

MİGREN HASTALARINDA YÜKSEK DERECELİ GÖRSEL UYARI İLE NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİNİN EŞZAMANLI İKİ TARAFLI TRANSKRANYAL DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Zemin ve amaç: Nöron fonksiyonlarına bölgesel kan akım değişikliklerinin eşlik etmesi, nöron ve damar fonksiyonları arasındaki işbirliğine bağlıdır ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Bundan yola çıkarak tasarladığımız bu çalışmada, atak dışındaki migren hastaları ile kontrol grubunda transkranyal Doppler ile her iki arka serebral arterde görsel uyarıya karşı cevap olarak oluşan kan akım hızı değişikliklerini araştırdık.

Yöntem ve gereçler: Yirmi beş migrenli ve 25 kontrol grubu hasta incelemeye alındı. Yirmi saniyelik göz açma ve kompleks görsel imajları araştırma ile peşinden 20 saniyelik göz kapama işlemleri 10'ar kez yapılarak görsel korteks bölgeleri uyarıldı. Bu işlem sırasında her iki arka serebral arterin kan akım hızları Transkranyal Doppler ile izlendi.

Sonuçlar: Ne migren hastalarında ne de kontrollerde hemisferler arasında mutlak kan akım hızı, göreceli sapma indeksi ve göreceli kan akım hızı artışı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Migrenli hastalarda kontrol grubuna göre her iki tarafta görsel uyarıya cevap daha düşük saptandı. Ancak, auralı migren hastalarında sağ tarafta göreceli sapma indeksi (ortalama \pm SH, % 24.0 ± 5.2 , $p=0.015$) ve kan akım hızının göreceli artışı (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) kontrol grubu (38.0 ± 2.2 ve 47.8 ± 3.1 sırasıyla göreceli sapma indeksi ve kan akım hızının göreceli artışı) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gösterecek kadar yükselmişti.

Yorum: Bulgularımız auralı migren hastalarının yüksek dereceli görsel uyarıya karşı kontrollere göre daha düşük nöronal ve/veya damarsal cevap verdiğini göstermektedir ve bu da auralı migren hastalarının atak dışı dönemde de anormal nöronal ve damarsal ilişkiye sahip olduklarına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Migren, serebral kan akımı hızı, transkranyal Doppler sonografisi.

ASSESSMENT OF VASONEURONAL COUPLING IN MIGRAINE PATIENTS BY SIMULTANEOUS TWO-CHANNEL TRANSCRANIAL DOPPLER USING HIGHER-LEVEL VISUAL STIMULI

Objective: Vasoneuronal coupling depends on integrity of neuronal function and vascular reactivity. We, therefore, assessed the blood flow velocity changes of bilateral posterior cerebral arteries by transcranial Doppler sonography in migraine patients to the visual stimulus during attack free period and control subjects.

Materials and methods: Twenty-five migraine patients and 25 control subjects were investigated. Transcranial Doppler sonography from the both posterior cerebral arteries were monitored during 10 cycles of 20 seconds eyes open observing and searching complex moving visual images, and 20 seconds eyes close to assess blood flow velocity changes on activated striate and extra striate visual cortical areas.

Results: Neither migraine patients nor control subjects had significant side to side differences considering the absolute blood flow velocities, relative deviation indexes and relative increase of blood flow velocities. Migraine patients showed lower reactivity to visual stimulus on both sides than control subjects. However, only relative deviation index (mean \pm SEM, %; 24.0 ± 5.2 $p=0.015$) and relative increase of blood flow velocities (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) reached statistical difference on the right sides in the migraine patients with aura comparing to control subjects (38.0 ± 2.2 and 47.8 ± 3.1 , relative DI and relative increase of BFV respectively).

Conclusions: Our results showed that, the migraine patients with aura had significantly lower neuronal activity and/or vascular reactivity to higher-level visual stimuli than those of control subjects indicating that migraine patients with aura, but not without aura, have abnormal neuronal and vascular integrity even during headache-free period.

Key words: Cerebral blood flow velocity, migraine, and transcranial Doppler sonography.

GİRİŞ

Metabolik gereksinmeye bağlı olarak nöron fonksiyonuna bölgesel serebral kan akım artışı eşlik eder ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Şimdiye kadar "single photon emission computerized tomography" (SPECT), fonksiyonel "magnetic rezonance imaging" (MRI) ve "positron emission tomography" (PET) gibi bir çok görüntüleme yöntemi nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır [1-3]. Bu yöntemler yüksek gösterim gücüne sahip olmalarına karşın, ölçüm işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle anlık değişiklikleri saptamak açısından yetersizdirler.

TCD	: Transcranial Doppler
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKAH	: Serebral Kan Akım Hızı
ASA	: Arka Serebral Arter
SI	: Sapma İndeksi
ΔSI	: Göreceli Sapma İndeksi
ΔSKAHA	: Göreceli Serebral Kan Akım Hızı Artışı
Hu	: Uyarı sırasındaki en yüksek hız
Hi	: İstirahat sırasındaki en düşük hız
Hort	: Ortalama hız
ERP	: Olaya bağlı potansiyel

"Transcranial Doppler" sonografisi (TCD), serebral kan akımının (SKA) bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı (SKAH)

değişikliklerini gösterebilmektedir [4,5]. Bundan başka TCD damarsal cevabın anlık değişmelerine ait bilgi verebilmektedir [6].

Baş ağrısız dönemde görsel uyarıya karşı oluşan cevaplar anlamında, migrenin damarsal yönünü araştıran çok az sayıda TCD çalışmaları olmasına karşın, henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konamamıştır [7,8]. Bu nedenle, baş ağrısız dönemde migren hastaları ile kontrol grubunda TCD ile her iki arka serebral arterde (ASA) görsel uyarı ile oluşturulan nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım hızı değişikliklerini inceledik.

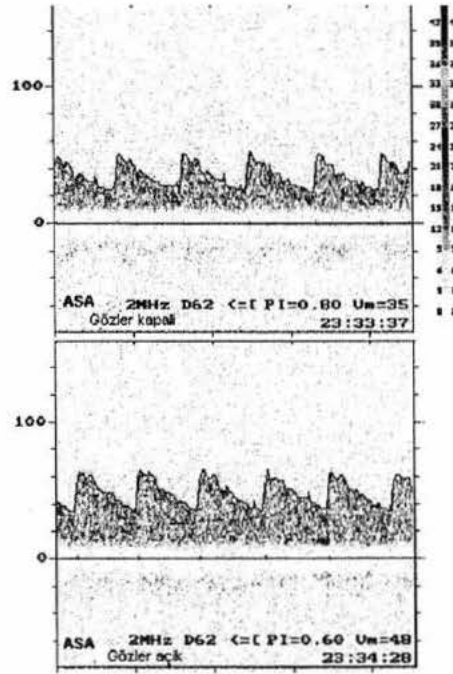
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya uluslararası baş ağrısı derneğinin öngörülen kriterlerine [9] göre seçilen 25 migrenli hasta (7 erkek, 18 kadın; yaş ortalaması \pm standart hata, 28.1 ± 1.8 yıl) ve 25 kontrol (12 erkek, 13 kadın; yaş ortalaması \pm standart hata, 25.4 ± 0.7 yıl) alındı. Hastaların migren öyküleri 1 ile 13 yıl arasında olup ortalama atak sıklığı yılda 7 olarak bulundu. Hastalara testten önceki 1 hafta içinde tedavi verilmedi. Kontrol kişilerinin tıbbi veya nörolojik bir hastalık öyküsü yoktu. Bütün hastalar ve kontroller rutin hematolojik ve klinik muayeneden geçirildi, yapılabilenlere kranyal komputere tomografileri yapıldı. Hastaların hepsi baş ağrısı atağından sonraki en az beş gün sonra muayene edildi.

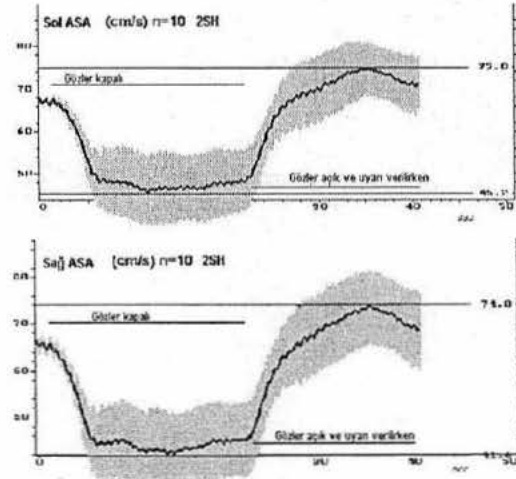
Hastalara sıkıca takılan bir kafa bandı ile iki tarafı olarak yerleştirilen 2-MHz'lik Doppler problemleri ile her iki ASA eşzamanlı olarak kaydedilerek uzun süreli TCD (Multidop X/TCD7, DWL Elektronische Systeme GmbH) ekranında izlendi. İşlemin detayları ve kan damarlarının bulunması ve tanımlanması daha önceki yayınlarda bildirilmiştir [10,11]. Kısaca, temporal kemik üzerinden ASA'nın ikinci segmenti (kan akımının yönü probdan uzaklaşır şekilde) 60-64 mm derinliğinde bulundu. Her iki tarafta da kan akım hızının görsel uyarı ile belirgin derecede artması, bulunan damarın ASA olduğuna işaret etmektedir (şekil 1 ve 2).

Görsel uyarı, üzerinde resimler olan, 40 cm yükseklikte ve 25 cm çapında bir silindir kullanılarak gerçekleştirildi. Resimler farklı şekil, büyüklük ve renktydi. Silindir, kişilerin 50 cm önüne yerleştirildi, uyarının devamlılığını sağlamak ve sakkadik göz hareketlerini ortaya çıkarmamak için devamlı düşük hızda (dakikada 5 devir) çevrildi. Başlangıçta bütün denekler tüm resimleri gördüler ve gözlerini açtıkları zaman dönen silindirde aramaları için bir hedef resim seçmeleri ve akıllarında tutmaları istendi. Hedef resim, alışkanlık yaratmamak için her bir siklusta değiştirildi. Tüm deneklere 10 siklus boyunca 20'şer saniyelik göz açıp hareketli silindir üzerindeki hedef resmin kaç adet olduğunu

akıllarında tutma ve takiben 20'şer saniyelik göz kapama işlemi yaptırılarak uyarılmış görsel alanlardaki SKA hızı değişiklikleri izlendi (şekil 3).



Şekil 1: ASA hız sinyalleri P2 segmentinde kaydedildi. Üstteki kayıt gözlerin kapalı olduğu döneme karşılık gelmektedir. Altteki kayıta gözler açıldığında kan akım hızındaki artış görülmektedir. D, milimetre cinsinden ölçüm yapılan derinliği; \leftarrow , akım yönünü; PI, pulsatilite indeksini; Vm, ortalama kan akım hızını göstermektedir.



Şekil 2: Üstteki ve alttaki şekillerde, kontrol grubunda yer alan bir kişide, gözler kapalı ve gözler açık uyarı verildiği zamanlara ait olan peşpeşe 10 siklus boyunca her iki ASA'nın 2.segmentinden alınan cevapların ortalamaları gözlenmektedir. Belirgin bir artış görülmektedir. Gölge alanlar ± 2 Standart hatayı göstermektedir. En yüksek ve en düşük olarak ifade edilen değerler en üst ve en alt kısma gelen değerlerdir.

MİGREN HASTALARINDA YÜKSEK DERECELİ GÖRSEL UYARI İLE NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİNİN EŞZAMANLI İKİ TARAFLI TRANSKRANYAL DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Zemin ve amaç: Nöron fonksiyonlarına bölgesel kan akım değişikliklerinin eşlik etmesi, nöron ve damar fonksiyonları arasındaki işbirliğine bağlıdır ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Bundan yola çıkarak tasarladığımız bu çalışmada, atak dışındaki migren hastaları ile kontrol grubunda transkranyal Doppler ile her iki arka serebral arterde görsel uyarıya karşı cevap olarak oluşan kan akım hızı değişikliklerini araştırdık.

Yöntem ve gereçler: Yirmi beş migrenli ve 25 kontrol grubu hasta incelemeye alındı. Yirmi saniyelik göz açma ve kompleks görsel imajları araştırma ile peşinden 20 saniyelik göz kapama işlemleri 10'ar kez yapılarak görsel korteks bölgeleri uyarıldı. Bu işlem sırasında her iki arka serebral arterin kan akım hızları Transkranyal Doppler ile izlendi.

Sonuçlar: Ne migren hastalarında ne de kontrollerde hemisferler arasında mutlak kan akım hızı, göreceli sapma indeksi ve göreceli kan akım hızı artışı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Migrenli hastalarda kontrol grubuna göre her iki tarafta görsel uyarıya cevap daha düşük saptandı. Ancak, auralı migren hastalarında sağ tarafta göreceli sapma indeksi (ortalama \pm SH, % 24.0 ± 5.2 , $p=0.015$) ve kan akım hızının göreceli artışı (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) kontrol grubu (38.0 ± 2.2 ve 47.8 ± 3.1 sırasıyla göreceli sapma indeksi ve kan akım hızının göreceli artışı) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gösterecek kadar yükselmişti.

Yorum: Bulgularımız auralı migren hastalarının yüksek dereceli görsel uyarıya karşı kontrollere göre daha düşük nöronal ve/veya damarsal cevap verdiğini göstermektedir ve bu da auralı migren hastalarının atak dışı dönemde de anormal nöronal ve damarsal ilişkiye sahip olduklarına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Migren, serebral kan akımı hızı, transkranyal Doppler sonografi.

ASSESSMENT OF VASONEURONAL COUPLING IN MIGRAINE PATIENTS BY SIMULTANEOUS TWO-CHANNEL TRANSCRANIAL DOPPLER USING HIGHER-LEVEL VISUAL STIMULI

Objective: Vasoneuronal coupling depends on integrity of neuronal function and vascular reactivity. We, therefore, assessed the blood flow velocity changes of bilateral posterior cerebral arteries by transcranial Doppler sonography in migraine patients to the visual stimulus during attack free period and control subjects.

Materials and methods: Twenty-five migraine patients and 25 control subjects were investigated. Transcranial Doppler sonography from the both posterior cerebral arteries were monitored during 10 cycles of 20 seconds eyes open observing and searching complex moving visual images, and 20 seconds eyes close to assess blood flow velocity changes on activated striate and extra striate visual cortical areas.

Results: Neither migraine patients nor control subjects had significant side to side differences considering the absolute blood flow velocities, relative deviation indexes and relative increase of blood flow velocities. Migraine patients showed lower reactivity to visual stimulus on both sides than control subjects. However, only relative deviation index (mean \pm SEM, %; 24.0 ± 5.2 $p=0.015$) and relative increase of blood flow velocities (28.1 ± 8.9 $p=0.014$) reached statistical difference on the right sides in the migraine patients with aura comparing to control subjects (38.0 ± 2.2 and 47.8 ± 3.1 , relative DI and relative increase of BFV respectively).

Conclusions: Our results showed that, the migraine patients with aura had significantly lower neuronal activity and/or vascular reactivity to higher-level visual stimuli than those of control subjects indicating that migraine patients with aura, but not without aura, have abnormal neuronal and vascular integrity even during headache-free period.

Key words: Cerebral blood flow velocity, migraine, and transcranial Doppler sonography.

GİRİŞ

Metabolik gereksinmeye bağlı olarak nöron fonksiyonuna bölgesel serebral kan akım artışı eşlik eder ve buna "vasoneuronal coupling" denir. Şimdiye kadar "single photon emission computerized tomography" (SPECT), fonksiyonel "magnetic rezonance imaging" (MRI) ve "positron emission tomography" (PET) gibi bir çok görüntüleme yöntemi nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır [1-3]. Bu yöntemler yüksek gösterim gücüne sahip olmalarına karşın, ölçüm işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle anlık değişiklikleri saptamak açısından yetersizdirler.

TCD	: Transcranial Doppler
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKAH	: Serebral Kan Akım Hızı
ASA	: Arka Serebral Arter
SI	: Sapma İndeksi
Δ SI	: Göreceli Sapma İndeksi
Δ SKAHA	: Göreceli Serebral Kan Akım Hızı Artışı
Hu	: Uyarı sırasındaki en yüksek hız
Hi	: İstirahat sırasındaki en düşük hız
Hort	: Ortalama hız
ERP	: Olaya bağlı potansiyel

"Transcranial Doppler" sonografi (TCD), serebral kan akımının (SKA) bir göstergesi olarak her bir serebral arterdeki kan akım hızı (SKAH)

değişikliklerini gösterebilmektedir [4,5]. Bundan başka TCD damarsal cevabın anlık değişmelerine ait bilgi verebilmektedir [6].

Baş ağrısız dönemde görsel uyarıya karşı oluşan cevaplar anlamında, migrenin damarsal yönünü araştıran çok az sayıda TCD çalışmaları olmasına karşın, henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konamamıştır [7,8]. Bu nedenle, baş ağrısız dönemde migren hastaları ile kontrol grubunda TCD ile her iki arka serebral arterde (ASA) görsel uyarı ile oluşturulan nöron fonksiyonuna eşlik eden kan akım hızı değişikliklerini inceledik.

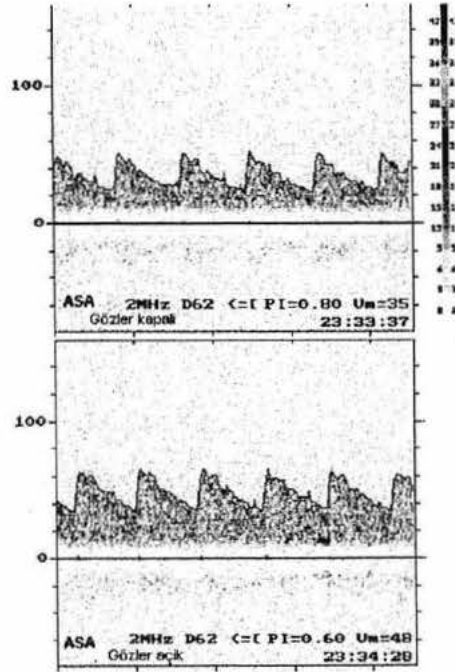
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya uluslararası baş ağrısı derneğinin öngörülen kriterlerine [9] göre seçilen 25 migrenli hasta (7 erkek, 18 kadın; yaş ortalaması \pm standart hata, 28.1 ± 1.8 yıl) ve 25 kontrol (12 erkek, 13 kadın; yaş ortalaması \pm standart hata, 25.4 ± 0.7 yıl) alındı. Hastaların migren öyküleri 1 ile 13 yıl arasında olup ortalama atak sıklığı yılda 7 olarak bulundu. Hastalara testten önceki 1 hafta içinde tedavi verilmedi. Kontrol kişilerinin tıbbi veya nörolojik bir hastalık öyküsü yoktu. Bütün hastalar ve kontroller rutin hematolojik ve klinik muayeneden geçirildi, yapılabilenlere kranyal komputere tomografileri yapıldı. Hastaların hepsi baş ağrısı atağından sonraki en az beş gün sonra muayene edildi.

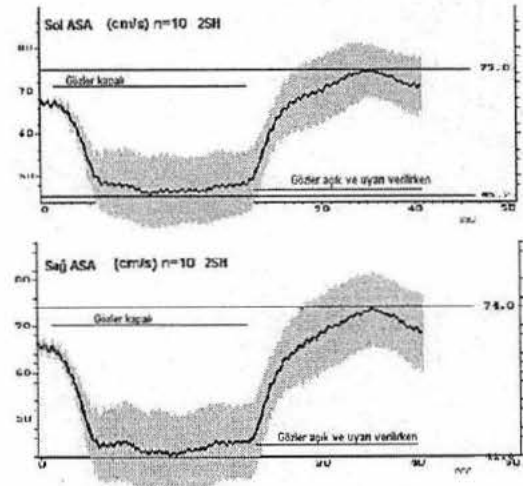
Hastalara sıkıca takılan bir kafa bandı ile iki taraflı olarak yerleştirilen 2-MHz'lik Doppler probaları ile her iki ASA eşzamanlı olarak kaydedilerek uzun süreli TCD (Multidop X/TCD7, DWL Elektronische Systeme GmbH) ekranında izlendi. İşlemin detayları ve kan damarlarının bulunması ve tanımlanması daha önceki yayınlarda bildirilmiştir [10,11]. Kısaca, temporal kemik üzerinden ASA'nın ikinci segmenti (kan akımının yönü probdan uzaklaşır şekilde) 60-64 mm derinliğinde bulundu. Her iki tarafta da kan akım hızının görsel uyarı ile belirgin derecede artması, bulunan damarın ASA olduğuna işaret etmektedir (şekil 1 ve 2).

Görsel uyarı, üzerinde resimler olan, 40 cm yükseklikte ve 25 cm çapında bir silindir kullanılarak gerçekleştirildi. Resimler farklı şekil, büyüklük ve renkteydi. Silindir, kişilerin 50 cm önüne yerleştirildi, uyarının devamlılığını sağlamak ve sakkadik göz hareketlerini ortaya çıkarmamak için devamlı düşük hızda (dakikada 5 devir) çevrildi. Başlangıçta bütün denekler tüm resimleri gördüler ve gözlerini açtıkları zaman dönen silindirde aramaları için bir hedef resim seçmeleri ve akıllarında tutmaları istendi. Hedef resim, alışkanlık yaratmamak için her bir siklusta değiştirildi. Tüm deneklere 10 siklus boyunca 20'şer saniyelik göz açıp hareketli silindir üzerindeki hedef resmin kaç adet olduğunu

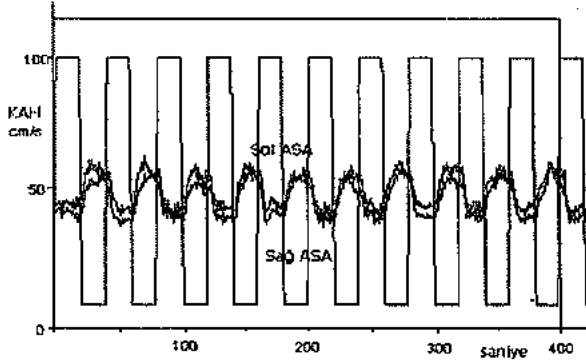
akıllarında tutma ve takiben 20'şer saniyelik göz kapama işlemi yaptırılarak uyarılmış görsel alanlardaki SKA hızı değişiklikleri izlendi (şekil 3).



Şekil 1: ASA hız sinyalleri P2 segmentinde kaydedildi. Üstteki kayıt gözlerin kapalı olduğu döneme karşılık gelmektedir. Altta kayıta gözler açıldığında kan akım hızındaki artış görülmektedir. D, milimetre cinsinden ölçüm yapılan derinliği; \leftarrow , akım yönünü; PI, pulsatilite indeksini; Vm, ortalama kan akım hızını göstermektedir.



Şekil 2: Üstteki ve alttaki şekillerde, kontrol grubunda yer alan bir kişiye, gözler kapalı ve gözler açık uyarı verildiği zamanlara ait olan peşpeşe 10 siklus boyunca her iki ASA'nın 2.segmentinden alınan cevapların ortalamaları gözlenmektedir. Belirgin bir artış görülmektedir. Gölge alanlar ± 2 Standart hatayı göstermektedir. En yüksek ve en düşük olarak ifade edilen değerler en üst ve en alt kısma gelen değerlerdir.



Şekil 3: 10 siklus boyunca her iki ASA'de eşzamanlı olarak devamlı yapılan ölçümler. Her siklus 20 saniye süreli göz kapama ve peşinden 20 saniye süreli gözler açık ve uyarı verilme dönemi içermektedir. Gözlerin açılması ile her siklusta düzenli olarak kan akım hızlarında artışa yol açmaktadır.

Değerlendirme işlemi "off-line" yapıldı. Kişisel reaktiviteyi ölçmek için pulsatile indekse benzer şekilde $[\Delta SI = 100 \cdot (Hu - Hi) / Hort]$ göreceli sapma indeksi tanımlandı [11]. Göreceli serebral kan akım hızının artışı ($\Delta SKAHA$) taban değerlerinin yüzde değişimi olarak belirlendi $\Delta SKAHA = 100 \cdot (Hu - Hi) / Hi$. Hu uyarı sırasındaki en yüksek hız (göz açık), Hi istirahat sırasındaki en düşük hız ve Hort ortalama hız anlamına gelip, şekillerde gösterildiği gibi işlem sırasında özel bir programla hesaplandı.

İstatistiksel analiz için eşleştirilmemiş t testi ve ki kare testi kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrollerin demografik verileri tablo 1'de görülmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından kontrol ve migrenli hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Auralı 1, aurasız 4 hasta tek taraflı baş ağrısına sahipti.

Tablo 1: Migren hastalarının ve kontrollerin demografik verileri

	Hastalar			Kontroller
	Auralı Migren	Aurasız Migren	Tüm Migren hastaları	
Erkek/Kadın	1/5	6/13	7/18	12/13
Yaş (ortalama±Standart hata, yıl)	29.16±3.73	27.77±2.14	28.10±1.82	25.41±0.70
Aura tarafı (tek taraflı/ iki taraflı)	3/3	-	-	-
Baş ağrısı (tek taraflı/ iki taraflı)	1/5	4/15	5/20	-

Grup ortalamaları için two-tailed t-test, grup değerleri için Khi kare testi

Tablo 2 TCD bulgularını özetlemektedir. Kontrollerde sol taraftaki SKA hızları uyarı ve istirahatte sağ tarafa göre hafif derecede az olarak saptandı. Bu farklılık göreceli SI ve göreceli SKA hız artışı için de geçerli idi. Benzer sonuçlar tüm migrenli hastalar ve auralı migren hastalarında görüldü.

Tablo 2: Yüksek dereceli uyarılmış cevapların özeti

	Hastalar		Kontroller	
	Auralı Migren (N=5)	Aurasız Migren (N=20)	Tüm Migren Hastaları (N=25)	(N=25)
Sol_Hu (cm/s)	52.48±3.03	53.08±2.90	52.96±2.38	54.95±2.01
Sol_Hi (cm/s)	41.44±2.66	39.22±1.67	39.67±1.43	38.66±1.23
Sol_Hort (cm/s)	47.00±2.64	45.73±2.04	45.98±1.70	46.80±1.54
Sol_ΔSI (%)	23.61±6.09	29.05±3.57	27.96±3.08	34.26±2.25
Sol_ΔSKAHA (%)	27.70±8.11	35.52±4.83	33.95±4.17	42.31±3.17
Sağ_Hu (cm/s)	52.20±4.84	54.49±2.67	54.04±2.31	57.18±2.36
Sağ_Hi (cm/s)	40.64±2.82	38.34±1.34	38.80±1.20	38.89±1.62
Sağ_Hort (cm/s)	46.60±3.65	46.42±1.88	46.45±1.64	48.06±1.91
Sağ_ΔSI (%)	24.02±5.23 *	33.52±3.26	31.62±2.87	37.99±2.17
Sağ_ΔSKAHA (%)	28.07±6.89 §	41.90±4.53	39.13±3.98	47.79±3.09

Grup ortalamaları için two-tailed t-test

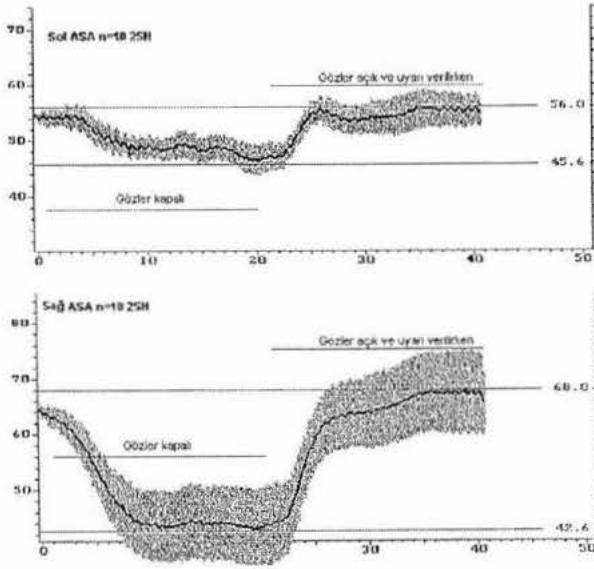
Değerler ortalama±standart hata şeklindedir, (n) kişi sayısı göstermektedir.

* $p = 0.015$ (auralı migren ve kontroller arasında)

§ $p = 0.014$ (auralı migren ve kontroller arasında)

Auralı migren hastalarında taraflar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ve aurasız migren hastaları ile kontrollere göre uyarı sırasındaki SKA hızları daha düşük ve istirahat sırasındaki SKA hızları daha yüksek bulundu (şekil 4). Bu farklılıkların bir sonucu olarak her iki tarafta göreceli SI ($p=0.015$) ve göreceli SKA hız artışı ($p=0.014$) kontrollere göre daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel anlamlılık gösterdi.

Tüm migren hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman istirahatte sol taraftaki SKA hızı hafifçe daha yüksek, diğer parametrelerde kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bununla beraber bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık göstermiyordu.



Şekil 4: Üstteki şekil auralı migreni olan bir hastaya, alttaki şekil aurasız migreni olan bir hastaya aittir. Auralı hastada görsel uyarıya cevap olarak gelişen kan akım hızındaki artışın aurasız migreni olan hastaya göre daha az olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Görsel uyarı, hem migrenli hastalarda hem de kontrollerde taraflar arasında farklılık göstermeksizin, her iki ASA' da SKA'da belirgin artışa yol açtı. Bununla beraber sağ taraftaki artışlar daha fazla idi. Bu bulgu, görsel olaylarda sağ hemisfer dominansını düşündüren PET çalışmalarına paralel özellik göstermektedir [12]. Çok yakın zamanda transkraniyal magnetik uyarı ile yapılan bir çalışmada, magnetik uyarılmış potansiyelin birleşik motor aksiyon potansiyeline oranı, magnetik uyarılmış potansiyel eşliğinin ve latansının aura veya baş ağrısı tarafına bağlı olmadığını gösterilmesi ile migrende her iki hemisferin de eşit olarak etkilendiğine işaret edilmiştir [13].

Çalışmamızda auralı 1 hasta ve aurasız 4 hastada tek taraflı baş ağrısı olduğu için, erken bir yargıdan kaçınmak amacıyla baş ağrısı tarafına göre bir analiz yapmadık.

Sağlıklı kişilerde ASA tarafından beslenen oksipital bölgenin görsel uyarısı sırasında SKA'larında artış olduğu çeşitli TCD çalışmaları ile gösterilmiştir [11,14-16]. Bununla beraber bu sonuçlar büyük değişkenlikler gösteriyordu. Bunlar büyük bir olasılıkla uygulanan uyarı tipine (göz açma-kapama, gözler açıkken çevreye bakma- kapama, farklı hızlarda ışık uyarısı, hareketli kompleks resimleri gözlemlenme) ve normal kişisel farklılıklara bağlıdır.

Tersine, migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde görsel uyarılmış cevapları incelemek

amacı ile yapılmış az sayıda TCD çalışması vardır [7,8]. Bununla ilgili ilk raporda, migrenli hastalarda basit göz açma ve kapama ile ASA'de kan akım hızı artışının (%14.1) kontrollere göre (%11.4) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç ile migrenli hastalarda ışık uyarısına karşı oluşan bu aşırı cevaptan damar tonusunun artışı veya instabilitesinin sorumlu olabileceği fikri ortaya atılmıştır [7].

Diğer çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiştir. ASA'da görsel uyarıya karşı cevap oluşturmak için uyguladıkları uyarı, ya ışık yada kompleks resimleri gözlemlenme şeklindeydi. Migrenli hastalarda ışık uyarısı ile (%17.4) ve kompleks imajları gözleme sırasında (%20.3) her iki ASA'da SKA hızında artış saptandı. Bu değerler kontrol grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla %9.9, %10.2) [8].

Migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde yapılmış çok sayıda uyarılmış potansiyel çalışmaları vardır. Yakınlarda Shibata K ve arkadaşları "visual evoked potential" (VEP) amplitüdlerini değerlendirdikleri çalışmalarında, aurasızlar dışında auralı migrenli hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek VEP amplitüdü saptadılar [17]. Benzer sonuçlar başka yazarlar tarafından da bildirildi [18,19]. Bu çalışmaların ortak sonuçları migrenli hastalarda, serebral dokuda uyarılma artışına veya inhibisyon yokluğuna işaret etmektedir. Bununla beraber normal veya anlamlı olmayan VEP amplitüd farklılıkları belirlenmiştir [20,21]. Tsounis S ve arkadaşları, kesin tek taraflı baş ağrısı olan auralı migrenli hastalarda P100 latansını kontrollere göre daha kısa buldular. Ancak tüm migrenli hastalar ile kontroller arasında ve aurasız migrenli hastalar ile kontroller arasında anlamlı farklılıklar bulamadılar [22].

Özetle, farklı metodlar kullanılarak yapılan uyarılmış potansiyel çalışmalarında, migrenli hastaların beyin dokusunun ataklar arasında bazı tip uyarılara aşırı duyarlılık gösterdiği saptandı.

Yakın zamanda Wray SH, ve arkadaşları auralı migrenli hastalara düşük dereceli uyarı uygulandığı zaman, görsel uyarıya aşırı duyarlılık gösterdiklerini, yüksek dereceli uyarı (resim isimlendirme, kelime okuma) uygulandığı zaman ise kontrol ve migrenliler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını saptadılar [23]. Onların uyguladıkları uyarı teknik olarak bizimkinden farklı idi ve ayrıca uyarı cevap zamanını ve hata hızını da değerlendirdiler. Bununla beraber, düşük dereceli görsel uyarının esas olarak görme korteksini uyandırdığını tanımladılar. Diğer taraftan, yüksek dereceli görsel uyarı sadece birincil görme korteksini değil, aynı zamanda kognitif fonksiyonların da katılması ile ikincil ve bunlarla bağlantılı görme kortekslerini de uyarır kavramını ileri sürdüler.

Maymunlarda yapılan deneysel bir çalışmada, kısa süreli hipoksileri takiben "γ-amino-butiric acide" (GABA) salınımını sağlayan nöronların selektif olarak hasarlandığını gösterdiler [24]. GABA'erjik terminallerdeki bu dejenerasyon ve intrakortikal GABA'erjik inhibitör sistemin lokalize yaygın yetmezliğinin ışık ile oluşturulan epileptik cevapların nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı varsayım normal kişilerde oluşturulan görsel olarak ortaya çıkarılan varsanılar için de ileri sürülmüştür [25].

Bu bilgilerin ışığında, daha önceki TCD çalışmalarında uygulanan görsel uyarılar [7,8,11,14-16] düşük dereceli görsel uyarı olarak tanımlanabilir. Migren hastaları ve kontrolleri karşılaştırılan bu çalışmalarda bulgular, migrenli hastaların aşırı cevap veren bir birincil görme korteksine sahip olduklarını desteklemektedir. Bunların dışında kortikal inhibitör sistemin yetmezliği ve uyarıların niteliklerinin de bu cevapların oluşmasında katkısı da akılda tutmak gerekir.

Biz, çalışmamızda hareketli cisimleri izlemenin ötesinde bir kognitif fonksiyon ekledik. Bu nedenle uyguladığımız uyarıyı yüksek dereceli görsel uyarı olarak isimlendirdik. Bu nedenle sonuçlarımızı daha önceki çalışmalarla uygun biçimde karşılaştıramıyoruz.

Beyin enerji metabolizma bozuklukları, "31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy" (31P-MRS) kullanılarak hem baş ağrılı dönemde [26] hem de baş ağrısız dönemde çalışıldı [27,28]. Her iki durumda da beyin hücrelerinin fosforilasyon potansiyelinin azalmasına neden olarak yüksek enerjili fosfatların düşük enerjili fosfatlara oranında bir azalma saptandı. Bunun anlamı migrenli hastaların beyinlerinin daha düşük enerji rezervine sahip olması ve bu nedenle enerji gerektiren durumlara yeterli uyum gösterememeleridir [29]. Bu bulgular, belli bir eşik noktasından sonra beyin fazla enerji gerektiren uyarı ve mental aktivite durumlarında aktivitenin devamlılığını sağlamak için gerekli iyon pompalarını çalıştıramaması ve fonksiyon kaybının oluştuğu varsayımı ile uyumludur [30].

Bir başka bulgu, baş ağrısız dönemde migrenli hastalarda yapılan olaya bağlı potansiyel "event-related potential" (ERP) çalışmalarında, standard uyarılara karşı N1 latansının kısalmasıdır. Bununla beraber, bu hastalarda kontrollere göre, hem P3a hem de P3b latanslarının uzaması, N1 ve P3b arasındaki sürenin uzaması, daha küçük P3 amplitüdü, ve ek olarak da reaksiyon zamanının uzaması ve hata sayısının daha fazla olması gözlenmiştir. Bu bulgular migrenli hastaların ataklar arasında uyanıklıklarının daha yüksek, yüzeysel dikkatlerinin daha fazla olduğunu, ancak otomatik ve/veya istemli olaylar için daha fazla zamana

ihtiyaçları olduğunu düşündürmektedir [31]. çok yakınlarda, Evers S ve arkadaşlarının bulguları da bu varsayımı desteklemektedir. Bu araştırmacılar kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında auralı migren hastalarında ERP latanslarında artış buldular ve bunu önceki çalışmalar ile uyumlu olarak hastaların kognitif süreç zamanındaki artış ile açıkladılar [32].

31P-MRS ve ERP çalışmalarının ışığında, bizim sonuçlarımız, auralı migrenli hastaların yüksek dereceli görsel uyarı gibi fazla enerji gerektiren durumlara cevap vermede yetersiz kaldığı düşüncesini açıklayabilir. Bu düşüncüyü destekleyen diğer bir gözlemimiz, görsel uyarı sırasında hastaların hiçbirinde huzursuzluk olmayışı veya atak geçirmemeleridir. Bu da, uygulanan görsel uyarıya karşı beyin hücrelerinin daha fazla uyarılamamasına bağlı olabilir.

Migrenin nöronal yanıtı yansıtan uyarılmış potansiyel çalışmalarının yanısıra baş ağrısız dönemde migrenin vasküler görünümünü yansıtacak çok sayıda SPECT ve TCD çalışması vardır. Son yıllardaki çalışmalar, migrenli hastaların bazal serebral arterlerinde daha yüksek kan akım hızı olduğunu gösterdiler ve bunun fizyolojik temelini bazal vazokonstriksiyon olduğunu ileri sürdüler [33-35]. Yakın zamanda auralı migrenli hastalara hiperventilasyonla oluşturulan hipokapninin reaktivite indeksinde anlamlı artışlara neden olduğu gösterildi [36,37]. Biz çalışmamızda, migrenli hastalar ile kontroller arasında ASA'de kan akım hızları arasında anlamlı farklılıklar bulamadık. Migrenli hastalarda, serebrovasküler reaktiviteyi yansıtan asetozalamid testinde kontrol grubuna göre daha yüksek kan akımı sonuçları çok yeni bir çalışmada da gösterilmiştir [38]. Yine yeni bir çalışmada auralı migrenli hastaların hem hipokapni hem de hiperkapniye daha az reaktif olduğu gösterildi. Hiperkapniye olan cevabın hipokapniye oranla daha az olduğu yine bu çalışmada ileri sürüldü. Yazarlara göre bazal serebral arterlerin artmış vasküler tonusu ve/veya arteriollerin vazodilatasyonu, aurasız migrenli hastalarda ağrısız dönemde hipokapniye daha fazla cevap vermeye engel oluyor şeklinde açıklandı [39].

Bu TCD çalışmaları olasılıkla farklı yöntem ve hasta seçimlerinden dolayı farklı sonuçlar vermektedir. Buna rağmen hepsinin işaret ettiği ortak nokta, migrenli hastaların baş ağrısız dönemde bile stabil olmayan bir damar yapısına sahip olduklarıdır. Çalışmamızı metodolojik olarak farklılık olmasına karşın bu çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, auralı migren hastalarında nöronal fonksiyonun normal olduğunu kabul edersek, artmış metabolik ihtiyaç karşısında daha az damarsal cevabın olması sonucu bu çalışmalar ile uyumludur. Diğer taraftan damarsal fonksiyonu normal olarak düşündüğümüz zaman,

daha yüksek dereceli görsel uyarıya karşı nöronal uyarılmanın daha az olabildiğini görüyoruz. Her iki durumda da sonuçlarımız önceki çalışmalar ile tam olarak uyumluluk göstermese de ortak noktada birleşmekte ve nöronal ve/veya damarsal sistemde yapısal veya fonksiyonel olarak bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bize göre bu çalışmanın en önemli dezavantajı fonksiyon bozukluğunun yerini tam olarak gösterememesidir. Nöronal aktivite ve vasküler cevap arasındaki bütünlük normal astrosit fonksiyonlarını da gerektirmektedir [40,41]. Ancak günümüz şartlarında astrosit fonksiyonlarını ölçemiyoruz.

Sonuç olarak hem migrenli hastalarda hem de kontrol gruplarında düşük dereceli görsel uyarı uygularken daha yüksek kan akımı cevabı fikrinden yola çıkarak, ek bir kognitif fonksiyon ekleyerek modifiye bir görsel uyarı geliştirdik. Bununla beraber bu yöntem deneklerde daha fazla kooperasyon gerektiriyordu. Düşük dereceli görsel uyarının tersine bizim bulgularımız, auralı migrenli hastaların, baş ağrısız dönemde kontrol grubuna göre, yüksek dereceli uyarı uygulandığı zaman daha düşük nöronal aktivite ve daha düşük vasküler cevaba sahip olduklarını gösterdi. Bunun nedeni büyük bir ihtimalle enerji gerektiren durumlara uyumunun sağlanmasında yetmezliği ve daha düşük enerji rezervinin olmasından ileri gelmektedir. Tüm bu bulgular taraf farklılığı göstermedi. Bu da migrenli hastalarda her iki hemisferin az veya çok etkilendiğine işaret etmektedir. Son olarak, benzer yöntemle yapılacak gelecekteki çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemek ve tartışmak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Woods SW, Hegeman IM, Zupal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991; 32:210-215.
2. Connely A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993; 188:125-130.
3. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localisation of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989;12:282-284.
4. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke.* 1987;18:771-775.
5. Sortenber W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
6. Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenber W, Nornes H. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20:45-52.
7. Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine: Ultrasonic features during headache-free period. *Headache.* 1990;30:201-208.
8. Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, Spitzer K, Kunze

- K. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: A transcranial Doppler study. *J Neurol.* 1992;239:338-342.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia.* 1988;8(Suppl 7):1-96.
10. Fujjoka KA, Douville CM. Anatomy and freehand techniques. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:9-31.
11. Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M. Visually evoked cerebral blood flow response. *J Neuroimaging.* 1992;2:65-70.
12. Corbetta M, Miczin FM, Petersen Se. Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science.* 1990;248:1556-1559.
13. van-der Kamp W, Maassen-VanDen Briuk A, Ferrari MD, van-Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139(1):106-110.
14. Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res.* 1989; 77:437-441.
15. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke.* 1990;21:1: 16-1748.
16. Sturzeneger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke* 1996;27:2256-2261.
17. Shibata K, Osawa M, iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visually evoked potentials in migraine. *Cephalgia* 1997;17:742-747.
18. Kennard C, Gawel B, Rudolph N de M, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: *Research and Clinical Studies in Headache.* Friedman AP, Granger M, Critchley M (eds). Karger, Basel. 1978:73-80.
19. Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:464-467.
20. Mariani E, Moschini V, Pastorino G, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern-reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache* 1988;28:269-271.
21. Raudino F. Visual evoked potentials in patients with migraine. *Headache* 1988;28:531-533.
22. Tsounis S, Milonas J, Gillian F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalgia.* 1993;13:267-271.
23. Wray SH, Mijovic-Prelec' D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain.* 1995;118: 25-35.
24. Sloper JJ, Johnson P, Powell TPS. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980;198:204-209.
25. Wilkins AJ, Nimmo-Smith I, Tait A, McManus C, Della Sala S, Tilley A, et al. A neurological basis for visual discomfort. *Brain.* 1984; 107: 989-1017.
26. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31NMR spectroscopy. *Neurology* 1989;39:538-541.
27. Barbioli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Lotti S, Monari L, Pierangeli G, Zanid P, Lugaressi E. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992;42:1209-1214.
28. Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, Lotti S, Frassinetti C, Zanid P, Lugaressi E. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994;44(4):666-669.
29. Montagna P, Cortelli P, Barbioli B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalgia* 1994;14:184-193.
30. Welch KMA. Migraine: a behavioural disorder. *Arch Neurol* 1987;44:323-327.
31. Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive

functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995;25(1):3-11.

32. Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997;48:108-113.

33. Maini C, Turco G, Castellano G, Libani W, Podio V, Chianole G, Cornaglia G. Cerebral blood flow and volume in symptom-free migraineurs: a SPECT study. *Nuclear Medicine* 1990;29(5):210-214.

34. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbance in migraine; pathophysiological complications. *Cerebrovascular Brain Metabolism Rev* 1992;3(1):1-28.

35. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, Ramos M, Call D, O'Rourke D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.

36. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R,

Giacomini P. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995;92(2):166-169.

37. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura - a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995;15:211-215.

38. Valikovics A, Olah L, Fulsdi B, Kaposzta Z, Ficzere A, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996;36(5):323-328.

39. Totaro R, Marini C, DeMatteis G, Di Napoli M, Cardei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997;17:191-194.

40. Newman EA. High potassium conductance in astrocyte endfeet. *Science* 1986;233:453-454.

41. Kandel ER. Nerve cells and behavior. In: *Principles of Neural Science*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (eds) Elsevier, New York. 1991:18-32.