (TCD) kolay uygulanabilen, girişimsel olmayan, ucuz, tekrarlanabilir, kısa süreli yeni bir yöntemdir (62). Uzuner ve ark. (37)'ları 40 sağlıklı gönüllü (19 erkek, 21 kadın) denekte her iki arka serebral arterin (PCA) görsel uyarıya verdiği cevabı TCD kullanarak ölçmüştür. Bu çalışmada gözler kapalı iken 20 saniye ve ardından gözler açık ve hareketli renkli objeleri takip ederken 20 saniye olmak üzere peşisıra 10 kez işlem tekrarlanarak bilgisayara kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda tüm deneklerde, görsel uyarı sonucunda her iki PCA' da benzer oranda kan akımı artışı bulmuşlardır. Sonuç olarak TCD nöronal metabolik gereksinmeye bağlı olarak oluşan bölgesel kan akımı artışının belirlenmesinde kullanılabilecek uygun bir yöntem olarak gösterilmiştir.

Beyin fonksiyonu, nöronal metabolizma ve lokal kan perfüzyonu ile yakından ilişkilidir. Kognitif veya motor aktiviteler ve sensoriyal uyarılar sırasında metabolik ihtiyacı karşılamak için bölgesel kan akım hızı (rCBF) artar. Bu nedenle serebrovasküler hastalıklar ve diğer (migren gibi) hastalıklarda erken, hafif veya aralıklı dönemlerde rCBF' deki değişiklikleri göstermekte dinamik olarak yeterli bilgi almak için TCD'den yararlanılabilir (62-65). Bir çalışmada TCD ile atak geçiren 84 multiple skleroz (MS) hastasına ve 45 gönüllü olguya simultane monitörizasyonla her iki PCA' dan kompleks görsel stimülasyon uygulayarak kan akım hızları ölçülmüştür. Sonuçta MS hastalarında kan akım hızları kontrol grubuna göre önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bize MS hastalarında atak sırasında posterior dolaşımdaki damarların daha reaktif ve/veya oksipital kortekste daha fazla reaktif nöronların olduğunu göstermiştir (66). Uzuner ve ark. (67)'lerinin RRMS hastalarında yaptıkları diğer bir çalışmada visual reaktivitenin atak ve ataksız periyodda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada MS hastalarının oksipital kortekste reaktif nöronlara sahip olduğunu önermiştir. TCD sonografi ile 17 Alzheimer demans, vasküler demans ve 10 kontrol olgusunda her iki PCA üzerinden 20 sn. gözler açık ve etrafına bakarken ve 20 sn. gözler kapalı iken 10 siklus

boyunca kayıtlama yapılmış ve sonuçta görsel stimulasyon tüm hastalar ve kontrol grubunda önemli kan akım hızı değişikliği yapmıştır. Ancak relatif kan akım hızı artış kontrol grubu ile Alzheimer demansta benzer bulunmasına rağmen vasküler demanslı hastalarda daha düşük reaktivite bulunmuştur. Bu sonuçlar Alzheimer demansta posterior dolaşımdaki damarların normal reaktiviteye sahip olduğu ve oksipital lobtaki nöronların normal reaktivitesini göstermiştir. Böylece TCD ultrasonografiyle vasoneuronal coupling ölçümlerinin iki farklı demans tipinin tanısında yardımcı bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (68). Uzuner ve ark. (69)'larının motor uyarının her iki orta serebral arter (MCA) kan akım hızı değişikliğini göstermek için TCD ile yaptığı bir çalışmada 18 sağlıklı denek kullanılmıştır. İşlem, sırasıyla saniyede bir kez olmak üzere her iki elin 20 saniye süresince sıkılması ve ardından 20 saniye dinlendirilmesi ve bunun 10 tekrarından oluşmuştur. Bu işlemler sırasında her iki MCA'dan TCD ile sürekli kayıtlama yapılarak, sonuçta her iki eli sıkma hareketi sırasında iki taraflı MCA' da önemli oranda kan akım hızı artışı gösterilmiştir. Bu sonuç muhtemelen metabolik talebi karşılayabilmek için potasyum iyonunun birikmesi ve NO radikallerinin etkileşimi ile destekleyici arteriyollerin vasodilatasyonuna bağlı olmaktadır. Benzer bir çalışmada, 43 bölgesel infarktli (hemiplejik stroke), 38 MCA alanında laküner infarktli ve 19 sağlıklı gönüllüde TCD ile her iki MCA' larından yapılan kayıtlama sırasında saniyede 1 defa olmak üzere 20 sn. sağlıklı ve hemiplejik taraflarda aynı anda el sıkma hareketi ve ardından 20 sn. dinlenme şeklinde 10 siklus boyunca kayıtlama yapılmış ve bireysel reaktivite temel değerlerden yüzde değişimi şeklinde kan akım hızının relatif artışı ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar motor korteksin bir taraf hemisfer daha fazla veya daha az etkilense de ve sağlam hemisferde daha belirgin olmak üzere bilateral aktivite gösterdiğini ve laküner stroklu hastalarda bölgesel strokluların tersine serebrovasküler reaktivitenin korunduğunu, bu nedenle de TCD sonografi ile vasoneuronal couplingin değerlendirilmesinin iskemik strokta tanısal değeri olabileceğini göstermiştir (70).

Bu çalışmaların sonucu bize TCD ultrasonografinin çeşitli patolojik süreçlerde serebral otoregülasyondaki değişikliği ve vasoneuronal couplingi göstermesi bakımından çok yararlı ve uygulanabilir bir tetkik olduğunu göstermiştir. Uyarılmış ve olaya bağlı potansiyellerden sonra TCD ile migren ve diğer primer baş ağrılarındaki patofizyolojik mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır (66-70). Bu anlamda yapılan bir çalışmada sağlıklı 14 olguda Doppler ile görsel uyarılara bağlı oluşan kan akım hızı değişikliklerinin habituasyon fenomeni gösterip göstermediği araştırılmış ve sonuçta ilişkili kan akım hızı değişimleri basit uyarı (gözler açık etrafı izlerken) uygulandığında 4. siklusun başından itibaren anlamlı düşüş izlenmiştir. Benzer değişiklik kompleks uyarı (gözler açık kompleks şekilleri izlerken) uygulandığında 3. siklustan itibaren gözlenmiştir. Bu sonuçlar basit ve kompleks görsel uyarı ile sağlıklı olgularda habituasyon fenomeninin oluştuğunu göstermiştir (71). Uzuner ve ark. (72)'ları atak dışındaki migren hastaları ile kontrol grubunda TCD ile her iki arka serebral arterde görsel uyarıya karşı cevap olarak oluşan kan akım hızı değişikliklerini incelemiştir. Çalışmaya 25 migrenli ve 25 kontrol grubu hasta alınmıştır. Yirmi saniyelik göz açık kompleks hareketli şekilleri izlerken ve peşinden 20 saniyelik göz kapama işlemleri 10'ar kez yapılarak görsel korteks bölgeleri uyarılmıştır. Sonuçta ne migren hastalarında ve de kontrol olgularında, mutlak kan akım hızı değerleri ve bu hızlardaki ilişkili artışlar düşünüldüğünde, iki taraf arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Migren hastaları arka serebral arterde kontrol olgularına göre her iki tarafta da görsel uyarılara daha düşük reaktivite göstermiştir. Ancak, auralı migren hastalarında sağ tarafta ilişkili kan akım hızı artışı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gösterecek kadar yükselmiştir.

TCD, çeşitli fonksiyonel durumlar sırasında metabolik doku ihtiyacına göre vasomotor reaktivitenin hızlı değişikliklerini değerlendirmede oldukça yararlıdır. Ayrıca, görsel uyarıya cevap olarak serebral kan akımının bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı değişiklikleri hakkında bilgi vermekte (3, 37, 62), anlık cevaplar ölçülebildiğinden dolayı

hemodinamik değişiklikleri göstermekte diğer tekniklere üstünlük sağlamaktadır (17). TCD ile 27 kontrol ve 11 genel anestezi altındaki hastanın arka ve orta serebral arterinden 30 saniye 10 Hz flash ışıkla stimülasyon kullanılarak yapılan çalışmada stimülasyonun 10 siklus ortalaması ve spesifik akım cevapları (SFR) ölçülmüş (17) ve kontrol grubunda gözler kapalı iken SFR, önemli oranda azalmıştır. Vazospazm gelişen hastaların ise SFR'leri erken fazda önemli oranda azalmış fakat sonradan normale dönmüştür.

TCD ile migren hastalarında interiktal periyotta hemodinamik değişiklikleri gösteren çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonuçları temel serebral kan akım hızlarını daha yüksek (63, 73, 74) ve CO₂'e anormal serebrovasküler reaktivite artışını göstermiştir. Fiermonte ve ark. (87)'ları flunarizine (nonselektif kalsiyum kanal antagonisti olup, migrende profilaktik tedavide kullanılmaktadır) kullanarak migren hastalarını TCD ile değerlendirmişlerdir. Dokuz auralı ve 12 aurasız migren hastasında interiktal fazda ortalama akım hızlarını (MFV) ve CO₂'e serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir. Orta serebral arter akım hızları başlangıçta, 3 dakikalık hiperventilasyon sonucu hipokapnide, nefes tutma sonrası hiperkapnide ölçülmüştür. Daha sonra flunarizin vermeden (T1), verirken (T2) ve verdikten sonra (T3) aynı işlemleri tekrarlamışlardır. Başlangıç durumunda hem auralı hem aurasız migren hastalarında MFV değerlerinde artış bulunmuştur. Auralı migren hastalarında hipokapniye reaktivite indeksi (RI), T1' de önemli oranda artmıştır, T2 ve T3' de serebrovasküler anormalliği görülmemiştir.

Migrenlilerde vasküler/sirkülatuar anormalliklerin iki tipi gösterilmiştir. Prodromal dönemde bölgesel serebral kan akımı (rCBF), ipsilateral parietooksipital bölgede düşmekte ve kortikal aktivite sırasında ise aynı beyin bölgesinin bozukluğuna bağlı rCBF artışı olmaktadır. Transkraniyal Doppler Sonografi kullanılarak yapılan vasküler çalışmalarda, migren atağı sırasında ipsilateral orta serebral arterde dilatasyon olduğu, bunun bölgesel serebral kan akımının sürekliliğini sağladığı ve migren atağı sırasında orta

serebral arter akım hızında yavaşlamanın geliştiği gösterilmiştir (75, 76). Daha sonra sumatriptan 2 mg iv infüzyondan sonra arteriyal akım hızı normale dönmüştür.

3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan-2006 ile Mart-2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya 2004 yılı uluslararası baş ağrısı derneğinin (IHS) kriterlerine göre aurasız migren tanısı almış 20, auralı migren tanısı almış 10 hasta ve 30 sağlıklı yaş eşleştirilmiş kişi kontrol olarak alındı. Aurasız migren hastaları içerisinde 2, auralı hastaları içerisinde 1 ve kontrol grubu içerisinde 4 hasta yetersiz inceleme, eksik dosya vb nedenlerden çalışmadan çıkarıldı. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek, 28 Nisan 2006 tarihli ve 2006/09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Dışlama kriterleri

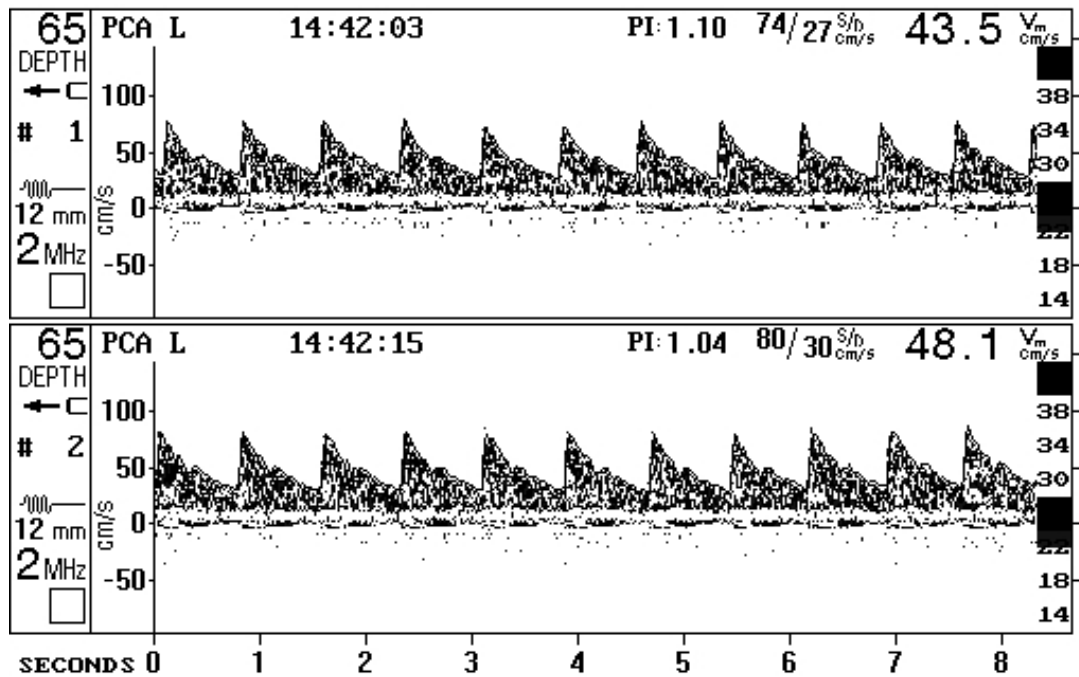
1. 18 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük olmak
2. Diabetes mellitus veya hipertansiyonu olmak
3. Geçirilmiş strok öyküsü olması
4. Vaskülit veya konnektif doku hastalığı olması
5. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olması
6. Endokrin veya sempatik tutulumla giden hastalıkların olması
7. Kardiyak yetmezlik, geçirilmiş myokard enfarktüsü öyküsü olması
8. Akut sinüzit olması
9. İntrakraniyal kitle olması
10. TCD testinden sonraki 5 gün içinde yeniden atak geçirmek

Çalışmaya alınan bütün hastalara detaylı bilgi verilerek onay formu imzalatıldı. Ayrıntılı anamnez ile baş ağrısı öyküsü sorgulandı. Fizik muayene, nörolojik muayene ve gerekli görülen hastalara radyolojik tetkik (serebral BT veya MRI) yapıldı. Tüm hastalara ağrı atağında (ilk gün) ve baş ağrısı tamamen geçtikten en az 5 gün sonra toplam iki kez olmak üzere transkranyal Doppler (TCD) ile basit görsel uyarı ve ardından nefes tutma

(breath holding) testi yapıldı. Ağrı öncesi hiçbir hastaya medikasyon verilmedi.

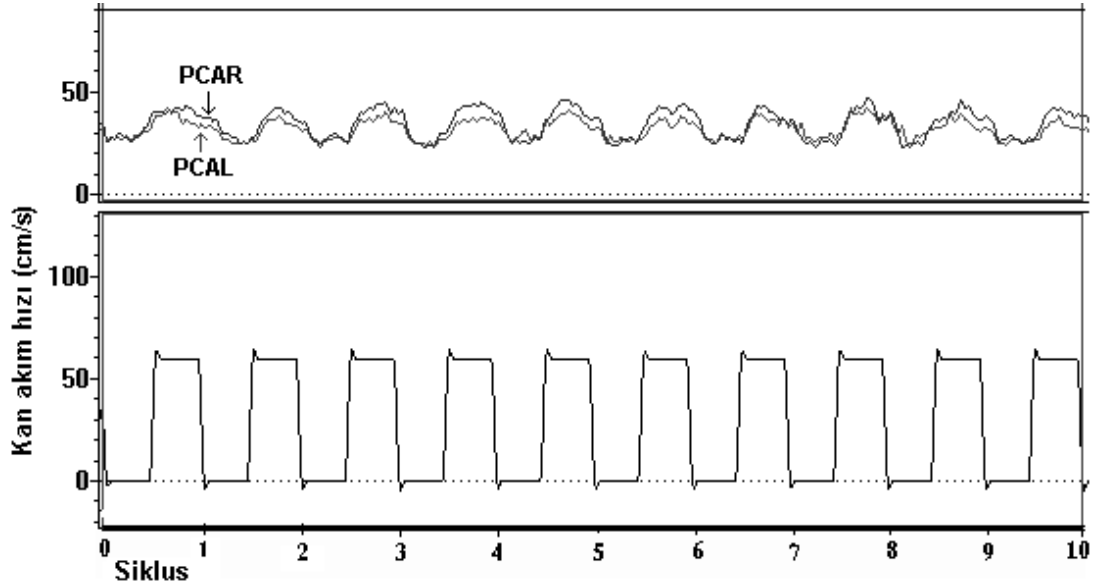
3.2. TCD İncelemesi

Hastalar yatar pozisyonda ve belirlenen kriterlere uygun olarak Transkraniyal Doppler (Multidop X4/CD8, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile incelendi. Yapılacak işlem için elastik kafa bandı ile 2MHz'lik TCD probları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi, temporal kemik üzerinden (güç=100 sample, volüm=13, gain=8) 60-70 milimetre derinlikte her iki PCA' nın ikinci parçası (P2) bulundu ve problar sabitlendi. Bulunan damarların PCA olduğu gözler açıkken kapalı olduğu zamana göre kan akımlarının arttığının izlenmesi ile ispatlandı (Şekil 3.1).



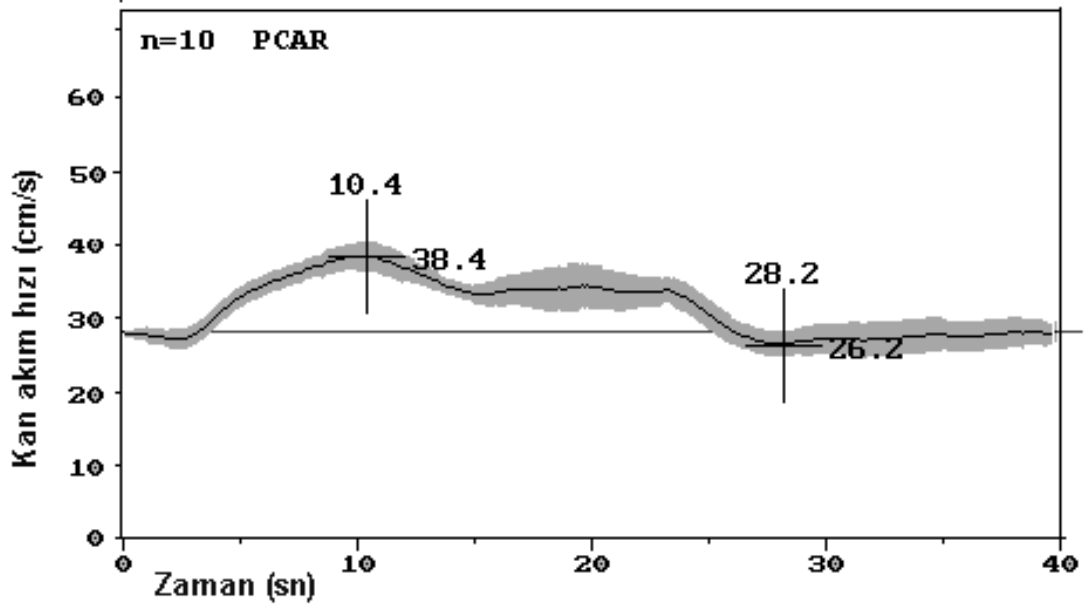
Şekil 3.1: PCA hız sinyalleri P2 segmentinden kaydedilmiştir. Üstteki spectra (gözler kapalı) dinlenme, alttaki ise (gözler açık) uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Göz açıldığında kan akım hızlarında artış olduğu görülmektedir.

Gözler açık iken 20 saniye her iki yöne hareket eden parmakları takip ederken ve peşinden gözler kapalı iken 20 saniye olmak 40 saniyelik her bir periyod peşisıra 10 kez tekrarlandı ve bilgisayara kayıtlandı (Şekil 3.2).



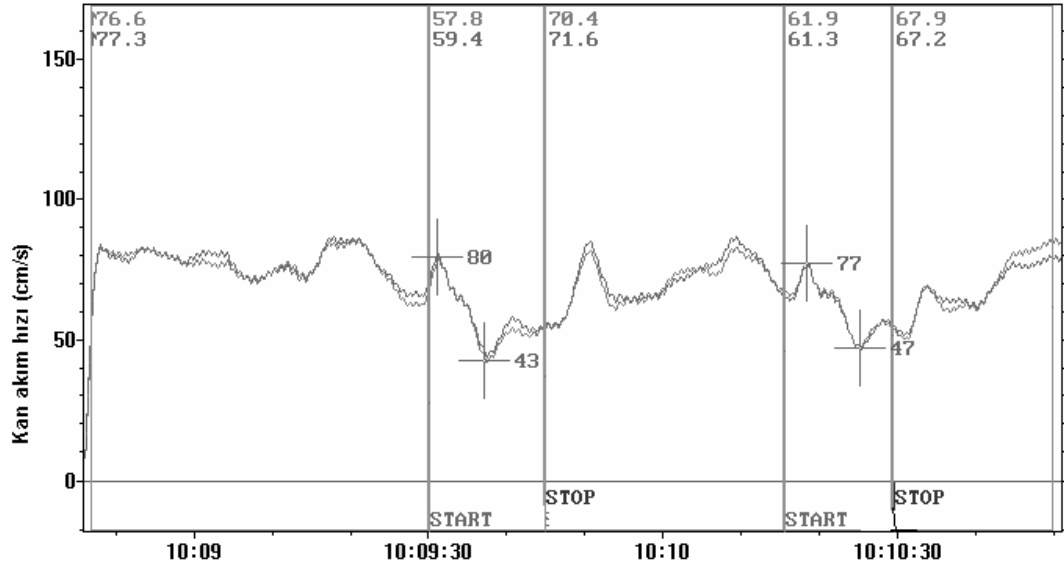
Şekil 3.2: Her iki PCA'da 10 siklus boyunca eşzamanlı olarak ölçülen kan akım hızları. Her siklus 20 saniyelik dinlenme ve 20 saniyelik uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Gözlerin açılması düzenli olarak kan akım hızlarında artışa neden olmaktadır.

Reaktivite, göreceli olarak kan akım hızlarındaki değişimler olarak hesaplandı [$rBFv=100*(v_s-v_r)/v_r$]. r , göreceli kan akım hızı değişimini; V_s , en fazla kan akım hızını; V_r , en düşük kan akım hızını göstermektedir (şekil 3.3).



Şekil 3.3: On siklus boyunca uygulanan görsel uyarı sırasında PCA'nın P2 parçasından elde edilen ortalama kan akım hızlarını göstermektedir. Görsel uyarının belirgin kan akım hızı artışına yol açtığı görülmektedir (ortalama \pm 2standart hata).

Ardından breath holding testine geçildi. Problar yerinde iken, hastaya 30 saniye süreyle normal nefes alması ve ardından derin nefes alıp nefesini 15 saniye süre kadar tutması istendi. Bu işlem 2 kere tekrarlandı ve ölçümlerde peşpeşe elde edilen her iki test ölçüm ortalamaları esas alındı (Şekil 3.4). Reaktivite göreceli kan akım hızı değişikliğinin zaman içinde değişimi şeklinde hesaplandı. (Reaktivite; $NTI=(100*(V_{max}-V_{min})/V_{min})/zaman$)



Şekil 3.4: PCA kan akım hızları normal nefes alma ve derin nefes alıp tutma sırasında ölçüldü. Reaktivite, en fazla ve en az ölçülen kan akım hızları arasındaki farkın yüzde değişiminin zamana göre oranı olarak ifade edildi (Reaktivite= $(100 * (\max \text{ min} / \min) / \text{zaman})$).

3.3. İstatistiksel Analiz:

Tekrarlanan ölçümler arasında paired-t testi ve gruplar arası değerlerin analizinde univariate varyans analizi kullanıldı. Post Hoc analizde grup dağılımları göz önüne alınarak Tukey ya da Tamhane testleri uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'den küçük olma şartı arandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler:

Çalışmaya IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı almış 18 (16K, %88.8 ve 2E, %11.2; yaş ort. 35.1), auralı migren tanısı almış 9 (7K, %77.7 ve 2E, %22.3; yaş ort. 40.7) hasta alındı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri

	Aurasız Migren	Auralı Migren	Kontrol
Hasta sayısı	18	9	26
Cins (K/E)	16 / 2	7/2	15/11
Yaş (ort± SH)	35.1±2.9	40.7±3.0	32.4±2.1

Ağrı aurasız migren hastalarının % 22'sinde bilateral, % 38.8'inde sağ, % 38.8'inde sol tarafta idi. Auralı migren hastalarının %33.3'ünde bilateral, % 22.2' sinde sağ, % 44.4 'ünde sol taraf yerleşimliydi (Tablo 4.2). Transkranyal Doppler verilerinde, her iki migren tipinde de sağ taraf baş ağrısı tarafı olacak şekilde düzenlenmiştir. İki taraflı baş ağrısı olan hastaların verilerinde taraf değişikliği yapılmamıştır.

Tablo 4.2: Hastalarda baş ağrısının yerleşimi

Lokalizasyon	Aurasız migren	Auralı migren
Bilateral	4	3
Sağ	7	2
Sol	7	4

Ortalama yıllık atak sayısı aurasız migrende en fazla 40-50 arası, auralı migrende 11-20 idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların yıllık atak sayıları

Ort. Yıllık Atak	Aurasız migren	Auralı migren	Total
1- 10 arası	3	1	4
11- 20 arası	6	5	11
21- 30 arası	1	1	2
31- 40 arası	1	2	3
41-50	7	0	7

4.2 Atak sırasında görsel uyarı

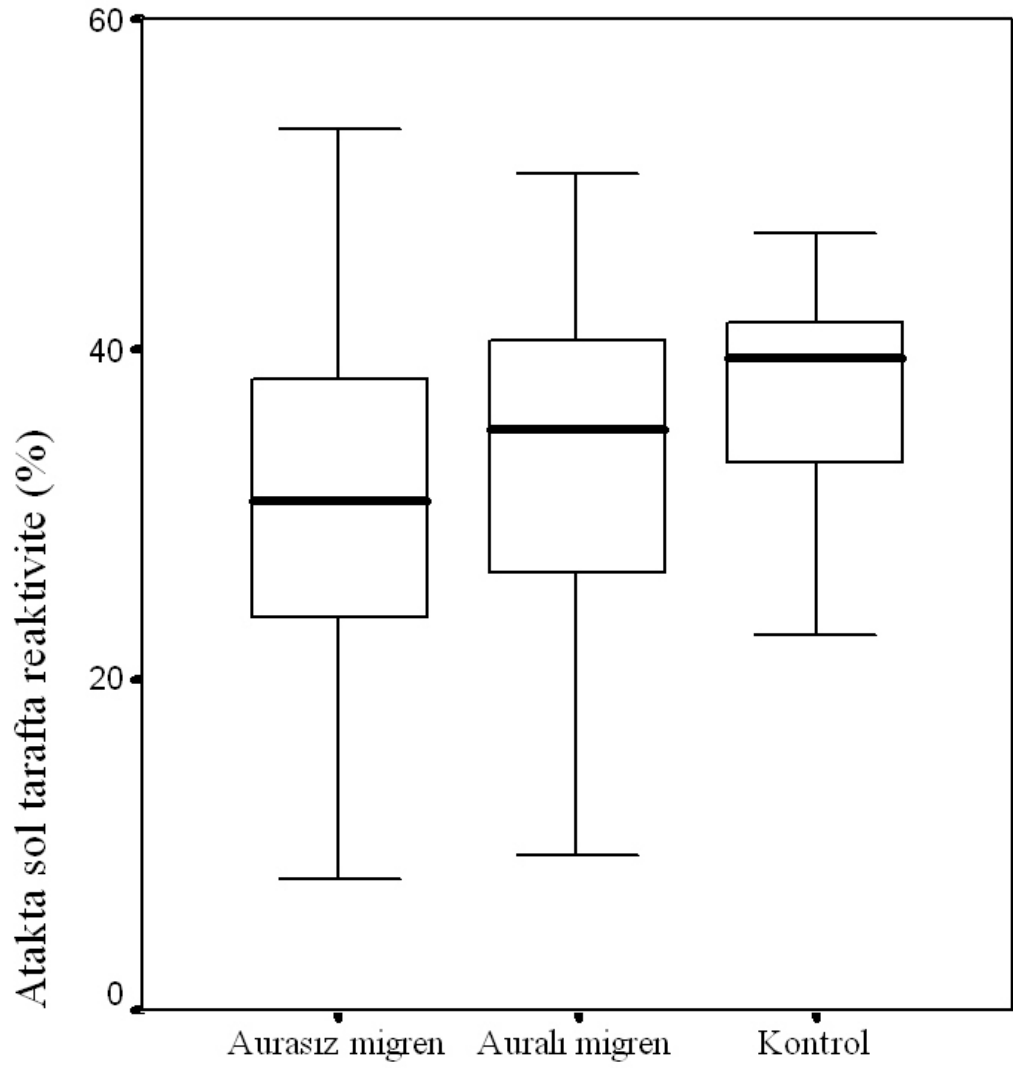
Atak sırasında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf akım hızları (V_{mean} , V_{max} ve V_{min}) auralı ve aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Reaktivite aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre düşük bulundu (Tablo 4.4 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.4: Atak sırasında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri.

	Ortalama Kan akım hızı (cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Aurasız migren (n=21)	46,7 ± 2,5	52,6 ± 3,0	41,1 ± 2,0	27,9 ± 4,0
Auralı migren (n=13)	45,9 ± 2,6	53,0 ± 3,1	38,9 ± 2,1	36,3 ± 4,3
Kontrol (n=25)	44,3 ± 1,6	51,2 ± 1,9	37,0 ± 1,4	38,5 ± 2,0
p değeri	0,69	0,88	0,24	0,046*

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (*p değeri; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu)



Şekil 4.1: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol tarafta reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşüklük görülmektedir.

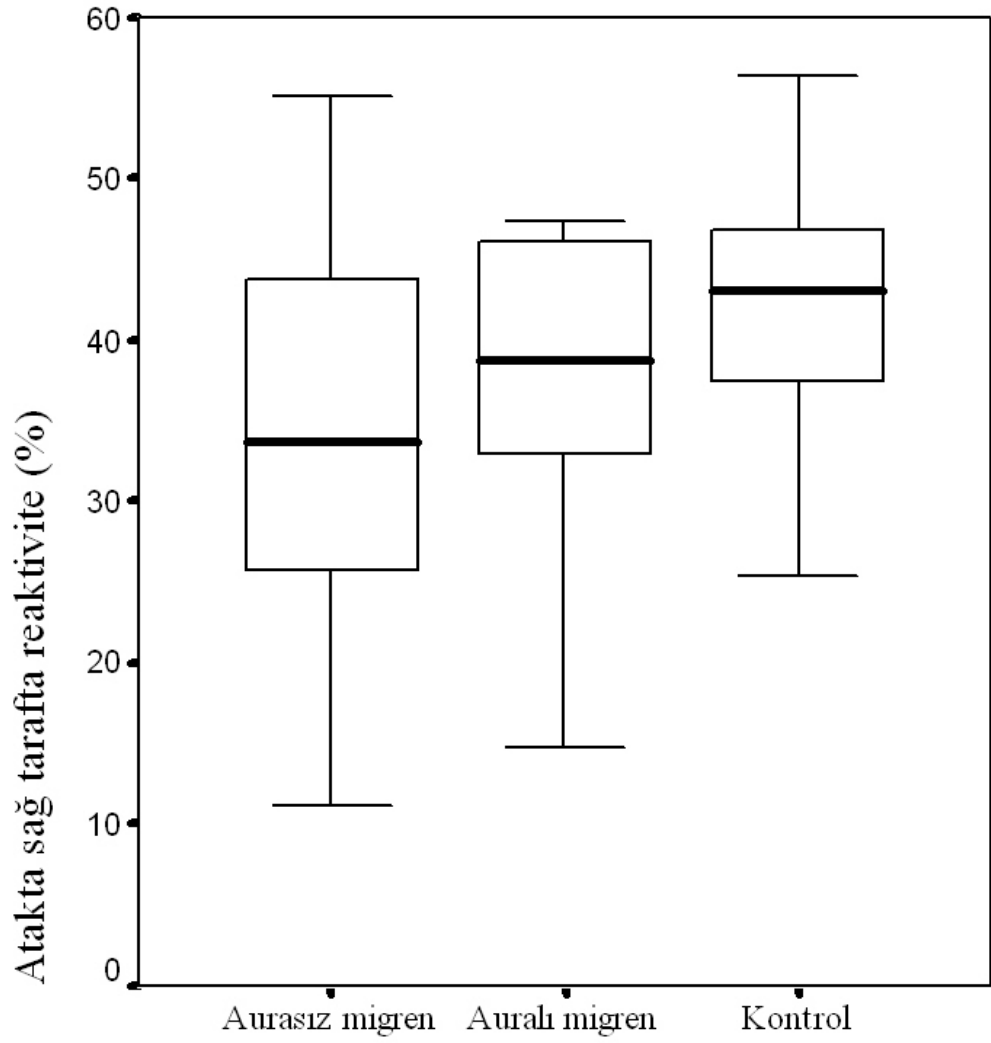
Atak sırasında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf akım hızı ölçümlerinde aurasız migrenlilerde ortalama kan akım hızı (Vmean) ve minimum kan akım hızı (Vmin) kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Reaktivite aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre düşük bulundu (Tablo 4.5 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.5: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf TCD verileri.

	Ortalama Kan akım hızı cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Aurasız migren (n=21)	48,9 ± 2,1	56,5 ± 2,4	41,9 ± 1,8	34,9 ± 2,4
Auralı migren (n=12)	42,5 ± 2,2	49,9 ± 2,8	35,8 ± 1,9	39,4 ± 3,6
Kontrol (n=25)	42,1 ± 1,6	49,3 ± 1,9	34,8 ± 1,4	42,5 ± 1,7
p değeri	0,02*	0,054	0,004*	0,048*

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (*p değeri; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu)



Şekil 4.2: Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ tarafta reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşüklük görülmektedir.

4.3. Atak dışında görsel uyarı

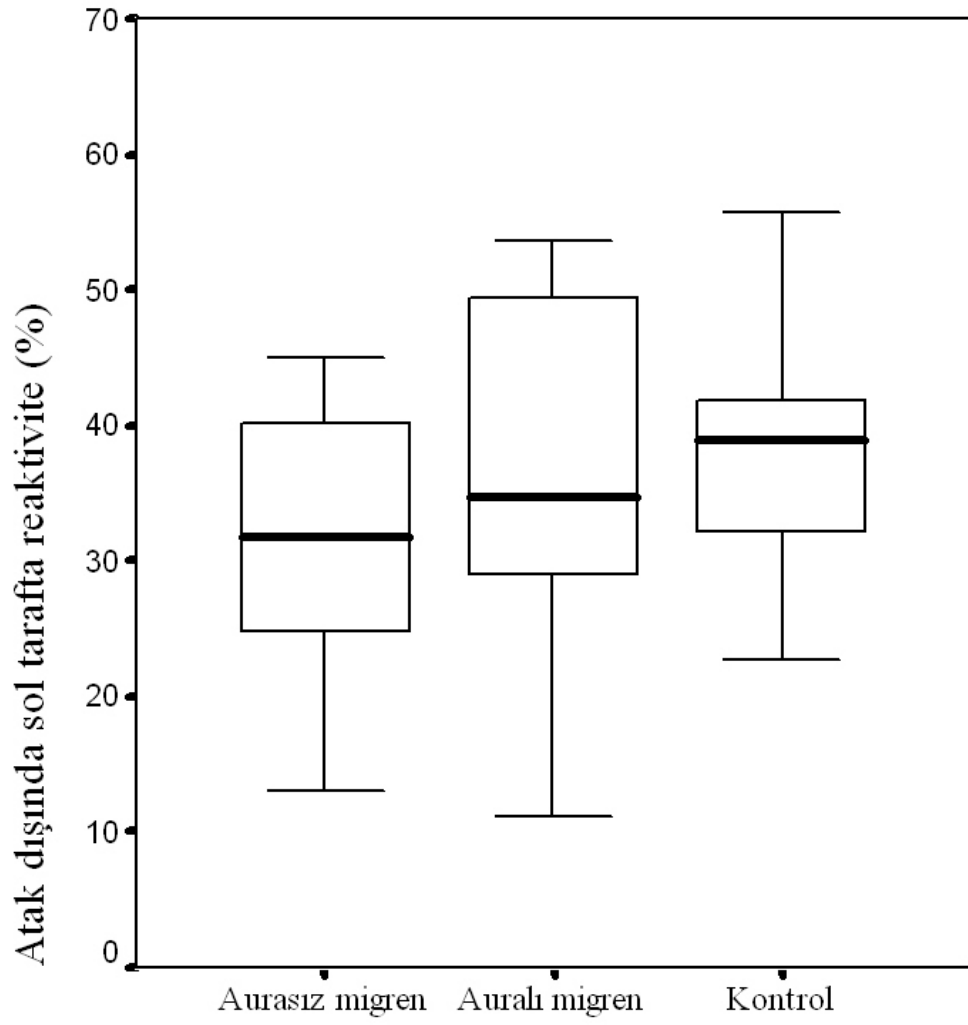
Atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf kan akım hızlarında ve reaktivitede auralı ve aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.6 ve Şekil 4.3)

Tablo 4.6: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf TCD verileri.

	Ortalama Kan akım hızı cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Aurasız migren (n=17)	44,4 ± 1,8	50,2 ± 1,9	38,6 ± 1,8	31,2 ± 2,4
Auralı migren (n=10)	46,7 ± 3,1	53,6 ± 3,6	39,6 ± 2,6	36,1 ± 4,2
Kontrol (n=23)	44,9 ± 1,7	51,8 ± 2,1	37,5 ± 1,4	38,3 ± 2,1
p değeri	0,78	0,68	0,75	0,13

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

p değeri; ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD)



Şekil 4.3: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sol tarafta reaktivitede gruplar arasında benzerlik görülmektedir.

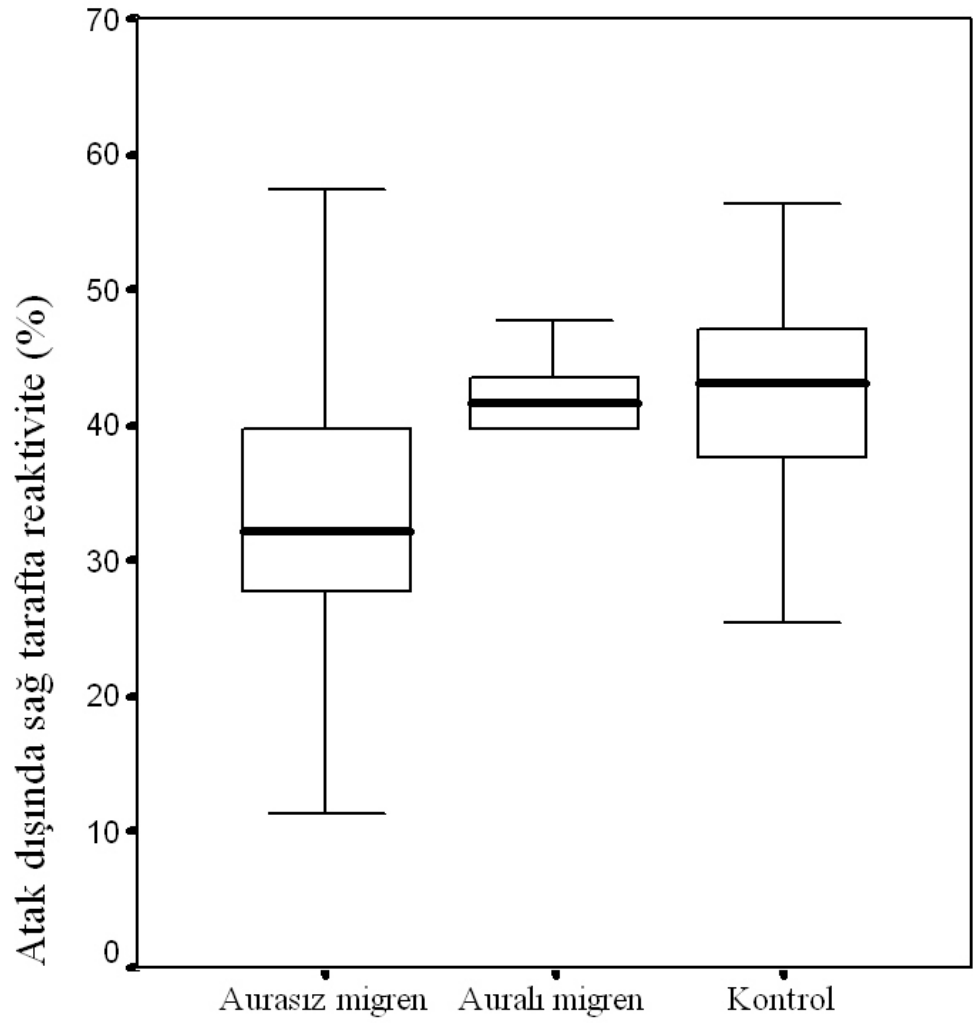
Atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızlarında aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre V_{min} anlamlı olarak yüksek bulunurken, reaktivite aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre düşüktü (Tablo 4.7 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.7: Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf TCD verileri.

	Ortalama Kan akım hızı cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Aurasız migren (n=17)	46,7 ± 2,0	53,3 ± 2,2	40,3 ± 1,8	33,0 ± 3,2
Auralı migren (n=9)	45,5 ± 2,9	53,1 ± 3,5	38,2 ± 2,5	39,2 ± 2,8
Kontrol (n=23)	41,9 ± 1,7	49,0 ± 2,0	34,5 ± 1,5	42,4 ± 1,8
p değeri	0,17	0,33	0,044	0,019

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (*p değeri; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu)



Şekil 4.4: Atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf reaktivite aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü.

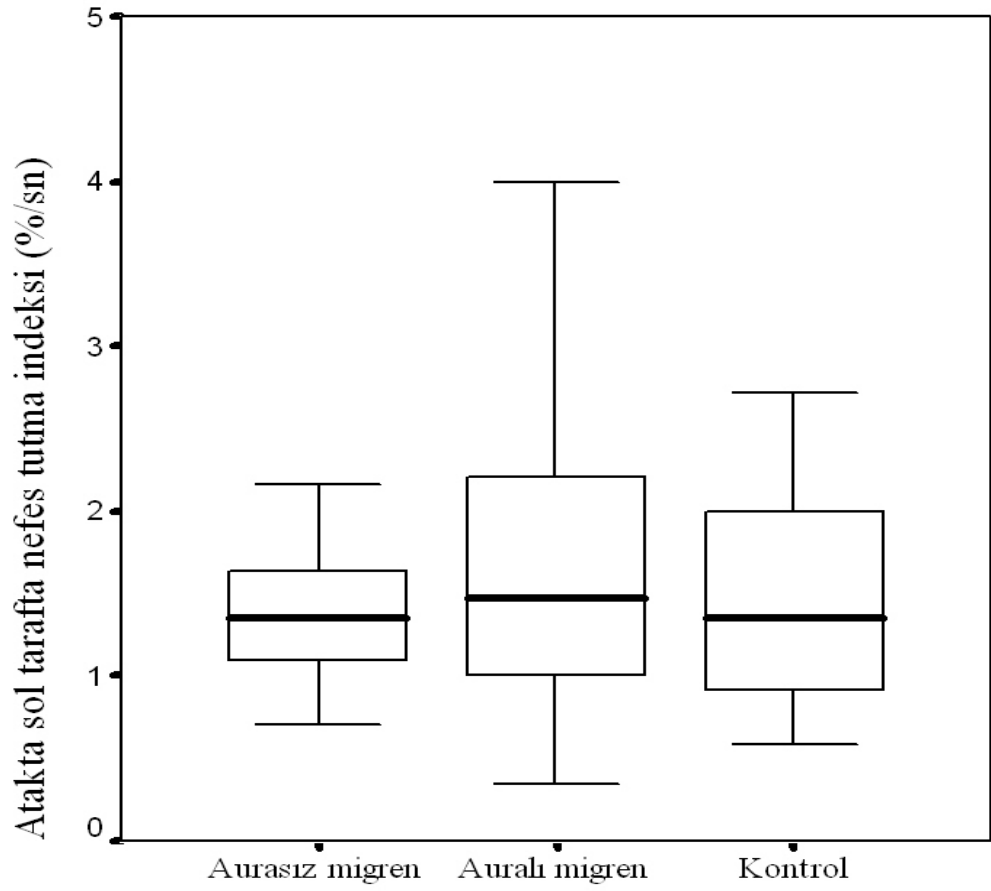
4.4. Atak sırasında nefes tutma verileri

Atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri ve nefes tutma indeksi her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı değildi (Tablo 4.8 ve Şekil 4.5).

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri

	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Aurasız migren (n=21)	50,4 ± 2,9	34,9 ± 2,2	1,58 ± 0,2
Auralı migren (n=12)	50,7 ± 3,9	36,6 ± 2,9	1,72 ± 0,3
Kontrol (n=26)	45,7 ± 2,2	30,3 ± 1,5	1,60 ± 0,2
p değeri	0,35	0,08	,89

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir
p değeri; ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD)



Şekil 4.5: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında farklılık göstermedi.

Atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri auralı ve aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Nefes tutma indeksi anlamlı değildi (Tablo 4.9 ve Şekil 4.6)

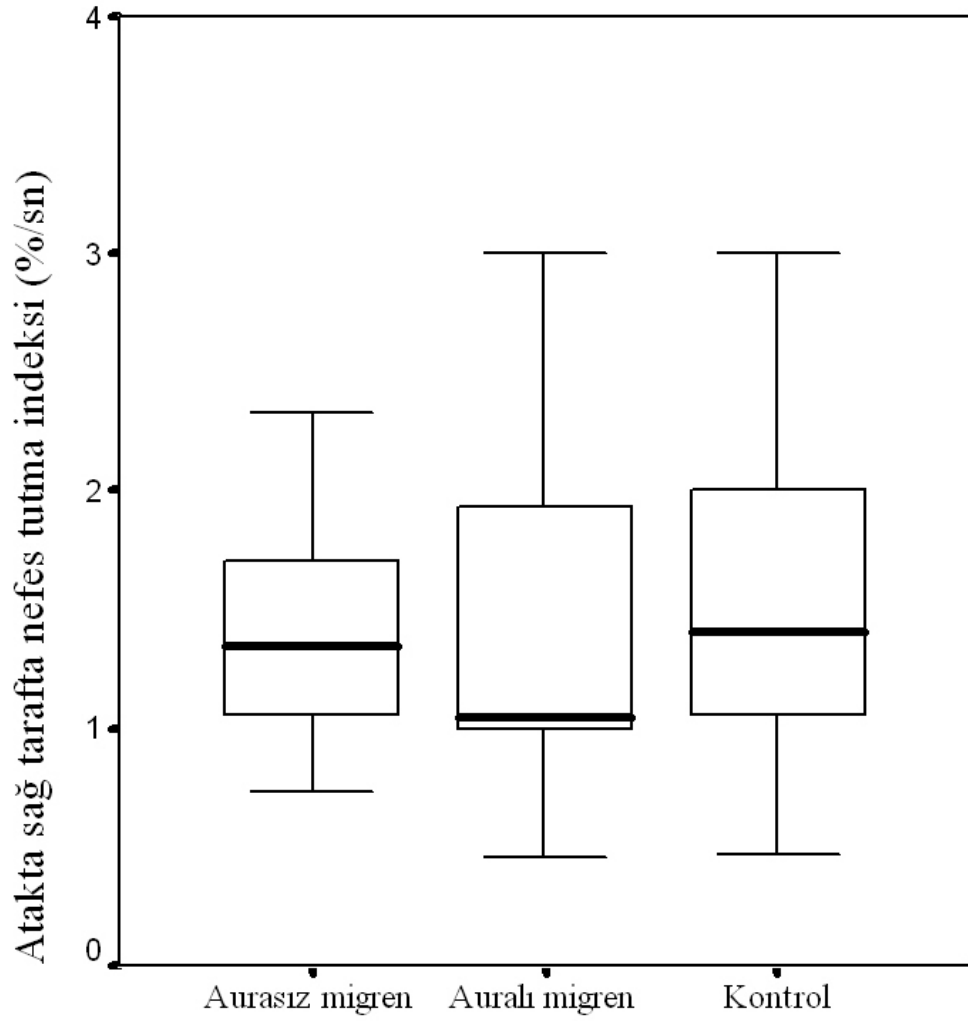
Tablo 4.9: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri

	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Aurasız migren (n=21)	51,8 ± 2,4	35,6 ± 1,7	1,64 ± 0,2
Auralı migren (n=12)	48,1 ± 3,8	35,3 ± 3,3	1,71 ± 0,4
Kontrol (n=26)	43,0 ± 2,0	28,1 ± 1,4	1,56 ± 0,2
p değeri *	0,023	0,01	0,9
p değeri #	0,023	0,046	0,9

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (P değeri *; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu)

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (P değeri #; Auralı migren'e karşılık kontrol grubu)



Şekil 4.6: Hasta ve kontrol gruplarında atak sırasında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

4.5. Atak dışında nefes tutma verileri

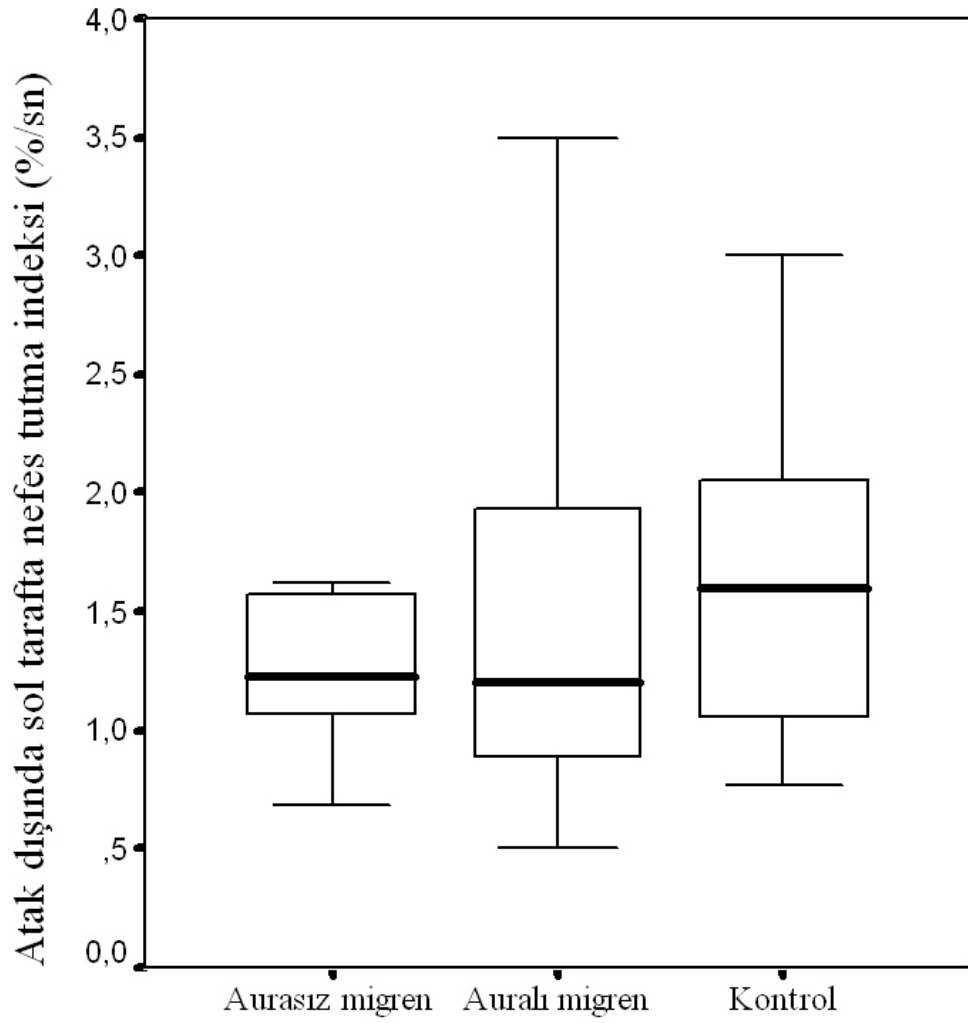
Atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri ve nefes tutma indeksi her iki grupta da anlamlı farklı değildi (Tablo 4.10 ve Şekil 4.7)

Tablo 4.10: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri

	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Aurasız migren (n=17)	48,1 ± 2,6	33,4 ± 2,4	1,44 ± 0,2
Auralı migren (n=10)	53,3 ± 3,3	34,2 ± 3,0	1,67 ± 0,4
Kontrol (n=23)	46,9 ± 2,4	31,0 ± 1,6	1,64 ± 0,2
p değeri	0,31	0,56	0,71

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

p değeri; ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD)



Şekil 4.7: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında farklılık göstermedi.

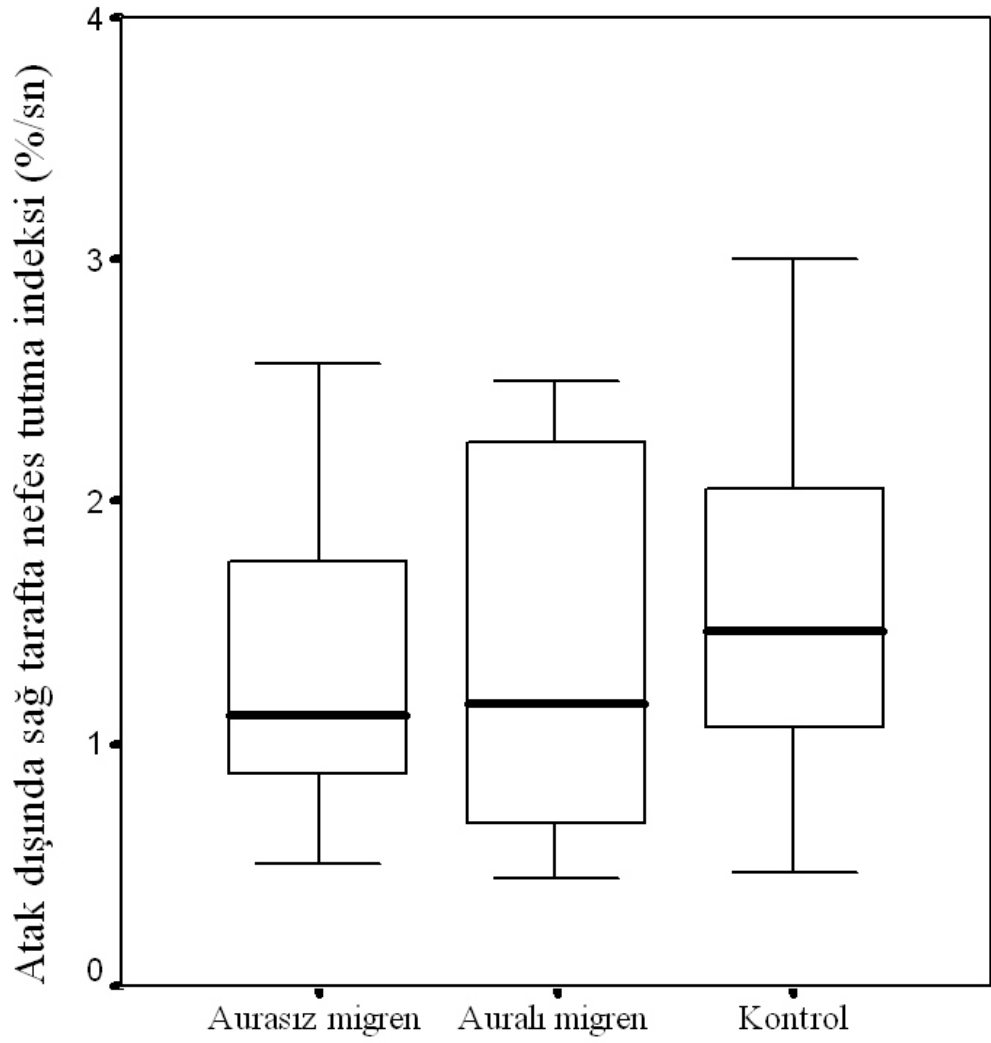
Atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızından aurasız migrenlilerde kontrol grubuna göre V_{min} yüksek bulundu. Nefes tutma indeksi anlamlı değildi (Tablo 4.11 ve Şekil 4.8)

Tablo 4.11: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri

	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Aurasız migren (n=17)	50,4 ± 2,6	35,8 ± 2,2	1,42 ± 0,2
Auralı migren (n=9)	50,9 ± 4,7	32,8 ± 3,6	1,65 ± 0,5
Kontrol (n=23)	43,0 ± 2,1	28,3 ± 1,6	1,57 ± 0,2
p değeri	0,08	0,032*	0,8

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir

ANOVA, Post Hoc test (Tukey HSD) (*p değeri; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu)



Şekil 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Auralı migren hastalarında görsel uyarı

Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Auralı migren hastalarında sol taraf görsel uyarı TCD verileri

n=10	Ortalama Kan akım hızı cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Atakta	46,2 ± 9,9	53,1 ± 11,3	39,4 ± 8,3	35,0 ± 8,0
Atak dışında	46,7 ± 9,8	53,6 ± 11,3	39,6 ± 8,3	36,1 ± 13,2
p değeri	0,85	0,86	0,95	0,74

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir
p değeri; paired t-testi

Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Auralı migren hastalarında sağ taraf görsel uyarı TCD verileri

n=9	Ortalama Kan akım hızı cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Atakta	42,4 ± 8,1	49,6 ± 9,2	35,9 ± 7,5	39,1 ± 6,4
Atak dışında	45,5 ± 8,6	53,1 ± 10,6	38,2 ± 7,5	39,2 ± 8,3
p değeri	0,37	0,43	0,43	0,95

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

4.7. Aurasız migren hastalarında görsel uyarı

Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Aurasız migren hastalarında sol taraf görsel uyarı TCD verileri

n=17	Ortalama Kan akım hızı (cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Atakta	45,9 ± 2,5	51,5 ± 3,3	40,4 ± 2,0	27,3 ± 4,9
Atak dışında	44,4 ± 1,8	50,2 ± 1,9	38,6 ± 1,8	31,2 ± 2,4
p değeri	0,41	0,59	0,22	0,37

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında görsel uyarıya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verilerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Aurasız migren hastalarında sağ taraf görsel uyarı TCD verileri

n=17	Ortalama Kan akım hızı (cm/s)	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Reaktivite (%)
Atakta	48,5 ± 2,3	55,8 ± 2,8	41,8 ± 1,9	33,5 ± 2,8
Atak dışında	46,7 ± 2,0	53,3 ± 2,2	40,3 ± 1,8	33,0 ± 3,2
p değeri	0,46	0,41	0,45	0,87

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

4.8. Auralı migren hastalarında nefes tutma verileri

Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol ve sağ taraf kan akım hızı verileri ve nefes tutma indeksi istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.16 ve 4.17)

Tablo 4.16: Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri

n=10	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Atakta	49,9 ± 14,9	36,6 ± 11,1	1,71 ± 1,2
Atak dışında	53,3 ± 10,6	34,2 ± 9,4	1,67 ± 1,1
p değeri	0,41	0,47	0,94

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

Tablo 4.17: Auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri

n=9	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Atakta	47,8 ± 14,5	35,1 ± 12,7	1,85 ± 1,6
Atak dışında	50,9 ± 15,0	32,8 ± 11,5	1,65 ± 1,4
p değeri	0,39	0,22	0,63

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

4.9. Aurasız migren hastalarında nefes tutma verileri

Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol ve sağ taraf kan akım hızı verileri ve nefes tutma indeksi istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.18 ve 4.19)

Tablo 4.18: Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sol taraf kan akım hızı verileri

n=17	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Atakta	48,2 ± 13,1	33,2 ± 9,8	1,72 ± 0,9
Atak dışında	48,1 ± 10,6	33,4 ± 10,0	1,44 ± 0,7
p değeri	0,96	0,92	0,34

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

Tablo 4.19: Aurasız migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında nefes tutmaya karşılık gelen sağ taraf kan akım hızı verileri

n=17	Maksimum Kan akım hızı (cm/s)	Minimum Kan akım hızı (cm/s)	Nefes tutma indeksi (%/sn)
Atakta	51,2 ± 11,7	34,9 ± 8,0	1,81 ± 0,9
Atak dışında	50,4 ± 10,5	35,8 ± 9,2	1,42 ± 0,8
p değeri	0,76	0,66	0,21

Veriler ortalama ± Standart Hata şeklindedir, p değeri; paired t-testi

5. TARTIŞMA

Baş ağrılarının önemli bir bölümünü oluşturan migren, genellikle kadınlarda daha sık olup, en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Migrenin auralı ve aurasız formlarını epidemiolojik çalışmalarda her zaman belirleyebilmek kolay gözükmemekle birlikte, güvenilir çalışmalarda migrenlilerin %25-30'unun auralı olduğu saptanmıştır. Bizim hastalarımızın da çoğunluğunu kadınlar oluşturuyordu. Yaş ortalamaları da aurasız migrenlilerde 35.1, auralı migrenlilerde 40.7 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması da 32.4 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaşlar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubunda erkek hasta sayısı hasta grubuna göre daha yüksek oranda idi. Yıllık ortalama atak sıklığı aurasız migrenlilerde en fazla 40-50 arasında, auralı migrenlilerde 10-20 arasında idi. Bu da atakların aurasız migrenlilerde auralı migrenlilere göre daha sık tekrarladığını göstermektedir (1-3). Ayrıca çalışmamızda, ağrı aurasız migren hastalarının %22'sinde bilateral, %38.8'inde sağ tarafta, %38.8' inde sol tarafta yerleşimliydi. Ağrı, auralı migren hastalarının %33.3'ünde bilateral, %22.2'sinde sağ taraf, %44.4'ünde sol taraf yerleşimliydi. Ortalama yıllık atak sayısı aurasız migrende en fazla 40-50 arası, auralı migrende 11-20 idi. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori kranial damarlardaki vazospazm ve vasodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoride atakların ortaya çıkışında beynin aşırı duyarlılığı yani uyarılma eşiğinde düşme ile ilişkili olabileceği ve olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların (locus seruleus, dorsal raphe çekirdeği, periakuaduktal gri madde) jeneratör rol oynayarak atağı başlattığı öne sürülmektedir. Migrenin dönemlerini farklı mekanizmalar ile açıklamak gerekmektedir. Migren auraları çoğunlukla vizueldir ve nöronal yoğunluğun yüksek olduğu, ağrının başladığı tarafın karşı hemisferindeki

beyin alanlarında başlar. Öne doğru yayılan interiktel jeneralize nöronal hipereksitabilite ve ardından nöronal metabolik gereksinimde azalma ile oluşan yayılan depresyon ve oligemi gelişmektedir. Yayılan depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir. Ağrı sırasında ise, yayılan depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk. süren kan akımı artışı, vasodilatasyon gelişir. Bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de (locus seruleus, dorsal raphe çekirdeği) aktive olduğu gösterilmiştir. Seratonerjik ve aminerjik uyarı ile serebral kan akımı düzenlenmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirlik etkilenmektedir. Bu nöromedyatörlerin trigeminovasküler sistemi etkilemesi ile oluşan nörojenik inflamasyon ve vasodilatasyon ağrının oluşmasında rol almaktadır (77).

İnsan beyni fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü sağlamak için sürekli oksijen desteğine ihtiyaç duyar. Beyin dokularında depolanan oksijenin lokal miktarı metabolik ihtiyaçlara göre daha azdır. Bu yüzden yeterli oksijenasyon seviyelerinin sağlanması için spesifik bir mekanizma gereklidir. Sağlıklı insan beyni küçük arterler ve kapillerin çaplarının değişmesi nedeniyle oksijen ve glukoz ihtiyacı ile birlikte kapillerdeki kan akımını ayarlayabilir ve bu fenomen "vasonöronal coupling" olarak bilinir (78). Bu temel olarak küçük prekapiller beyin arterlerinin serebrovasküler rezistansının kontrolü ile sağlanır. Sistemik perfüzyon basıncının fizyolojik değişimleri serebrovasküler otonöregülasyonla kompanse edilmektedir. Asetazolamid veya hiperkapni serebral vasküler yatakta vazodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otonöregülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. Buna "vasomotor reaktivite" denir. Transkraniyal Doppler Sonografi ile hiperkapni veya asetazolamid gibi vasoaktif ajanların uygulanması sırasında serebral kan akım hızlarının (CBFV) ölçümü ile serebral perfüzyon rezervi tayin edilebilir. Vasonöronal coupling uygun nöronal stimülasyon sırasında CBFV değişikliklerini yansıtmaktadır. Nöronal disfonksiyon CBFV anormallikleri ile birlikte (79).

Girişimsel olmayan ve düşük maliyetli serebral hemodinamik değerlendirme metodlarından olan Transkraniyal Doppler Sonografi, serebral arterlerin ortalama kan akım hızlarının (V_{mean}) kayıtlanması ile serebral perfüzyonun değerlendirilmesinde bize bilgi vermektedir. Geniş bazal serebral arterlerin V_{mean} değerleri, bölgesel akım dağılımını, otoregülasyon cevabını ve normal kişilerde CO₂ reaktivitesi ile hastalarda sınırlı serebral kan akımı hakkında bilgi sağlayarak serebral perfüzyonu yansıtmaktadır (80). Olesen'in (81) migren patofizyolojisine yönelik TCD çalışmasında, auralı migren hastalarında atağın erken fazında bir hemisferde posterior fokal hipoperfüzyon olduğu ve öne doğru bu hipoperfüzyonun yayılarak hemisferin posterior 1/3-1/2 bölümünü kapsadığını göstermiştir. Hipoperfüzyon baş ağrısı fazına kadar kalıcı olmuştur. Hastadan hastaya farklılık göstermekle birlikte baş ağrısının başlaması ile hipoperfüzyon bir saatten birkaç saate kadarki dönemde yerini hiperperfüzyona bırakmıştır ve rCBF azalırken baş ağrısı başlamaktadır. Aurasız migrende ise fokal rCBF anormallikleri olmamakta fakat global olarak akım artmaktadır. Bu sonuçlar auranın kortikal yayılan depresyonla oluştuğunu, bunun da pial perivasküler sinirlerin lokal irritasyonu yoluyla iyonik ve nörotransmitter değişiklikleri ile olduğunu düşündüren kanıtlar sağlamıştır. Bu nedenle aurasız ve auralı migrende farklı sonuçlar gösterilmesi bu iki hastalığın iki farklı antite olarak incelenmesini gerektirmektedir.

Migren atağı sırasında serebral kan akımında görülen değişiklikler Wolff'un öne sürdüğü aurada vazokonstrüksiyon, ağrıda vasodilatasyon görüşünden bu yana birçok araştırmaya konu olmuştur. Vazoreaktiviteyi inceleyen çalışmalarda önceleri tercih edilen yöntem SPECT iken daha yeni tarihli çalışmalarda TCD kullanılmıştır (3).

Thie ve ark. (82)'ları 13 aurasız ve 5 auralı migren hastasını atakta ve atak dışında TCD ile incelediklerinde, ataklar sırasında aurasız migren

hastalarında akım hızlarında azalma bulmuştur. Auralı migrenlilerde ise akım hızlarında artış bulmuşlardır. Bu bulgular baş ağrısı tarafı ile veya nörolojik aura tarafı ile korelasyon göstermemiştir. Bu sonuçlar aurasız migrende ataklar sırasında vazodilatasyon ve auralı migrende ataklar sırasında vazokonstrüksiyon olduğunu göstermiştir. Thie ve ark. (73)'ları auralı ve aurasız migrenli 100 hastayı baş ağrısız periyotta TCD ile incelemiş ve kontrol olguları ile karşılaştırdıklarında tüm intrakraniyal arterlerin ortalama akım hızlarını migrenlilerde daha yüksek bulmuşlardır. Gözlerin kapatılmasına cevap olarak gelişen vasküler reaktivite posterior serebral arterden akım değişiklikleri ile ölçülmüş ve migrenlilerde kontrollere göre önemli derecede daha yüksek bulunmuştur.

Abernathy ve ark. (63)'ları 182 migren hastasında ataklar arasında ve 38 kontrol olgusunda akım hızlarını değerlendirmiş ve migrenlilerde kontrollere göre daha yüksek kan akım hızı bulmuştur. Ancak auranın olup olmadığı ve ağrı lateralizasyonu bu çalışmada gösterilmemiştir.

Zanette ve ark. (83)'ları TCD yardımı ile 9 auralı ve 22 aurasız migren hastasında spontan ataklar ve ataksız dönemlerde ACA, MCA ve PCA' dan kan akım hızlarını değerlendirmiştir. Auralı migrenlilerde ataklar sırasında kan akım hızları azalmıştır. Aurasız migren hastalarında ise ataklar sırasında kan akım hızları artmıştır. Bu bulgular auralı migrenlilerde vazokonstrüksiyon, aurasız migrende vazodilatasyon ile uyumluydu.

Rosengarten ve ark. (84)'ları atak ve baş ağrısız dönemde migren hastalarında TCD kullanarak serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir. Atak sırasında migren grubunda damar tonusunda ve istirahat absolu akım hızlarında önemli artış bulunmuşken, maksimum akım hızında ise atakta önemli artış olmamıştır.

Benedittis ve ark. (85)'ları 13 auralı ve 35 aurasız migren hastalarında ve 14 kontrol grubunda, spontan ve histamin ile aktive edilmiş ataklar

sırasında ve baş ağrısız dönemde serebral kan akımlarındaki değişiklikleri TCD ve SPECT ile karşılaştırmışlardır. Aurasız migren grubunda kommon karotid, internal ve eksternal karotid, oftalmik ve MCA' dan yapılan ölçümler kontrol grubundan farksız çıkmıştır. Ataklar sırasında istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde MCA ve internal karotid arterde kan akım hızı azalmış, interiktal fazda ise oftalmik ve eksternal karotid arterde akım hızı artmıştır. SPECT ise ağrısız periyotta bu hastalarda bölgesel kan akım hızında herhangi bir asimetri göstermemesine rağmen ataklar sırasında hastaların % 74' ünde özellikle oksipital bölgede olmak üzere unilateral hipoperfüzyon göstermiştir. Auralı migren grubunda ise ağrısız tarafla karşılaştırıldığında atak sırasında ağrılı tarafta TCD ile kayıtlanan MCA kan akım hızı önemli oranda azalmıştır. SPECT ile bu hastaların yaklaşık 2/3'ünde ataklar arasında hipoperfüzyon gösterilmiştir. Ataklar sırasında hastaların çoğunda özellikle parieto-okspital bölgede olmak üzere rCBF'de belirgin azalma olmuştur. Böylece TCD ile gösterilen genel kan akım hızı azalmasına bağlı olarak SPECT posterior rCBF asimetrisini ortaya koymuştur (84). Ancak bu çalışma ile aurasız ve auralı migrenin iki farklı antite olduğu desteklenememiştir.

Rieke ve ark. (86)'ları ise atakta (n= 30), interiktal dönemde migren hastalarında (n= 30) ve kontrol grubunda (n= 20) fonksiyonel TCD ve magnetoensefalografi çalışması yapmışlar ve TCD çalışmasında migren grubunda kontrollere göre MCA' dan ölçülen ortalama kan akım hızlarını istirahatte başağrılı tarafta yüksek ve aynı tarafta CO₂' e vasomotor yanıtı düşük bulmuşlardır.

Totaro ve ark. (76)'ları ise auralı ve aurasız migren hastalarında spontan ataklarda her iki taraf MCA kan akım hızlarını önemli oranda azalmış bulmuşlardır. Sumatriptan uygulamasından sonra ise her iki internal karotid arterde ve Baş ağrısı tarafındaki MCA' dan ölçülen akım hızının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç migren atağı sırasında gelişen vazodilatasyonu ve sumatriptan tedavisinden sonra internal karotid arter ve

MCA ' da vazokonstrüksiyonun geliştiğini göstermiştir. Totaro ve ark. (87)'ları başka bir çalışmada ise baş ağrısız intervaller sırasında migrenlilerdeki serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir. Auralı 30, aurasız 30 ve 30 kontrol grubunda ataksız intervallerde TCD ile %5 CO₂ ve %95 O₂ karışım inhalasyonundan sonra hiperkapni sırasında vasomotor cevaplar değerlendirilmiştir. Ardından spontan hiperventilasyon yaptırılarak hipokapni sırasında değerlendirmişlerdir. Bir hafta arayla iki farklı ölçüm sonucunda CO₂ inhalasyonu sırasındaki reaktivite indeksi her iki ölçüm içinde her üç grupta farklılık göstermiştir. Aurasız migren grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük değerler bulunmuştur. Hipokapniden sonra ise reaktivite indeksi migren hastalarında ve kontrol grubunda farklılık göstermemiştir. Bu sonuç aurasız migren hastalarının serebral arteriollerinin hiperkapniye vasodilatör cevabının kontrollere göre azalmış olduğunu göstermiştir, ki bu da migren hastalarında zaten gelişmiş olan vasodilatasyona bağlı olabilmektedir.

Fiermonte ve ark. (88)'ları da benzer şekilde 15 auralı, 15 aurasız ve 15 kontrol olgusunda TCD ile interiktal periyotta serebrovasküler CO₂ reaktivitesini değerlendirmişler ve sonuçta auralı migren hastalarında artmış reaktivite bulmuşlardır. Thomsen ve ark. (79)'larının yaptığı çalışma da bu sonucu desteklemiştir. Thomsen ve ark. (89)'larının yaptığı bir diğer çalışmada tek taraflı baş ağrısı olan 25 aurasız migren hastasında ataklar sırasında MCA kan akım hızını baş ağrısı tarafında ağrısız tarafa göre düşük bulmuşlardır. Ataklar dışında ise böyle bir farka rastlanmamıştır. Harer ve ark. (64)'ları CO₂ inhalasyonu ile hiperkapni oluşturarak gerek auralı gerekse aurasız migrenli hastalarda atak sırasında vazoreaktivitenin azaldığını göstermişlerdir.

Uzuner ve ark. (37)'ları atak dışında migren hastalarında TCD kullanarak basit ve komplike uyarı ile yaptıkları çalışmada aurasız migren hastalarında görsel uyarıya karşı gelişen kan akım hızı değişiklikleri kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, auralı migren hastalarında iki taraflı

olarak göreceli kan akım hızları kontrollere ve aurasız migren hastalarına göre artmıştır. Aura gelişen tarafta ise artış istatistiksel olarak anlamlı derecede olmuştur. Bu bulgu, auralı migren hastalarının atak dışında kortikal hipereksitabilite ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Uzuner ve ark. (72)'lerinin yaptığı başka bir çalışmada ağrılı dönemde migren hastalarında vasonöronal couplingi araştırmıştır. Bu çalışmada ağrı sırasında hem auralı hem de aurasız migren hastalarında görsel uyarıya karşı geliştirdikleri vasküler cevabın atak dışındakilerin aksine belirgin derecede azalmış olduğunu göstermişlerdir.

Valikovics ve ark. (75)'lerinin yaptığı bir çalışmada, interiktal dönemde 51 migren ve 101 kontrol olgusunda TCD ile temel kan akım hızlarını ölçtükten sonra 12 migren ve 19 kontrol hastasına asetazolamid testi yapmış ve somutça migren hastalarının temel kan akım hızları daha yüksekken asetazolamid stimülasyonu migren ve kontrol grubu arasında farklı çıkmamıştır.

Benzer bir çalışma Silvestrini ve ark. (90)'ları tarafından yapılmış ve ataksız periyotta 15 auralı, 15 aurasız migren hastası ile 30 kontrol olgusunda TCD kullanarak hiperkapni ve mental ve motor aktivite sırasında MCA' ya ek olarak ACA ve PCA' da akım hızlarındaki değişiklikler kaydedilmiş ve tüm testlerde vasküler cevap kontrol ve hasta grubunda benzer bulunmuştur. Tek taraflı Baş ağrısı olan hastalarda ise taraflar arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç ile atak dışında auralı ve aurasız migrenlilerde serebrovasküler reaktivitede değişiklik olmadığını göstermiştir.

Kastrup ve ark. (91)'ları interiktal fazda olan migrenlilerle kontrol grubunu ACA, MCA ve PCA' nın hiperkapniye olan cevabını değerlendirmişler ve vazoreaktivitenin migren hastalarında Baş ağrısının dominant olduğu bölgede karşı tarafa göre daha fazla arttığını bulmuşlar fakat benzer farklılık kontrol grubunda da bulunmuş sonuçlarını serebral

vasküler yanıtların migrenlilerde ataklar arasında kontrollere göre daha dikkat çekici olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Demarin ve ark. (92)'lerinin 8 auralı ve 13 aurasız migren hastasında atak aralarında serebral hemodinamiye ve 5- HT düzeylerinin tayinine yönelik çalışmasında, TCD ile asetazolamide serebral vasoreaktivite de değerlendirilmiştir. TCD bulguları hastaların çoğunda normal sınırlar içinde bulunmuşken, aurasız migren hastalarının kan akım hızlarının auralı migrenlilerden daha yüksek bulunmuştur. Kan akım hızları ve pulsatilite indekslerinin karşılaştırıldığı verilerde auralı ve aurasız migren hastalarında atak sırasında serebral hipoperfüzyonun farklılık gösterdiği, auralı migrenlilerde baş ağrısı tarafında sistolik kan akım hızı azalırken pulsatilite indeksi artmış, aurasız migrenlilerde ise hem sistolik kan akım hızı hem de PI artmıştır. Özellikle auralı migren hastalarında serebral vasoreaktivitede azalma gözlenmiştir. Bu sonuç auralı ve aurasız migren hastalarında farklı patojenik mekanizmaların olduğunu düşündürmekte ve nörojenik inflamasyon teorisini desteklemektedir.

Hoon ve ark. (93)'ları migren hastalarında interiktal vasküler değişikliklerin sadece serebral vasküler yapıya sınırlı olmadığını ve jeneralize vasküler bozukluk geliştiğini göstermişlerdir. Bu çalışma ile ataklar arasında migren hastalarının kontrol grubuna göre temporal arter çapları daha geniş bulunmuştur. Iversen ve ark. (94)'lerinin daha önce bildirdiği gibi migren hastalarında interiktal dönemde her iki tarafta temporal arter çapları farklılık göstermemekle beraber migren baş ağrısı etkilenen taraftaki arteriyel çapla ilişkilidir. Migren hastalarında artmış arteriyel gerginlik arteriyel tonustaki artışa bağlı olabilir. Arteriyel tonusun regülasyonu ise kompleks bir düzenleme ile olur ki burada otonomik, humoral ve endotelial mekanizmalar görev alır. Migrende sempatik tonusta daha fazla artış, otonomik fonksiyonda bozulma ve serotonin gibi humoral faktörlerin hepsinin olaya katkısı olmaktadır. Ataklar arasında serotonin düzeyinde düşüş ve atak sırasında artış ile serotonin düzeyi bifazik vasküler cevap

oluşturmaktadır. Ayrıca endotelial NO düzeyi arterlerin mekanik regülasyonunu kontrol etmektedir. NO düzeyinde azalma arteriyel kompliansı azaltmaktadır. Baş ağrısız dönemde migren hastalarında NO yolağında aktivasyon olduğu ve serum elastaz aktivitesinde artış görüldüğü daha önceden de bildirilmişti (1, 2, 31, 95). Kalsitonin gen bağlı peptid (CGRP), hem fonksiyonel hem de strüktürel değişikliklerle vasküler tonusun regülasyonunda rol almaktadır. İnteriktal dönemde CGRP bazal salınımında artış olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda anılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda, atak sırasında tüm migrenlilerde ortalama kan akım hızlarının azalmış, aurasız migren hastalarında azalmış yada artmış ve auralı migren hastalarında azalmış yada artmış olarak saptandığı görülmektedir. Bir kısım yazarlar kan akım hızlarındaki azalmayı vazodilatasyona bağlarken diğerleri vazokonstrüksiyona bağlamışlardır. Benzer şekilde kan akım hızlarındaki artışları da bazı yazarlar vazodilatasyona bağlarken diğerleri vazokonstrüksiyona bağlamışlardır. Bu karşıt sonuçlar ve çelişkili yorumlar hem auralı hem de aurasız migren hastalarındaki vasküler patolojinin tam olarak bilinmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu çalışmalarda değişik arterler (MCA, PCA) üzerinden ölçümler yapılmıştır. Bizim çalışmamızda, atak sırasında sol tarafta (baş ağrısız taraf) ortalama kan akım hızları hem aurasız migren (46,7 cm/s) hem de auralı migren (45,9 cm/s) hastalarında kontrol grubuna (44,3 cm/s) göre benzer bulunmuştur. Bu karşın sağ tarafta (baş ağrılı taraf) ortalama kan akım hızları aurasız migren (48,9 cm/s) hastalarında kontrol grubuna (42,1 cm/s) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,02). Auralı migren (42,5 cm/s) hastalarında ise kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Baş ağrılı dönemde meningeal arterioller ve kapiller düzeyde inflamasyona bağlı olarak bu bölge damarlarındaki vazodilatasyon sonucu basal serebral arterlerden bu bölgeye giden kan akımına karşı direnç azaldığından basal serebral arterlerde kan akımı hızlanmaktadır. Bu nedenle aurasız migren hastalarında kan akım hızlarının artışı, bazal serebral arterlerin (PCA gibi) genişlemesinden değil,

kortikal arterlerin genişlemesine bağlı olduğu düşünülmelidir. Bu durumda aurasız migren hastalarında küçük arterlerin ve kapiller düzeydeki inflamasyonun, auralı migren hastalarından daha fazla ve ön planda olduğu sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızdaki atak sırasındaki maksimum kan akım hızlarına baktığımızda, baş ağrısız tarafta migren hastaları ile kontrol grubu verileri birbirine yakın bulunurken, baş ağrılı tarafta aurasız migren (56,5 cm/s) hastalarında istatistiksel olarak anlamlılık taşımasa da hem auralı migren (49,9 cm/s) hastalarına hem de kontrol grubuna (49,3 cm/s) göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, minimum kan akım hızları (istirahatteki kan akım hızı) baş ağrısız tarafta farklılık göstermez iken, baş ağrılı tarafta aurasız migren (41,9 cm/s) hastalarında kontrol (34,8 cm/s) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Auralı migren (35,8 cm/s) hasta grubu ile kontrol grubu benzerlik göstermiştir. Her iki durumda, yukarıda anlatılan mekanizma ile açıklanabilir. Maksimum kan akım hızlarında önemli artış olmaması, buna karşın minimum kan akım hızlarında önemli artışların olması önceki çalışmalarda da belirtilmiştir. Bu verilerin sonucunda, aurasız migren hastalarında nörovasküler reaktivite, hem baş ağrısız tarafta ($p=0,046$) hem de baş ağrılı tarafta ($p=0,048$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç, kortikal ve menengial küçük damarların inflamasyona bağlı genişlemelerinden sonra, görsel uyarıya karşılık daha fazla genişleyememelerinden kaynaklanmaktadır şeklinde açıklanabilir.

Yukarıda anılan ve sadece vazoreaktivitenin değerlendirildiği çalışmalarda, ortak bulgu her iki migren tipinde de atak sırasında minimum kan akım hızının arttığı ve uyarıda kan akım hızının fazla değişmediği yönündedir. Vazoreaktivite uyarı ve istirahatteki kan akım hızları arasındaki farkın yüzdesel değişimi şeklinde ifade edildiğinden, sonuçta vazoreaktivitenin azaldığı yazarlar tarafından belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda atak sırasında nefes tutma ile baş ağrısız tarafta, maksimum

ve minimum kan akım hızları ile nefes tutma indeksi (vazoreaktivite) aurasız migren grubunda (1,58) ve auralı migren grubunda (1,72) ile kontrol grubunda (1,60) benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Buna karşın, baş ağrılı tarafta maksimum ve minimum kan akım hızları karşılaştırıldığında aurasız migren grubunda (51,8 cm/s ve 35,6 cm/s) ve auralı migren grubunda (48,1 cm/s ve 35,3 cm/s) kontrol grubuna (43,0 cm/s ve 28,1 cm/s) göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla beraber, nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bizim verilerimiz literatür verileri ile tam uyum göstermemektedir. Her ne kadar minimum kan akım hızlarındaki yükseklik literatürde belirtildiği gibi olsa da maksimum kan akım hızlarının da yüksek çıkması, vazoreaktivite değerlerinin normal çıkmasına neden olmaktadır. Bu durum hasta sayılarındaki farklılık, hasta gruplarındaki farklılık ve yöntem farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Atak dışında yapılan çalışmaların sonucunda, bütün migren hastaları göz önüne alındığında ortalama kan akım hızlarının yüksek olduğu, buna karşın auralı ve aurasız migren hastalarının ayrı ayrı incelendiğinde kan akım hızlarının kontrol grubuna göre farklı olmadığı görülmektedir. Bu çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda da ağrısız dönemlerde hem baş ağrılı hem de baş ağrısız tarafta ölçülen ortalama kan akım hızları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu veriler, literatürde yer alan migren hastalarını ayrı ayrı inceleyen çalışmalar ile uyumludur. Bunun yanı sıra maksimum kan akım hızları her iki migren grubunda kontrol grubuna göre anlamlılık göstermemiştir. Ancak, baş ağrılı tarafta, aurasız migren hastalarında minimum kan akım hızı (40,3 cm/s) kontrol grubuna (34,5 cm/s) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bunun sonucunda da görsel uyarıya karşılık gelen kan akım hızı değişimi (nörovasküler reaktivite) aurasız migren hastalarında, baş ağrılı tarafta (%33) kontrol grubuna (%42,4) göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,02$). Auralı migren grubunda ise anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Literatürde, auralı migren grubunda atak dışında nörovasküler reaktivitenin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu buna karşın aurasız migren

hastalarında değişmediği bildirilmiş olmasına karşın, ayırım yapmaksızın tüm migrenliler ele alındığında da nörovasküler reaktivitenin kontroller göre yüksek olduğu öne sürölmüştür. Hem literatürün kendi içinde hem de bizim çalışmamız ile literatür arasındaki bu uyumsuzluğun, özellikle kullanılan yöntemlerin belirgin olarak farklı olmasından kaynaklandığını düşünörmektedir. Auralı migren hastalarında vasküler patolojinin ön planda olmadığı düşünöldüğünde bizim bulgularımızın bu düşünce ile uyumlu olduğu açıktır. Aurasız migren hastalarında ise daha önce bahsedilen küçük vasküler yapılardaki inflamasyon sonucunda fonksiyonel vasküler hasarın (artmış vasküler tonus) olabileceği, ancak bu hasarın sadece uygun incelemeler ile gösterilebileceği ve klinik olarak belirti vermeyebileceği de düşünölmelidir.

Atak dışında yapılan çalışmalarda, vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesi çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Tüm migrenlileri ele alan çalışmalarda, vazomotor yanıtın düşük veya farksız olduğu, aurasız migrenlilerde düşük veya farksız olduğu, auralı migrenlilerde de yüksek, düşük ya da farksız olduğu şeklinde sonuçlara varılmıştır. Bizim çalışmamızda atak dışında, her ne kadar aurasız migren hastalarında nefes tutma indeksi düşük bulunsa da, baş ağrısız taraf değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Baş ağrılı tarafta ise minimum kan akım hızları değerlendirildiğinde, aurasız migren hastalarında (35,8 cm/s) kontrol grubuna (28,3 cm/s) göre anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0,04$). Buna karşın nefes tutma indeksleri arasında, yine aurasız migren hastalarında düşük değerler olsa da, anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aurasız migren hastalarında vasküler tonusun atak dışında da stabil olmadığını ve yüksek olarak devam ettiği öne sürölebilir.

Çalışmamızda auralı migren hastaları, kendi içlerinde değerlendirildiğinde, atakta ve atak dışında görsel uyarıya karşılık gelişen kan akım hızı değerleri ve kan akım hızı değişimleri (nörovasküler reaktivite) arasında hem baş ağrılı tarafta hem de baş ağrısız tarafta anlamlı farklılıklar

bulunmamıştır. Aynı şekilde atakta ve atak dışında, hem baş ağrılı tarafta hem de baş ağrısız tarafta, nefes tutma ile ortaya çıkan kan akım hızı değişiklikleri ve nefes tutma indeksi (vazoreaktivite) değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Benzer şekilde aurasız migren hastalarını da kendi içlerinde değerlendirdiğimizde; atakta ve atak dışında, hem baş ağrılı tarafta hem de baş ağrısız tarafta yapılan incelemelerde, görsel uyarıya karşılık gelen kan akım hızları ve kan akım hızı değişiklikleri (nörovasküler reaktivite) arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Nefes tutma ile oluşturulan kan akım hızları ve kan akım hızı değişikliklerinde (vazomotor reaktivite) atakta ve atak dışında, hem baş ağrılı hem de baş ağrısız taraf verileri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu veriler hem aurasız hem de auralı migrende atak dışında ve atak sırasında ölçülen nörovasküler reaktivite ve vazoreaktivitenin fazlaca değişiklik göstermediğine işaret edebilir. Öncelikle belirtmek gerekirse, çalışmamızı bütünüyle düşünecek olursak literatürde benzer bir çalışma olmadığı için bire bir veriler ile karşılaştırmak mümkün değildir.

Sonuç olarak, her iki migren grubunda da atak dışında ve atak sırasında, gerek baş ağrılı taraf gerekse baş ağrısız taraf verileri arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bu sonuçlar hastaların verilerinin normal olduğuna değil, var olan bozukluğun atak dışında ve atak sırasında da devam ettiği şeklinde yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kısaca, PCA alanında, gerek baş ağrısı sırasında gerekse baş ağrısız dönemde, hem nörovasküler hem de vazoreaktivitenin değerlendirildiği bu çalışmada; baş ağrılı dönemde ortalama kan akım hızları ve minimum kan akım hızları aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, aurasız migren hastalarında nörovasküler reaktivite kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, nefes tutma incelemesinde de baş ağrılı tarafta maksimum ve minimum kan akım hızları aurasız migren grubunda ve auralı migren grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, ancak nefes tutma indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Baş ağrısız dönemde yapılan incelemelerde de, ortalama kan akım hızları ve maksimum kan akım hızları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak, aurasız migren hastalarında minimum kan akım hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun sonucunda da görsel uyarıya karşılık gelen kan akım hızı değişimi (nörovasküler reaktivite) aurasız migren hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Auralı migren grubunda ise anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Benzer şekilde baş ağrılı tarafta minimum kan akım hızları aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Buna karşın nefes tutma indeksleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Dikkate alınması gereken önemli bir konu da bu çalışmanın küçük hasta grupları ile yapılmış olmasıdır. Her ne kadar hastaların verileri homojen dağılımlı olsa da, daha büyük hasta sayıları ile yapılacak benzer yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar da farklı sonuçlar alınabileceği göz önüne alınmalıdır. Bunun yanı sıra, bu yöntemler ile daha gerçekçi verilere ulaşılamayacağı, yöntem değişikliği gerekliliği ya da transkranyal Doppler tekniği ile daha fazla bilgi edinilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practise. Isis Medical Ltd in Oxford 1998; 41-114
- 2- Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache. Lippincott Williams and Wilkins. Houston 2000: 1-86.
- 3- Dora B. Migren ve diğer primer başağrılarında vazomotor reaktivite. Journal of Turkish Cerebrovascular Disease 2005; 11:3; 91-96
- 4- Uzuner N. Fonksiyonel Transkraniyal Doppler ve Migren Baş Ağrısı. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 10:4; 263-271
- 5- The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 2004; 24(1): 8-160.
- 6- Silberstein SD. Migraine. Lancet 2004; 363: 381-91
- 7- Curtis P. Schreiber, MD. The Pathophysiology of Migraine. DM, October 2006; 52; 385-401
- 8- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994; 117: 199-210
- 9- Frieberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. Lancet 1991; 338: 13-17
- 10- Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia 2001; 21: 757- 760
- 11- Coleston DM, Kennard C. Visual changes in migraine: indications of cortical dysfunction. Cephalalgia 1993; 13 (Suppl. 13): 11

- 12- Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA. Perfusion- weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998; 43 (1): 25-31.
- 13- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
- 14- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5:159-77
- 15- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13: 1167-77.
- 16- Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, Lotti S, Zaniol P, Lugaresi E, Barbiroli B. 31P- Magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44: 666-668.
- 17- Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under- inhibition: evidence from a novel funtional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000; 20-6: 525-32.
- 18- Benedek K, Tajti J, Janakay M, Vecsei L, Benedek G. Spatial contrast sensivity of migraine patients without aura. *Cephalalgia* 2002; 22-2: 142-5.
- 19- Wray GH, Mijovic- Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1994; 118: 25-35.

- 20- Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz L, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo ³¹ phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39: 538- 541.
- 21- Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40: 284-292.
- 22- Shimomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K, Takahashi K. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 215-8.
- 23- Montagna P, Sayuegna T, Cortelli P, Lugaresi E. Migraine as a defect of brain oxidative metabolism: a hypothesis. *J Neurol* 1989; 236: 124-125.
- 24- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.
- 25- Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 1999;89:901-7.
- 26- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000;86:133-8.
- 27- Tzourio C, El Amrani M, Ladislas R, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* 2000; 47: 648-51.
- 28- Strecker T, Dux M, Messlinger K. Increase in meningeal blood flow by nitric oxide-interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. *Cephalalgia* 2002; 22: 233-41.

- 29- Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metaclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994;14:297-300.
- 30- Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 325-8.
- 31- Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999; 4-19: 218-222.
- 32- Tassorelli C, Blandini F, Costa A, Preza E, Nappi G. Nitroglycerin-induced activation of monoaminergic transmission in the rat. *Cephalalgia* 2002; 22-3: 226-232.
- 33- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Cilt 1. Raven pres in New York 1993: 165-508.
- 34- Stirparo G, Zicani A, Favilla M, Lipari M, Martelletti P. Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of asymptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia* 2000; 20-2: 100-6.
- 35- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Headache & Facial Pain*. *Clinical Neurology* 1996; 87-90.
- 36- Evers S, Quilbeldey F, Grotemeyer K-H, Suhr B, Husstedt I-W. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* 1999; 19: 485-491.
- 37- Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri (vasoneural coupling); Transkraniyal Doppler Sonografi çalışması. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997; 3: 17-20.

- 38- Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Migren hastalarında yüksek dereceli görsel uyarı ile nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişikliklerinin eşzamanlı iki taraflı Transkraniyal Doppler ile değerlendirilmesi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998; 4: 1-7.
- 39- Gücüyener D, Uzuner N, Özkan S, Özdemir G. Transkranyal Doppler nöronal aktivasyonu direkt olarak değerlendirebilir mi? Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001; 7: 29-33.
- 40- Kropp P, Gerber WD. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? Cephalalgia 1993; 13: 37-41.
- 41- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation- findings and perspectives in migraine. Cephalalgia 1993; 13: 33-6.
- 42- Schoenen J, Timsit- Berthier M. Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. Cephalalgia 1993; 13: 28-32.
- 43- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. Cephalalgia 1995; 15: 123-128.
- 44- Ambrosini A, Noordhout A, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. Cephalalgia 2003; 23:13-31.
- 45- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation in subject at risk for migraine without aura. Pain 2001; 94: 159-167.
- 46- Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. J Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1208-1211.
- 47- Giffin NJ, Kaube H. The electrophysiology of migraine. Curr Opin Neurol. 2002; 15: 303-9.

- 48- Backer M, Sander D, Hammes MG, Funke D, Deppe M, Conrad B, Tölle TR. Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation. *Cephalalgia* 2001; 21-5: 611-6.
- 49- Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during migraine attack. *Cephalalgia* 2000; 20: 714-719.
- 50- Veit U, Becker MD, Hans C. Hansen MD, Uta Brewitt, Andreas Thie MD. Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction. *Stroke* 1996; 27: 446-449.
- 51- Gawel M, Connolly JF, Clifford Rose F. Migraine patient exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *Headache* 1983; 23: 49-52.
- 52- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potential during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 121: 233-41.
- 53- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KMA. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: evidence from TMS, fMRI and MEG studies. *Headache* 1999; 39-343.
- 54- Magnusson JE, Becker WJ. A comparison of disability and psychological factors in migraine and transformed migraine. *Cephalalgia* 2002; 22-3: 172-8.
- 55- Panczel G, Daffertshofer M, Ries S, Spiegel D, Hennerici M. Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke* 1999; 30: 619-623.
- 56- Afra J, Ambrosini A, Genicot R, Albert A, Schoenen J. Influence of colors on habituation of visual evoked potentials in patients with migraine with aura and healthy volunteers. *Headache* 2000; 40: 36-40.

- 57- Ambrossini A, De Pasqua V, Afra J, Sander PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potential (P50) in migraine patients another indication of abnormal sensory processing?. *Neurosci. Letters* 2001; 306:132-4.
- 58- Heger U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 173-187.
- 59- Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996; 46: 1404- 1409.
- 60- Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165- 229.
- 61- Jorgensen LG. Transcranial Doppler ultrasound for cerebral perfusion. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1995; 625: 1-44.
- 62- Özdemir G, Uzuner N, Kutluk K. Transcranial Doppler in clinical diagnosis. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997; 3: 47-54.
- 63- Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergerson S, Ramos M, Call D, O'Rourke D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994; 34: 198- 203.
- 64- Harrer C, Von Kummer R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine: assessment by Transcranial Doppler Ultrasound. *J Neurol* 1991; 238: 23-6.
- 65- Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by Transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990; 10: 95-9.

- 66- Uzuner N, Özkan S, Gücüyener D, Özdemir G. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2002; 8: 217- 221.
- 67- Uzuner N, Özkan S, Çınar N. Cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 737- 741.
- 68- Uzuner N, Asil T, Ak İ, Vardareli E, Özdemir G. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with demantia. *Journal of the Neurological Sciences* 2001; 187: 143.
- 69- Uzuner N, Yalınbaş Ö, Gücüyener D, Özdemir G. Hand gripping effect on cerebral blood flow in normal subject. *European Journal of Ultrasound* 2000; 11: 147-150.
- 70- Uzuner N, Gücüyener D, Özkan S, Özdemir G. Vasoneuronal coupling in patients with acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 2001; 8:27.
- 71- Uzuner N, Özkan S, Özdemir G. Cognitive habituation by means of visually evoked blood flow velocity changes in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2001; 187: 100- 105.
- 72- Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Assessment of vasoneuronal coupling in migraine patients by simultaneous two- channel Transcranial Doppler using higher- level visual stimuli. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1998; 4: 1- 7.
- 73- Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K. Transcranial Doppler Evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache- free period. *Headache* 1990; 30: 201- 8.
- 74- Anzola GP, Magoni M, Dallo Volta G. Abnormal cerebrovascular reactivity in headache- free migraineurs. A Transcranial Doppler study. *Cerebrovascular Dis* 1993; 3: 105-10.

- 75- Valikovics A, Olah L, Fulesdi B, Kaposzta Z, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by Transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996; 36: 323-8.
- 76- Totaro R, De Matteis G, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks. *Headache* 1997; 37: 635-9.
- 77- Lambert GA, Michalicek J, Storer RJ, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons *Cephalalgia* 1999; 19: 631- 8.
- 78- Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuraonal coupling. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 125- 38.
- 79- Molinari F, Liboni W, Grippi G, Negri E. Relationship between oxygen supply and cerebral blood flow assessed by transcranial Doppler and near – infrared spectroscopy in healty subjects during breath- holding. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2006; 3:16.
- 80- Thomsen LL, Iverson HK, Olesen J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura- a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995; 15: 211-5.
- 81- Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine:pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1991; 3:1- 28.
- 82- Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990; 30: 209- 15.
- 83- Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992; 23: 680- 5.

- 84- Rosengarter B, Sperner J, G6rgen- Pauly U, Kaps M. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension- type headache during headache- free interval and attack. *Headache* 2003; 43: 458-463.
- 85- Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache- free periods and spontaneous / induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *Neurosurg Sci* 1999; 43: 141- 146.
- 86- Rieke K, Galen CC, Baker L, Dalessio DJ, Schwartz BJ, Torruella AK, Otis SM. Transcranial Doppler ultrasound and magnetoencephalography in migraine. *J Neuroimaging* 1993; 3: 109-114.
- 87- Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache- free intervals. *Cephalalgia* 1997; 17: 191- 194.
- 88- Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity CO₂ in migraine with aura and without aura. A Transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 166-9.
- 89- Thomsen LL, Iverson HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 109- 16.
- 90- Silvestrini M, Cupini LM, Trosini E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995; 26: 81-83.
- 91- Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migarineurs: A Transcranial Doppler study. *Headache* 1998; 38: 608- 613.

- 92- Demarin V, Rundek T, Podobnik- Sarkanji S, Lovrencic- Huzjan A. A correlation of 5- hydroxytryptamine and cerebral vasoreactivity in patients with migraine. *Funct Neurol* 1994; 9: 235-45.
- 93- Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Strujiker- Boudier HA, Van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23: 96- 104.
- 94- Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt- Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990; 336: 837-9.
- 95- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998; 18: 27- 32.