

**ARAŞTIRMA YAZILARI****ORIGINAL ARTICLE****MİGREN BAŞ AĞRILARINDA GÖRSEL UYARI İLE ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN NÖROVASKÜLER REAKTİVİTE VE NEFES TUTMA İLE ARKA SEREBRAL ARTERDE OLUŞAN VASKÜLER REAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ****Gülnur TEKGÖL UZUNER, Nevzat UZUNER****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

**AMAÇ:** 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, transkraniyal 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.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya 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 transkraniyal Doppler ile basit görsel uyarı ve ardından nefes tutma testi yapıldı.

**BULGULAR:** Hem aurasız hem de auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında elde edilen görsel reaktiviteler arasında farklılık saptanmamıştır. Aurasız migren hastalarında nefes tutma reaktivitesi de benzer bulunmuştur. Buna karşın auralı migren hastalarında atakta (%36.7) ve atak dışında (%60.6) elde edilen nefes tutma reaktiviteleri arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir ( $p<0,001$ ). Aurasız migren hastalarında hem atak döneminde (%33.8) hemde atak dışında (%33.1) görsel reaktivite kontrol grubuna (%39.4) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Atak sırasında nefes tutma reaktivitesi auralı migrende (%36.7) kontrol grubuna (%53.9) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,02$ ).

**YORUM:** Çalışmamız, hem görsel reaktivite hem de nefes tutma reaktivitesinin arka serebral arterde yapılan ilk çalışmasıdır. Auralı migren hastalarında atakta veya atak dışında kontrol grubuna göre farklı görsel uyarı cevabı oluşmazken, aurasız migren hastalarında atakta ve atak dışında görsel uyarı cevabı azalmış olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar; a) Aurasız migren hastalarında nöronal enerji rezervinin, baş ağrısı atağına bağlı olmaksızın, auralı migren hastalarına göre daha az olduğunu düşündürebilir; b) Auralı migren hastalarında aura fazına eşlik eden yayılan depresyonun auralı migren hastalarının nöronal enerji rezervi üzerine olumsuz etki etmediğini, hatta koruyucu etkisi olduğunu düşündürebilir; c) Bundan başka, auralı migren hastalarında nöronal hiperaktivitenin aurasız migren hastalarına göre daha fazla olduğu da düşünülebilir. Buna karşın nefes tutma ile oluşan vasküler reaktivite atakta auralı migren grubunda azalmış, ancak atak sonrasında normale dönmüştür. Bu sonuç ise auralı migren hastalarında vasküler yatağın daha fazla etkilendiğine işaret edebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Baş ağrısı, migren, nefes tutma, ultrasonografi, vazoreaktivite.

**ASSESSMENT OF NEUROVASCULAR REACTIVITY AT POSTERIOR CEREBRAL ARTERIES TO VISUAL STIMULATION AND VASCULAR REACTIVITY BY MEANS OF BREATH HOLDING IN MIGRAINE HEADACHES****SUMMARY**

**AIM:** 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.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 18 patients with migraine without aura, 9 patients with migraine with aura, and 26 healthy subjects as control. All patients underwent 2 times examination of visual stimulation and breath holding using transcranial Doppler during headache phase and at least 5 days later of headache phase as headache-free period.

**RESULTS:** Neurovascular reactivities to visual stimulation of patients with aura or without aura are not significant between during attack and attack-free period. Similar result was found in patients with migraine without aura in terms of reactivity to breath holding. In contrast, patients with aura have significant ( $p<0.001$ ) higher vasoreactivity to breath holding in attack-free period (60.6%) comparing with the attack period (36.7%). Patients with migraine with aura have also significant lower reactivity to breath holding (%36.7) comparing with the controls (53.9%) during attack period ( $p<0.02$ ). Additionally, neurovascular reactivity to visual stimulation in patients with migraine without aura were found significantly lower ( $p<0.05$ ) than controls (39.4%) in both attack-free period (33.1%) and during attack (33.8%).

**CONCLUSION:** This study is the first study done by means of both reactivity to visual stimulation and reactivity to breath holding in posterior cerebral arteries during attack period and attack-free period in patients with migraine with or without aura. While patients with migraine with aura do not have different visual reactivity comparing with the controls both attack period and attack-free period, patients with migraine without aura have significant lower visual reactivity comparing to controls both attack period and attack-free period. These results may point out that patients with migraine without aura have lower neuronal energy reserve regardless headache attack than those of patients with migraine with aura. On the other hand, spreading depression during aura phase in patients with migraine with aura might have a protective effect on neuronal energy reserve. Additionally patients with migraine with aura have higher neuronal excitability comparing with the patients with migraine without aura. Vascular reactivity to breath holding was lower during headache attack and normalized after attack, even found to be higher. This result may reveal vascular structure was more impaired in patients with migraine with aura than those of patients with migraine without aura.

**Key Words:** Headache, migraine, breath holding, ultrasonography, vasoreactivity

## GİRİŞ:

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, toplumda sık görülen birincil baş ağrısı tipidir. Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik birçok 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 seruleus 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 atak dışında serebral kan akımı, akım hızları ve akım hızlarının çeşitli stimuluslarla gösterdiği yanıtlar (vazoreaktivite) araştırılmıştır. Vazoreaktivite, damarında dilate olabileme potansiyelini gösterdiğinden otoregülasyon ile yakından ilişkilidir ve dolayısıyla dokunun gerekli durumlarda serebral kan akımını sabit tutabilme, azaltma veya arttırabilme potansiyelini göstermektedir (3). Transkraniyal 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 göstermektedir. TCD, girişimsel olmayan, güvenilir, kolay tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle son yıllarda bu konuda tercih edilen bir yöntem olmuştur (4).

Biz, transkraniyal 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.

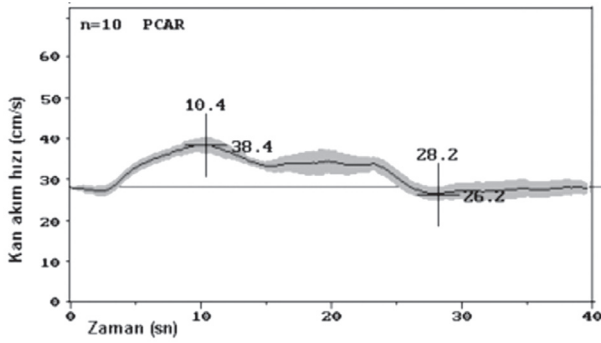
Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2011 17:1; 21-28

## YÖNTEM VE GEREÇ:

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) (5) 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 migren hastaları içerisinde 1 ve kontrol grubu içerisinde 4 hasta yetersiz inceleme, eksik dosya vb nedenlerden çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan bütün hastaların 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 transkraniyal Doppler (TCD) ile basit görsel uyarı ve ardından nefes tutma (breath holding) testi yapıldı. Ağrı öncesi hiçbir hastaya medikasyon verilmedi. Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

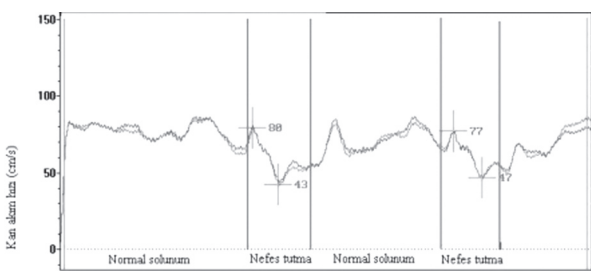
**TCD İncelemesi:** Hastalar yatar pozisyonda transkraniyal Doppler (Multidop X4/CD8, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile incelendi. Yapılacak işlem için elastik kafa bandı ile 2MHz'lik TCD probları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi. Temporal kemik üzerinden (güç=100 sample, 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. Gözler açık iken 20 saniye her iki yöne hareket eden parmakları takip ederken

ve peşinden gözler kapalı iken 20 saniye olmak üzere toplam 40 saniyelik her bir periyod peşisıra 10 kez tekrarlandı ve bilgisayara kayıtladı. Reaktivite, göreceli olarak kan akım hızlarındaki değişimler olarak hesaplandı [Reaktivite=100\*(Vmax-Vmin)/Vmin]. Vmax, en fazla kan akım hızını; Vmin, en düşük kan akım hızını göstermektedir (resim 1).



**Resim 1:** 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±2standart hata).

Ardından nefes tutma testine geçildi. Problar yerinde iken, hastaya 30 saniye süreyle normal nefes alması ve ardından nefesini 15 saniye süre kadar tutması istendi. Bu işlem 2 kere tekrarlandı ve ölçümlerde peşpeşe elde edilen her iki test ölçüm ortalamaları esas alındı (Resim 2). Reaktivite, göreceli kan akım hızı değişikliği şeklinde hesaplandı [Reaktivite=100\*(Vmax-Vmin)/Vmin]. Vmax, en fazla kan akım hızını; Vmin, en düşük kan akım hızını göstermektedir.



**Resim 2:** PCA kan akım hızları normal nefes alma ve nefes tutma sırasında ölçüldü. Reaktivite, en fazla ve en az ölçülen kan akım hızları arasındaki farkın yüzde değişimi olarak ifade edildi.

**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.

## BULGULAR:

Değerlendirmeye, IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı almış 18 (16 kadın ve 2 erkek; yaş ort. 35.1), auralı migren tanısı almış 9 (7 kadın ve 2 erkek; yaş ort. 40.7) hasta ve 26 kontrol (15K ve 11E, yaş ort. 32.4) kişisi alındı. Tüm hastalara ağrı atağında ve baş ağrısı tamamen geçtikten en az 5 gün sonra toplam iki kez olmak üzere transkraniyal Doppler (TCD) ile basit görsel uyarı ve ardından nefes tutma (breath holding) testi yapıldı. Sağ ve sol taraftaki veriler arasında fark olmadığından veriler birleştirilmiştir [18 aurasız migren-36 damar; 9 auralı migren-18 damar; 26 kontrol-52 damar]. TCD verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

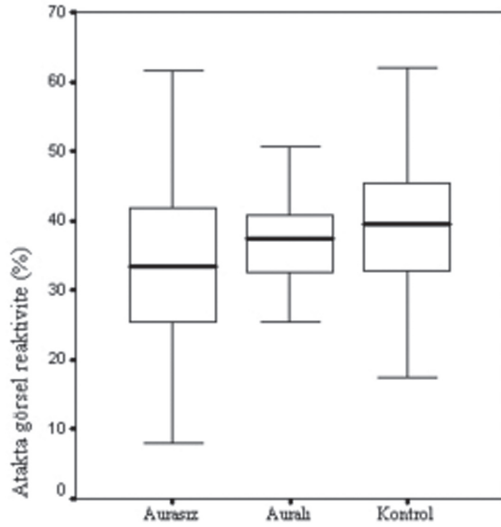
|                       | Atakta                        |                         | Atak dışında                  |                         |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                       | Görsel reaktivite (% değişim) | Nefes tutma (% değişim) | Görsel reaktivite (% değişim) | Nefes tutma (% değişim) |
| Aurasız migren (n=36) | 33.8 ± 12.2*                  | 45.9 ± 9.4              | 33.1 ± 12.0*                  | 45.4 ± 18.9             |
| Auralı migren (n=18)  | 37.5 ± 7.1                    | 36.7 ± 7.5†             | 37.6 ± 11.3                   | ±60.6 ± 25.3            |
| Kontrol (n=26)        | 39.4 ± 9.8                    | 53.9 ± 16.0             | 39.4 ± 9.8                    | 53.9 ± 16.0             |
|                       | *p<0,04                       | †p<0,02                 | *p<0,03                       | ‡p<0,001                |

**Tablo 1:** Atakta ve atak dışında görsel uyarı ve nefes tutma ile oluşturulan kan akım hızı değişiklikleri.

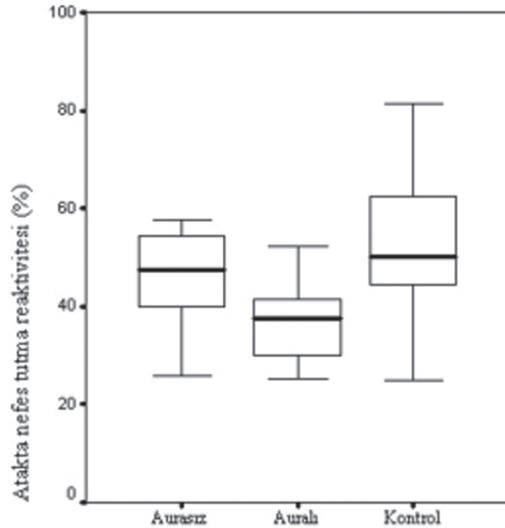
Veriler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir ANOVA, Post Hoc test (Tukey veya Tamhane) (\*p değeri; Aurasız migren'e karşılık kontrol grubu, #p değeri; Auralı migren'e karşılık kontrol grubu, ‡ Auralı migrende atakta ve atak dışında)

Hem aurasız, hem de auralı migren hastalarında atak sırasında ve atak dışında elde edilen görsel reaktiviteler arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Aurasız migren hastalarında nefes tutma reaktivitesi de benzer bulunmuştur. Buna karşın auralı migren hastalarında atakta ve atak dışında elde edilen nefes tutma reaktiviteleri arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Aurasız migren hastalarında hem atak döneminde, hem de atak dışında nörovasküler reaktivite kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Resim 3 ve 5). Buna karşın auralı migrende atakta nörovasküler reaktivite hem aurasız migren hasta, hem de kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir.

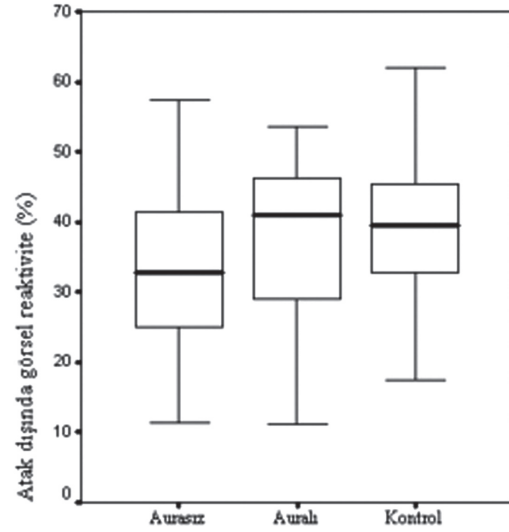
Atak sırasında nefes tutma reaktivitesi auralı migrende kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Resim 4). Atak dışında nefes tutma reaktivitesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Resim 6)



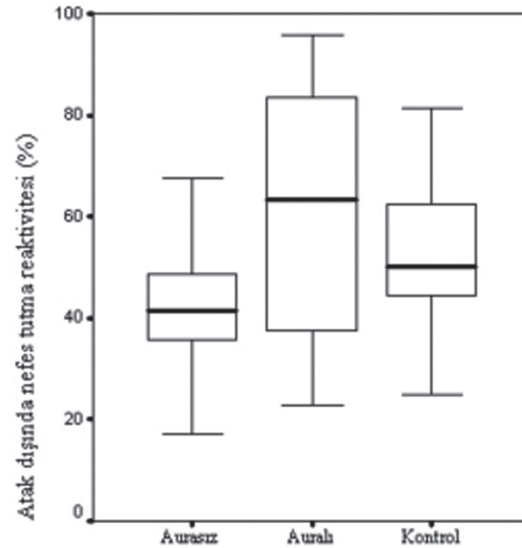
**Resim 3:** Atak sırasında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre düşüklük görülmektedir.



**Resim 4:** Atak sırasında gruplar arası nefes tutmaya karşılık gelen reaktivite. Auralı migren hastalarında kontrol grubuna göre düşüklük görülmektedir.



**Resim 5:** Atak dışında gruplar arası görsel uyarıya karşılık gelen reaktivite. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre düşüklük görülmektedir.



**Resim 6:** Atak dışında gruplar arası nefes tutmaya karşılık gelen reaktivite. Anlamlı farklılık yok.

## TARTIŞMA:

Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Nörovasküler teoride atakların ortaya çıkışında beyin aşırı duyarlılığı yani uyarılma eşliğinde düşme ile ilişkili olabileceği ve

olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların (lokus seruleus, dorsal raphe çekirdeği, periaquaduktal gri madde) jeneratör rol oynayarak atağı başlattığı öne sürülmektedir. Migrenin dönemlerini farklı mekanizmalar ile açıklamak gerekmektedir. Migren auraları çoğunlukla görseldir ve nöronal yoğunluğun yüksek olduğu, ağrının başladığı tarafın karşı hemisferindeki beyin alanlarında başlar. Öne doğru yayılan interiktal 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 duramaterde 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 (lokus seruleus, dorsal raphe çekirdeği) aktive olduğu gösterilmiştir. Serotonerjik 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 (6).

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 özellikli 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 (7). Bu temel olarak küçük prekapiller beyin arterlerinin serebrovasküler rezistansının kontrolü ile sağlanır. Sistemik perfüzyon basıncının fizyolojik değişimleri serebrovasküler otoregülasyonla kompanse edilmektedir. Asetazolamid veya hiperkapni serebral vasküler yatakta vazodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otoregülasyonu 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 (8).

Migren atağı sırasında serebral kan akımında görülen değişiklikler birçok araştırmaya konu olmuştur. Thie ve ark.'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. Bunun yanı sıra gözlerin kapatılmasına cevap olarak gelişen vasküler reaktivite posterior serebral arterden akım değişiklikleri ile ölçülmüş ve migrenlilerde kontrollere göre önemli derecede daha yüksek bulunmuştur (9). Rieke ve ark.'ları ise atakta (n= 30), interiktal dönemde (n= 30) migren hastalarında ve kontrol grubunda (n= 20) fonksiyonel TCD ve magnetoensefalografi çalışması yapmışlar. Migren grubunda kontrollere göre MCA'dan ölçülen ortalama kan akım hızlarını istirahatte başağrılı tarafta yüksek ve aynı tarafta CO<sub>2</sub>'e vasomotor yanıtı düşük bulmuşlardır (10).

Totaro ve ark.'ları bir çalışmada baş ağrısız intervaller sırasında migrenlilerdeki serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir (11). Auralı 30, aurasız 30 ve 30 kontrol grubunda ataksız intervallerde TCD ile %5 CO<sub>2</sub> ve %95 O<sub>2</sub> karışım inhalasyonundan sonra hiperkapni sırasında vazomotor cevaplar değerlendirilmiştir. Ardından spontan hiperventilasyon yaptırılarak hipokapni sırasında değerlendirmişlerdir. Bir hafta arayla iki farklı ölçüm sonucunda CO<sub>2</sub> 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 vasodilatatör cevabının kontrollere göre azalmış olduğunu göstermiştir ki bu da migren hastalarında zaten gelişmiş olan vasodilatasyona bağlı olabilmektedir. Fiermonte ve ark.'ları da benzer şekilde 15 auralı, 15 aurasız ve 15 kontrol olgularında TCD ile interiktal periyotta serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesini değerlendirmişler ve sonuçta auralı migren hastalarında artmış reaktivite bulmuşlardır (12).

Harer ve ark.'ları CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile hiperkapni oluşturarak gerek auralı gerekse aurasız migrenli hastalarda atak sırasında vazoreaktivitenin azaldığını göstermişlerdir (13).

Uzuner ve ark.'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 reaktivite kontrollere ve aurasız migren hastalarına göre artmıştır (14). 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.'larının yaptığı başka bir çalışmada ağrılı dönemde migren hastalarında vasonöronal couplingi araştırmıştır (15). 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. Benzer bir çalışma Silvestrini ve ark.'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 (16). Tek taraflı baş ağrısı olan hastalarda ise taraflar arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç, atak dışında auralı ve aurasız migrenlilerde serebrovasküler reaktivitede değişiklik olmadığını göstermiştir. Kastrop ve ark.'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 (17). Fakat benzer farklılık kontrol grubunda da bulunmuş ve sonuçlarını serebral vasküler yanıtların migrenlilerde ataklar arasında kontrollere göre daha dikkat çekici olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

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 nitrik oksit (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 (18, 19). Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) hem fonksiyonel, hem de strüktürel değişikliklerle vasküler tonusun regülasyonunda rol almaktadır. İnteriktal dönemde CGRP bazal salınımında artış olduğu gösterilmiştir.

Baş ağrılı dönemde meningeal arterioller ve kapiller düzeyde inflamasyona bağlı olarak bu bölge damarlarındaki vazodilatasyon sonucu bazal serebral arterlerden bu bölgeye giden kan akımına karşı direnç azaldığından bazal serebral arterlerde kan akımı hızlanmaktadır. Bu nedenle migren hastalarında kan akım hızlarının artışı, bazal serebral arterlerin (PCA gibi) genişlemesinden değil, kortikal arterlerin genişlemesine bağlı olduğu düşünülmelidir. Yukarıda anılan ve 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 görsel uyarıya karşılık gelen kan akım hızı değişimi (nörovasküler reaktivite) aurasız migren hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Auralı migren grubunda ise hem aurasız migren grubuna hem de kontrollere göre 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 kontrollere göre yüksek olduğu öne sürülmüştür. Hem literatürün kendi içinde hem de bizim çalışmamız ile literatür arasındaki bu uyumsuzluğun, özellikle kullanılan yöntemlerin belirgin olarak farklı olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Aurasız migren hastalarında daha önce bahsedilen küçük vasküler yapılarıdaki inflamasyon sonucunda fonksiyonel vasküler hasarın (artmış vasküler tonus) olabileceği, ancak bu hasarın sadece uygun incelemeler ile gösterilebileceği ve klinik olarak belirti vermeyebileceği de düşünülmelidir. Bunun yanı sıra, aurasız migren hastalarında nöronal enerji rezervinin, baş ağrısı atağına bağlı olmaksızın, auralı migren hastalarına göre daha az olduğunu düşünebilir. Ayrıca, auralı migren hastalarında aura fazına eşlik eden yayılan depresyonun auralı migren hastalarının nöronal enerji rezervi üzerine olumsuz etki etmediğini, hatta koruyucu etkisi olduğunu da akla getirebilir. Bunun ötesinde, auralı migren hastalarında nöronal hiperaktivitenin aurasız migren hastalarına göre daha fazla olduğu da düşünülebilir.

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 nefes tutma ile oluşan vasküler reaktivite atakta auralı migren grubunda azalmış, ancak atak sonrasında normale dönmüştür. Bu sonuç ise auralı migren hastalarında vasküler yatağın daha fazla etkilendiğine işaret edebilir. Bunu destekleyen diğer bir bulgu da; 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 anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Buna karşın atakta ve atak dışında, nefes tutma ile ortaya çıkan kan akım hızı değişiklikleri (vazoreaktivite) değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Benzer şekilde aurasız migren hastalarını da kendi içlerinde değerlendirdiğimizde; atakta ve atak dışında, görsel uyarıya karşılık gelen kan akım hızı değişiklikleri (nörovasküler reaktivite) arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Nefes tutma ile oluşturulan kan akım hızı değişikliklerinde (vazomotor

reaktivite) atakta ve atak dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

### ÖNERİLER:

Çalışmamız, hem görsel reaktivite hem de nefes tutma reaktivitesinin arka serebral arterde yapıldığı ilk çalışmadır. Kısaca, PCA alanında, gerek baş ağrısı sırasında gerekse baş ağrısız dönemde, hem nörovasküler hem de vazoreaktivitenin değerlendirildiği bu çalışmada; Auralı migren hastalarında atakta veya atak dışında kontrol grubuna göre farklı görsel uyarı cevabı oluşmazken, aurasız migren hastalarında atakta ve atak dışında görsel uyarı cevabı azalmış olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar; a) Aurasız migren hastalarında nöronal enerji rezervinin, baş ağrısı atağına bağlı olmaksızın, auralı migren hastalarına göre daha az olduğunu düşünebilir; b) Auralı migren hastalarında aura fazına eşlik eden yayılan depresyonun auralı migren hastalarının nöronal enerji rezervi üzerine olumsuz etki etmediğini, hatta koruyucu etkisi olduğunu düşünebilir; c) Bundan başka, auralı migren hastalarında nöronal hiperaktivitenin aurasız migren hastalarına göre daha fazla olduğu da düşünülebilir. Buna karşın nefes tutma ile oluşan vasküler reaktivite atakta auralı migren grubunda azalmış, ancak atak sonrasında normale dönmüştür. Bu sonuç ise auralı migren hastalarında vasküler yatağın daha fazla etkilendiğine işaret edebilir.

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 çalışmalarda farklı sonuçlar alınabileceği göz önüne alınmalıdır. Bunun yanı sıra, bu yöntemler ile daha gerçekçi verilere ulaşılamayacağı, yöntem değişikliği gerekliliği ya da transkraniyal 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 baş ağrılarında 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. Lambert GA, Michalicek J, Storer RJ, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. *Cephalalgia* 1999; 19: 631- 638.
7. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 125-138.
8. 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 healthy subjects during breath-holding. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation* 2006; 3: 16. doi:10.1186/1743-0003-3-16.
9. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K. Transcranial Doppler Evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990; 30: 201- 208.
10. 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.
11. 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.
12. 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- 169.
13. Harrer C, Von Kummer R. Cerebrovascular CO2 reactivity in migraine: assessment by Transcranial Doppler Ultrasound. *J Neurol* 1991; 238: 23-26.
14. 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.
15. 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.
16. Silvestrini M, Cupini LM, Trosini E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995; 26: 81-83.
17. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO2 reactivity in interictal migraineurs: A Transcranial Doppler study. *Headache* 1998; 38: 608- 613.
18. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999; 4-19: 218-222.
19. 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.