

176479

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AURALI VE AURASIZ MİGRENLİLERDE
GÖRSEL STİMÜLASYONLA TETİKLENMİŞ
BAŞAĞRISI ATAĞI ÖNCESİ VE SIRASINDA
İTERNAL JUGULER VENÖZ KANDA BAZI
NÖRAL MEDIATÖRLERİN VE BEYİN SAPINDA
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİK
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

DR.GÖKHAN GÜREL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AURALI VE AURASIZ MİGRENLİLERDE
GÖRSEL STİMÜLASYONLA TETİKLENMİŞ
BAŞAĞRISI ATAĞI ÖNCESİ VE SIRASINDA
İTERNAL JUGULER VENÖZ KANDA BAZI
NÖRAL MEDIATÖRLERİN VE BEYİN SAPINDA
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİK
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.GÖKHAN GÜREL

Bu çalışmada biyokimyasal incelemeler için Sanovel İlaç A.Ş.,
MR incelemeleri için Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonu
desteği sağlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
GRAFİK LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖNSÖZ	vi
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER	11
4.1.Migren ve klinik özellikleri	
4.1.1.Klinik özellikler	
4.1.2.Sınıflama ve Tanı Ölçütleri.	
4.1.3.Epidemiyoloji	
4.1.4.Migren patofizyolojisi	
4.1.4.1. Genetik.	
4.1.4.2. Kortikal yayılan depresyon..	
4.1.4.3. Aura patofizyolojisi	
4.1.4.4. Aurasız migrende sessiz kortikal yayılan depresyon	
4.1.4.5. Kortikal eksitabilite	
4.1.4.6. Mitokondriyal disfonksiyon ve migren	
4.1.4.6.1.Morfolojik çalışmalar	
4.1.4.6.2. Biyokimyasal değişiklikler	
4.1.4.6.3. Manyetik rezonans spektroskopik çalışmalar	
4.1.4.7. Trigeminal Aktivasyon	
4.1.4.8. Ağrı mekanizmaları	
4.1.4.8.1. Meninkslerde nörojenik enflamasyon	
4.1.4.8.2. Periferel ve santral trigeminal sensitizasyon	
5. GEREÇ VE YÖNTEM 39	
5.1. Kan örneklerinin alınması ve çalışılması	
5.1.1. Bazilik ven kanülasyonu	
5.1.2. Kan örneklerinin çalışılması	
5.2. Görsel stimülasyon	

5.3. Görüntüleme protokolü

5.3.1. Manyetik rezonans spektroskopisi

5.4. İstatistik yöntemler

6. BULGULAR 46

6.1. Görsel stimülasyon ile oluşturulan deneysel başağrısı bulguları

6.1.1. Auralı migren olguları

6.1.2. Aurasız migren olguları

6.2. Juguler venöz kan örnekleri

6.3. Manyetik rezonans spektroskopisi bulguları

7.TARTIŞMA..... 66

8. SONUÇ ve ÖNERİLER 90

9. KAYNAKLAR 92

TABLO LİSTESİ

- Tablo1:** En sık görülen nörolojik hastalıkların prevalanslarına göre sıralanması
- Tablo2:** Olguların çalışmaya alınma ölçütleri
- Tablo3:** Olguların çalışmadan dışlanma ölçütleri
- Tablo 4:** Migren baş ağrısı olgularında ve kontrol grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı
- Tablo5:** Görsel stimülasyon ile tetiklenen baş ağrılarında lateralizasyon özellikleri
- Tablo 6:** Auralı ve aurasız migrenli olguların spontan migren baş ağrısı özellikleri
- Tablo 7:** Auralı migrenlilerde görsel stimülasyon ile ortaya çıkan migren baş ağrısının özellikleri
- Tablo 8:** Aurasız migrenlilerde görsel stimülasyon ile ortaya çıkan migren baş ağrısının özellikler
- Tablo 9:** Auralı ve aurasız migrenli olguların spontan migren baş ağrısı özelliklerinin GS ile ortaya çıkan baş ağrısı özellikleri ile karşılaştırılması
- Tablo10:** Migrenliler grubunda GS öncesi ve GS sonrası nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 11:** Sağlıklı kontrol grubunda GS öncesi ve GS sonrası nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 12:** Görsel stimülasyon öncesi migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 13:** Görsel stimülasyon sonrası migrenli ve sağlıklı kontrol grubunda migren metabolitlerinin ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 14:** Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda, beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 15:** Auralı ve aurasız migren grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 16:** Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesinde laktat yükseklikleri arasındaki ilişki
- Tablo 17:** Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 18:** Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 19: Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 20: Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının karşılaştırılması

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1:** Migrenlilerde GS sonrasında LTB4 konsantrasyonunun artışı
- Grafik 2:** Migrenlilerde ve sağlıklı kontrollerde LTB4 konsantrasyonlarının GS ile değişimi
- Grafik 3:** Görsel stimülasyon öncesi migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda LTB4 ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 4:** Görsel stimülasyon sonrası migrenli ve sağlıklı kontrol grubunda CGRP ve LTB4 ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 5:** Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda, beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 6:** Auralı ve aurasız migren grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 7:** Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 8:** Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 9:** Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 10:** Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının grafiksel görünümü
- Grafik 11:** Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının grafiksel görünümü

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

- Şekil 1:** Familial hemiplejik migrendeki gen mutasyonlarının yol açtığı işlevsel değişikliklerin mekanizmaları
- Şekil 2:** Aura ve baş ağrısı atağının ortaya çıkış mekanizması
- Şekil 3:** Meningeal nörojenik enflamasyonun oluş mekanizması
- Resim 1:** Bilgisayar simülasyonu, dart tahtası paterni
- Resim 2:** Migrenli bir olguda beyin sapından yapılan ölçümde normal NAA Cho ve kreatin piklerinin yanısıra belirgin laktat piklerinin izlenmesi
- Resim 3:** Referans beyin bölgesinde yapılan ölçümde NAA, Cho ve kreatinin normal pikleri

KISALTMALAR

BAEP	:	Brain Auditory Evoked Potentials
BKA	:	Beyin kan akımı
BOS	:	Beyin – omurilik sıvısı
CGRP	:	Calcitonin gene related peptide
Cho	:	Kolin
CNV	:	Contingent Negative Variation
COX	:	Sitokrom oksidaz
EEG	:	Elektroensefalografi
FHM	:	Ailesel hemiplejik migren
GS	:	Görsel stimülasyon
ICHD	:	The International Classification of Headache Disorders
IL	:	İnterlökin
KE	:	Kortikal eksitabilite
KYD	:	Kortikal Yayılan Depresyon
LTB4	:	Lökotrien B4
MA	:	Auralı migren
MO	:	Aurasız migrenin
MRI	:	Magnetic resonance imaging
MRI-BOLD	:	MRI - blood oxygenation level dependent
MRS	:	Manyetik rezonans spektroskopisi
MS	:	Migrenöz strok
NA	:	Noradrenalin
NAA	:	N-asetil aspartat
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
PCr	:	Fosfokreatinden
PET	:	Positron emission tomography
Pi	:	İnorganik fosfor
PPE	:	Plazma protein ekstravazasyonu
RRFs	:	Ragged red lifler
SPECT	:	Single photon emission computed tomography
TMS	:	Transkranyal magnetik stimülasyon
TNC	:	Trigeminal nukleus kaudalis
TNF	:	Tümör nekrozis fakör
V	:	Oksidatif metabolizma hızı
VEP	:	Visual Evoked Potentials
V max	:	Maksimum oksidatif metabolizma yeteneği
5HT	:	5 hidroksi triptamin

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Fethi İdiman, Prof.Dr.Egemen İdiman, Prof.Dr.Ahmet Genç, Prof.Dr.Kürşat Kutluk, Prof.Dr.Bariş Baklan, Prof.Dr.Raif Çakmur, Prof.Dr.Görsev Yener, Doç.Dr.Vesile Öztürk, Doç.Dr.Gülden Akdal, Doç.Dr.Serkan Özakbaş, Doç.Dr.lhsan Ş. Şengün, Doç. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu ve Doç.Dr.İbrahim Öztura'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım Prof.Dr.Fethi İdiman'a, yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Prof.Dr.Egemen İdiman' a ve Doç.Dr Serkan Özakbaş'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde her zaman önemli yardımlarını gördüğüm sayın hocalarım Prof.Dr. Banu Önvural'a, Prof.Dr.Süleyman Men'e, Doç.Dr. Necati Gökmen'e ve Doç.Dr.Sezer Uysal'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında değerli katkıları nedeniyle Hemşirelik Yüksek Okulu Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Zuhâl Bahar'a ve Fatma Ersin'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sırasında yaptığım anabilim dalı dışı rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkı için dönemin Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr.Tunç Alkın' ın şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı başkanı Prof.Dr.Eray Dirik'in şahsında tüm bilim dalı çalışanlarına ve o dönemde İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı olan Prof.Dr. Hale Akpınar' ın şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, bizlerle birlikte çalışan tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme ve eşim Dr. Fatoş Gürel' e sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Gökhan GÜREL

ÖZET

AURALI VE AURASIZ MİGRENLİLERDE GÖRSEL STİMÜLASYONLA TETİKLENMİŞ BAŞAĞRISI ATAĞI ÖNCESİ VE SIRASINDA İNTERNAL JUGULER VENÖZ KANDA BAZI NÖRAL MEDİATÖRLERİN VE BEYİN SAPINDA MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Dr. Gökhan GÜREL

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Migren; sık görülen, yaşam kalitesini bozan ve önemli sosyoekonomik kayıplara neden olan bir sendromdur. Buna karşın etyopatogenezi henüz yeteri kadar aydınlatılamamıştır. Migren etyopatogenezinin aydınlatılması için spontan ataklara en yakın başağrısının oluşturulması ve bu model üzerinde araştırmaların yapılması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada auralı (11 olgu) ve aurasız (12 olgu) migren tanısı almış olgularda ve başağrısı tanımlamayan sağlıklı kontrol (10 olgu) olgularında görsel stimülasyon (GS) ile başağrısı oluşturma yöntemi kullanılmıştır. Stimülasyon öncesi ve sonrasında internal juguler venöz kandan alınan serum örneklerinde, olası serebral metabolik değişiklikleri yansıtan ve migrenlilerde trigeminovasküler aktivasyon ile steril nörojenik enflamasyonun biyobelirteçleri olabilecek nörometabolitlerin konsantrasyonları (Calcitonin gene related peptide "CGRP", substans P, nörokininA, serotonin ve lökotrien B4) incelenmiş, GS sonrasında, manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ile beyin sapında (pons ve mezensefalon), enerji yetmezliği ve metabolik değişiklikleri gösterebilecek laktat, N-asetil aspartat (NAA) ve kolin (Cho) miktarlarındaki değişimler irdelenmiştir.

Görsel stimülasyonla migrenli olguların tamamında başağrısı gelişmiş, hiçbirinde aura tanımlanmamıştır. Migrenlilerde, başağrısı sırasında, juguler venöz kanda lökotrien B4 (LTB4) konsantrasyonlarının anlamlı artışı saptanırken diğer nörometabolitlerin konsantrasyonlarında istatistik anlamlılığa ulaşan değişiklik görülmemiştir. GS sonrasında yapılan MRS incelemelerinde ise migrenli olguların beyin sapında, yine migrenlilerin referans beyin bölgelerine göre Laktat, NAA ve Cho miktarlarını yansıtan alan oranlarında anlamlı artış saptanmıştır.

Sonuç olarak; GS ile tetklenmiş deneysel başağrısının yalnızca migrenlilerde ortaya çıkması ve oluşan başağrısının spontan ataklardakine olan yakın benzerliği, bu deneysel modelin başka çalışmalarda da yararlanılabilecek, doğala en yakın, başarılı bir deneysel model olduğunu göstermiştir. LTB4' ün başağrısı atağı sırasında artmış bulunması bu mediatörün nörojenik enflamasyonun ve trigeminal stimülasyonun bir belirteci olabileceğini göstermiş, ayrıca LTB4' ün ataklar sırasında antagonize edilmesi ile yeni bir sağaltım yaklaşımı doğabileceğini düşündürmüştür. MRS incelemelerinde beyin sapında artmış laktat, NAA ve Cho miktarlarının patogenezdaki hücresel ya da nöronal enerji yetmezliğini ve atak sırasında bu yetmezliği kompanze etmeye çalışan nöronal metabolizma ve işlev artışını ortaya koymuştur.

Bu çalışma belirtilen özellikleri ile günümüze değin literatürde bildirilenlerin içinde bu denli geniş kapsamlı ilk çalışmadır. Sonuçları ilginç ve çarpıcıdır. Bununla birlikte yeni yapılacak çalışmalarla desteklenme ve doğrulanmaya gereksinimi vardır. Ayrıca yeni çalışmalara ışık tutacak nitelik ve özellikler taşımaktadır

Anahtar kelimeler: Migren başağrısı, deneysel model, görsel stimülasyon, juguler venöz kan, nöromediatörler, MR spektroskopisi

SUMMARY

THE ANALYZES OF THE NEUROMEDIATORS IN INTERNAL JUGULER VENOUS BLOOD AND THE CHANGES IN THE SCAN OF BRAIN STEM WITH MAGNETIC REZONANCE SPECTROSCOPY IN MIGRAINE PATIENTS WITH OR WITHOUT AURA

Dr. Gökhan GÜREL

Department of Neurology, School of Medicine, Dokuz Eylul University

Migraine; is a common syndrome that causes socio-economical loses and reduces the quality of life. However, etiology and pathogenesis are not well known yet. It's very important to resarch with a model which is the most similar to spontaneous headache attacks to clear the etio-pathogenesis .

In the present study, patients diagnosed as migraine with or without aura and healthy controls were underwent visually stimulated headache. Before and after the stimulation, biomarkers of sterile neurogenic inflammation (Calcitonin gene related peptide "CGRP", substance P, neurokinin A, serotonin ve leukotriene B4) were tested from the blood samples of internal jugular veins which indicates the possible cerebral metabolic changes and trigeminovascularly activation. After the visual stimulation, the changes in level of lactate, N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho) at brain stem (pons and mesencephalon) were scanned by magnetic resonance spectroscopy that indicates the lack of energy and metabolic change.

After visual stimulation, all migraine patients had headache without aura. Leukotriene B4 (LTB4) concentration increased significantly in internal jugular vein during headache in migraine group. We did not determine significant change in other neurometabolite concentrations during headache. After visual stimulation MRS scans indicated that lactate, NAA and Cho in brainstem were significantly higher compared to reference brain areas in migraine group.

In conclusion, only migraine group had headaches after the visual stimulation; which were similar to spontaneous attacks. The increased level of LTB₄ during headache indicated that it could be used as an indicator of neurogenic inflammation and trigeminal activation. Furthermore, antagonisation of LTB₄ during attacks could be used as a new treatment method. The increased levels of lactate, NAA and Cho at brain stem indicated energy consumption in neurons and the metabolic activation for compensation.

Present study is the most extensive one that takes part in literature. Results are engrossing and impressive; however it needs to be confirmed with further studies. Also, it has feature to illuminate the other studies.

Key words: Migraine headache, experimental model, visual stimulation, jugular venous blood, neuromediators, MR spectroscopy

GİRİŞ VE AMAÇ

Başağrısı, toplumlarda çok sık karşılaşılan öznel bir yakınmadır ve çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Ancak primer başağrıları olarak adlandırılan ve altta yatan başka rahatsızlık olmaksızın temel yakınmanın, hatta tek yakınmanın başağrısı olduğu durumlar, başağrıların çok büyük bir kısmını oluşturur ve nedenleri günümüzde halen tam olarak bilinmemekte, araştırılmakta ve tartışılmaktadır.

Hemen her toplumda, hemen her bireyin yaşamında en az bir kez başağrısı yaşadığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir. Primer başağrıları, kişinin ağrı çekmesi, yaşam kalitesini bozması ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilen sosyal sorunlar kadar ekonomik açıdan da önemli iş gücü kaybına ve tıbbi inceleme, ve/ ya da sağıaltım amaçlı harcamalara neden olduklarından toplumlarda önemli bir sağılık sorunu oluşturmaktadır. Primer başağrıların özellikle migren başağrısının, prevalansı bir çok toplumda artma eğilimindedir ve ciddi işgücü kaybına ve sosyoekonomik açıdan olumsuz etkilere yol açmaktadır (1, 11). Bu nedenle migren başağrısı en çok araştırılan ve patogenezinde bilinmeyenlerinin belirlenmesi için çalışılan başağrıların en önde gelenidir.

Bu çalışmada çeşitli yönleri ile incelediğimiz ve primer başağrıların en sık görülen şekli olan migren, epizodik ataklarla karakterize, şiddetli başağrısı ile birlikte çeşitli nörolojik, otonomik ve gastrointestinal semptomların bir arada görülebildiği kompleks bir hastalıktır.

Ülkemizde migren prevalansı Türkiye Başağrısı Çalışma gurubunun 1997 – 1998 yılları arasında yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre kadınlarda %22, erkeklerde % 11 olarak saptanırken genel populasyonda bu oran % 16 olarak bildirilmiştir. Yaşam kalitesini ciddi olarak etkilediği bilinen migren, Dünya Sağılık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada ağır disabiliteye yol açan 20 hastalık arasında yer almaktadır. Migren hem iş gücü kaybına yol açması, hem de sağıaltım maliyetinin yüksek olması nedeniyle ülkelere ağır maddi yükümlülükler getirmektedir. Migren baş ağrısı öznel bir yakınma olduğu ve bu nedenle farklı tanı ölçütleri kullanıldığı için tam görüş birliği oluşturmak amacıyla ilk olarak 1988'de Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) tarafından tanı ölçütleri belirlenmiştir. Daha sonra yeniden gözden geçirilerek ICHD-II-2004 (International Classification of Headache Disorders) tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Bu ölçütlerin tümü klinik semptomatolojiye dayanmaktadır.

Günümüzde halen migrenin etiyolojisi bilinmemektedir. Etiyolojisi bilinmeyen ve nesnel tanı ölçütleri bulunmayan migrenin tanı ve sağaltımında sorunlar yaşanmaktadır. Migren tanısının doğrulanması ya da alt grupların daha iyi belirlenmesi ve sağaltım olanaklarının geliştirilmesi için kullanılacak biyokimyasal, nörogörüntülemeye dayanan ya da genetik belirteçlere gereksinim vardır. Bu belirteçler; migren patofizyolojisindeki karanlık bölgelerin aydınlatılmasına, böylece etiyolojisi tam bilinmese de etkin sağaltım yaklaşımlarının geliştirilmesine ve günlük pratik uygulamalarda kullanılmasına yardımcı olacaktır.

Migren ataklarının başlaması ya da tetiklenmesi Leao'nun "Kortikal Yayılan Depresyon" (KYD) hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu, oksipital korteksten ya da beyinsapından (loqus seruleus ve / ya da rafe çekirdeklerinden) başlayan ve komşu beyin bölgelerine yayılan nöroelektriksel bir olaydır. Bu hipotez, görsel auranın klinik yayılım süreci ile, deney hayvanlarındaki elektrofizyolojik bulgularla ve insanda, yayılan oligemi ile karakterize beyin kan akımı (BKA) ölçümleri ile desteklenmiştir. Yayılan depresyonun erken depolarizasyon ya da aktivasyon dönemi, yaygın hipoperfüzyonun öncesinde ortaya çıkan BKA artımı ile birlikte. Bu durum, büyük olasılıkla repolarize olmak isteyen nöronların artan substrat gereksinimini karşılamak üzere ortaya çıkar. Bu hipotez henüz her yönü ile ortaya konulamamıştır. Auralı migren (MA) ve aurasız migrenin (MO) patogenezi bugün için tam olarak bilinmemektedir. Bu tür primer başağrılarının oluşumunda genetik, metabolik, iskemik nöronal ve vasküler etmenlerle ilgili bilinmeyenler çoktur ve bu geçici dönemlere ilişkin değişikliklerin ne zaman, nasıl başladığı araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Genel olarak paroksizmal, geçici olan bu başağrılarının oluşumunu iyi ve doğru anlayabilmek, başağrısı dönemlerindeki değişikliklerin irdelenmesi ile mümkün görünmektedir. Oysa olguları ağırlı dönemlerde yakalayıp incelemek pratik olarak çoğu zaman kolay olmamaktadır. Bu nedenle, patogenezi anlamak için hayvan modelleri oluşturulmuşsa da bu modellerin migren başağrısı için uygunlukları veya yeterlilikleri kuşku ve tartışmalıdır (2,3). Bu nedenle, insanda doğala en yakın başağrısının oluşturulması ve bu model üzerinde araştırma ve incelemelerin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Migren başağrısının nasıl oluştuğu konusunda tüm yönleri ile kanıtlanmış patogenetik açıklama olmasa da eldeki birçok veriye dayanarak bazı genel kabul gören düşünceler oluşmuştur. Bugüne değin yapılan çalışmalarla başağrısının, olasılıkla meninkslerde ve kan damarlarındaki nosiseptörlerin aktive olması ile birlikte

tamamlanmasına ve başağrısının ortaya çıkmasına neden olur (4,5,9,11). Moskowitz ve ark.'ları yaptıkları çalışmalar sonucunda migren ağrısının bir tür steril nörojenik enflamasyon olduğunu düşündüren sonuçlar elde etmişlerdir. (11). Trigeminal duysal C lifleri substans P ile CGRP ve Nörokinin A da dahil olmak üzere bazı nöropeptitleri içerir. Trigeminal sinirin antidromik uyarımı duysal C liflerinden substans P, CGRP ve nörokinin A salınmasına yol açar. Bu durum da enflamasyonla sonuçlanır. Salınan bu nöropeptitler kan damarı duvarı ile etkileşime girerek dilatasyona, plazmanın ekstrasvazasyonuna ve steril bir enflamasyona yol açar. Bu kan damarlarının iç kısımlarında elektron mikrofisi yöntemi ile trombosit aktivasyonu olduğu da gösterilmiştir. Böylece migren sırasında görülen trombosit aktivasyonu, bu nörojenik enflamasyon sonucunda oluşmuş bir epifenomen olabilir. Bu steril enflamatuvar sürecin ayrıca sinir uçlarını duyarlılaştırarak, önceden zararlı olmayan damar pulsasyonu gibi uyarılara duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (11). Nörojenik enflamasyon plazma proteinlerinin dura mater içine sızmasına da yol açar. Değişken bulguların olması ile birlikte bazı migrenli hastalarda atak sırasında plazmada serotonin serbestleştiren faktör olduğu ve bunun sonucunda serotonin artışı olduğu bildirilmiştir (12). Serotonin doğrudan algojenik etkili olduğu gibi nörojenik enflamasyonda da yer alabilmekte, değişik reseptörleri aracılığıyla (5HT 1B) vazokonstriksiyona yol açabilmekte (5HT 1D), substans P' yi de inhibe edebilmektedir (12,75).

Migren başta olmak üzere primer başağrılarında nörogörüntüleme yöntemlerinden single photon emission computed tomography (SPECT) (11), pozitron emission tomography (PET) (13), magnetic resonance imaging (MRI) (14) ve magnetic resonance imaging - blood oxygenation level dependent (MRI-BOLD) (9) tekniklerinin etyopatogenezi aydınlatmada yararlı olabileceği açıktır. Ancak MR spektroskopisi, bu amaçla az sayıya çalışmada kullanılmıştır. MR spektroskopisi çeşitli beyin metabolitlerinin düzeylerini (laktat, N-asetil aspartat, kreatin, kolin, myoinositol) gösteren bir tekniktir. Migrenli bireylerde nöronal hipereksitabilitenin genetik olarak belirlenen iyon kanal hastalığı, iyon eksikliği (Mg⁺⁺ eksikliği), nörotransmitter sentez ya da transport anormalliği sonucu olduğu genel kabul görmektedir (15). Ayrıca migrenli hastalarda belirlenmiş olan nöronal eksitabilite bozukluğuna, beyinde ve özellikle kortikal nöronlardaki azalmış mitokondrial enerji rezervlerinin neden olduğu ve bu mitokondrial disfonksiyon sonucu olarak ortaya çıkan artmış laktat seviyesinin migren patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir (16). MR spektroskopisi artmış

laktat piklerini gösterebilmektedir. Migren patofizyolojisinin incelendiği çok sayıda çalışmada aura dönemi ile kortikal yayılan depresyon arasındaki ilişki ve oluşan kortikal hipoperfüzyon açıkça gösterilmiştir (17). Buna karşın spontan migren atakları sırasında dorsal rostral beyin sapı yapılarında (dorsal rafe nukleusu, lokus seruleus gibi) artmış bölgesel kan akımının gösterilmesi (9,18,19) migren baş ağrısının primer nedeninin nosisepsiyonun santral kontrolü ile ilgili beyin sapı nukleuslarında ortaya çıkan epizodik disfonksiyon olduğu görüşünü savunan 'Beyin Sapı Jeneratörü Hipotezi' de değişik araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (18,20,21). KYD sonucu ortaya çıkan aura, primer olarak nöronal bir olaydır ve olası bir kortikal jeneratörün karşılığı olabileceği gibi, aynı zamanda KYD da periferik ağrı mekanizmalarını harekete geçiren, trigeminal sistemin aktivasyonuna ve periferik vazodilatasyon ile plazma protein ekstrasvazasyonu (PPE) sonucu oluşan nörojenik enflamasyona neden olarak trigeminal nukleus kaudalisin (TNC) aktivasyonu ile migren baş ağrısını oluşturuyor olabilir (22). Görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren atakları sırasında beyin sapındaki nöronların eksitasyonu ile ortaya çıkan patofizyolojik metabolik değişikliklerin MR spektroskopik olarak incelenmesi ilginç olacaktır.

Bu olaylar zincirinin birçoğunun beyin sapında geliştiği düşünülürse, biz çalışmamızda doğal biyolojik yapıya hemen hemen etkisiz, dünyada çok az sayıda çalışma grubunun uyguladığı, insanda doğala en yakın deneysel migren baş ağrısı modeli olduğunu düşündüğümüz 'görsel stimülasyon ile baş ağrısı oluşturma' yöntemini kullanarak, primer baş ağrıları içinde yer alan "aurasız migren" ve "auralı migren" etyopatogenezinin katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren baş ağrısı tanısı almış olan olgularda baş ağrısı görsel olarak tetiklenerek juguler venöz kan örneklerinde meydana gelen metabolik (Serotonin , Substans P, Nörokinin A, CGRP ve Lökotrien B4 çalışılarak) değişiklikler incelenmiştir.

Bu kimyasalların bir kısmı vasküler değişiklikleri, bir kısmı nöronal ve/ ya da hem nöronal hem vasküler değişiklikleri yansıtmakta olduğundan değişen kimyasallara göre baş ağrısı atağında ağırlıklı değişikliğin kaynağı irdelenecektir. Çalışmamızda; migrenli bireylerde kortikal eksitabilite (KE) farklılığının anlaşılmasında, eğer varsa, intrakranial işlev bozukluğunun ve baş ağrısı başladığı sırada beyinde ve beyin sapında oluşan mitokondrial değişikliklerin de yansması olabilecek metabolik değişikliklerin ortaya konulmasında MR spektroskopinin

yardımcı olabileceğini düşündük. Bu düşünce ekseninde, GS ile tetiklenmiş başağrısı döneminde, beyin sapında ve kortekste mitokondriyal etkilenmeyi yansıtan MRS değişikliklerinin oluşup oluşmadığı değerlendirilecektir.

Sonuç olarak bu çalışma, görsel olarak tetiklenmiş başağrılarında bu denli geniş kapsamlı yapılan bir ilk çalışma olup primer vasküler başağrılarının etyopatogenezine ışık tutacak ve migren tedavisinde de yeni açılımlara neden olabilecek bir araştırma olarak tasarlanmıştır.

Bu düşünce bağlamında;

1. Auralı ve aurasız migren tanısı almış primer vasküler başağrısı olan olgularda ve başağrısı tanımlamayan kontrol grubunda, GS ile başağrısı tetiklenmeden önce ve tetiklendikten sonra, toplam 2 kez juguler venden alınan kan örneklerinde olası serebral metabolizma değişikliklerini yansıtan bazı kimyasalların (Serotonin , Substans P, Nörokinin A, CGRP ve Lökotrien B4) incelenmesi,
2. Elde edilen juguler venöz kan örneklerindeki kimyasalların serum konsantrasyonlarının her iki migren grubu arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak, gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi, olası farklılıkların primer vasküler başağrısı ve auralı ya da aurasız migren etyopatogenezinde aydınlatılmamış noktalara getirebileceği katkıların irdelenmesi,
3. Beyinsapı (pons ve mezensefalon) ve frontal kortikal MRS incelemelerinde başağrısı atağı sırasında oluşabilecek metabolik pik ve alanlardaki değişiklikler değerlendirilerek migren patogenezinde bu yapıların olası rolünün var olan bilgiler ışığında irdelenmesi,
4. Kimyasal ya da görüntüleme teknikleri ile elde edilebilecek bulguların tanı ve ayırıcı tanı amaçlı kullanılıp kullanılmayacağını irdelenmesi,
5. Kimyasal değişiklikler ve MRS incelemelerindeki farklılıklar temelinde, anormalliklerin tümünün birlikte irdelenerek, migren patogenezi ve migren sağaltımında sağlanabilecek yeni açılımların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ya da duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların biri, birkaçı ya da tümü) şeklinde olabilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir (23).

3) Baş ağrısı Evresi : Baş ağrısının şekli, süresi, şiddeti ve eşlik eden bulguları hastadan hastaya ya da ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte çoğunlukla ağrı başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam edebilir. %30 hastada ise başlangıçtan beri iki yanlıdır. Ağrı zonklayıcı özelliktedir. Şakak ve göze yayılım gösterir. Ağrı çoğu zaman ensede de duyumsanır. Ağrı çoğunlukla orta ve ağır şiddettedir. Hafif ağrılar ender görülür. Migren ağrısı tipik olarak günlük yaşam etkinlikleri ile (merdiven çıkmak, yürümek, eğilip kalkmak v.b.) artış gösterir. Ağrı sırasında çoğunlukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır. Ağrılı kişi loş ve sessiz bir ortam arayışındadır. Sıklıkla kokuya artmış duyarlılık (osmofobi) da bulunur. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi olur ve bazen kusma da gerçekleşir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten daha uzun sürer ve ilaç kullanılsa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır (11, 23).

4) Ağrı Sonrası Evre : Ağrının geçmesinden sonraki evredir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi olabilir. Ağrı sonrası evre saatler ya da gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü ağrısız olan bu dönemde hasta sözü edilen belirtiler nedeniyle hala günlük işlevlerine dönemeyebilir (23).

4.1.2. Sınıflama ve Tanı Ölçütleri

Tanı, baş ağrısının özellikleri ve birlikte bulunan semptomlara dayanır. Fizik bakı, nörolojik bakı ve laboratuvar testleri genellikle normaldir ve diğer nedenlerin dışlanması önemli bir yer tutar. Baş ağrısı bozuklukları için ilki 1988'de yayınlanmış olan, Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (IHS) son olarak 2004 yılında yayınlamış olduğu "The International Classification of Headache Disorders" (ICHD-II-2004) tanı kriterleri kullanılmaktadır (24,25). Buna göre migren 6 grupta incelenir. Migrenin en sık görülen iki formu auralı migren ve aurasız migrendir.

Bu sınıflamaya göre;

1. Migren

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1 Tipik Migren BA ile Aura

1.2.2 Non-migren BA ile Aura

1.2.3 Başağrısız migren aurası

1.2.4 Familial hemiplejik Migren

1.2.5 Sporadik hemiplejik Migren

1.2.6 Baziler Migren

1.3. Migren öncülü olan ya da migrene eşlik eden Çocukluk dönemi periyodik sendromları

1.3.1 Siklik kusmalar

1.3.2 Abdominal Migren

1.3.3 Benign paroksizmal pozisyonel vertigo

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

(kronik migren, migren statusu, uzamış aura, migrenöz enfarktüs, migrenle tetiklenen nöbet)

1.6. Olası Migren Başağrısı

1- Aurasız Migren Ölçütleri:

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta ya da şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir başağrısı hastalığıdır.

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B. 4 - 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)
- C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır;

1. Tek taraflı
2. Zonklayıcı nitelikte
3. Orta ya da ağır şiddette
4. Fiziksel aktivite ile şiddetlenir

- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır

1. Bulantı ve/ ya da kusma
2. Fotofobi ve fonofobi

- E. Anamnez, nörolojik bakı ve laboratuvar incelemeleri başka bozukluk düşündürmemeli.

2- Auralı Migren Ölçütleri:

Tanımı: Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla sürede geliştiği ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

Tanı Ölçütleri :

- A. B ve C ölçütlerine uyan en az iki atak
- B. Aşağıdakilerden en az birini içeren motor güçsüzlük olmayan aura

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif ve/ ya da negatif görsel semptomlar
2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif ve/ ya da negatif duysal semptomlar
3. Tamamen geri dönüşümlü konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi

1. Homonim görsel semptomlar ve/ ya da unilateral duysal semptomlar
2. >5 dk. sürede basamaklı gelişen ve/ ya da ardı sıra oluşan farklı aura semptomları
3. Her bir semptom 5-60 dakikada sonlanır

D. Aurasız migren kriterlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında ya da sonrasında 60 dakika içinde gelişir

E. Organik hastalık işareti olmamalı

4.1.3. Migren Epidemiyolojisi

Migren prevalansı yapılan çalışmalarda tüm populasyonda yaklaşık %12 bulunmuştur (26). Türk Baş ağrısı Çalışma gurubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre kadınlarda %22, erkeklerde % 11 olarak saptanırken genel populasyonda bu oran % 16 olarak bildirilmiştir (Türk Baş ağrısı Epidemiyoloji Çalışma Grubu, 1997-1998). Yine yapılan bir başka çalışmada, kadınların %17.6'sında ve erkeklerin %6'sında migren saptanmış ve çalışma on yıl sonra tekrarlandığında oranlar benzer bulunmuştur (%18.2 kadın, %6.5 erkek) (27). Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik düzey ile değişmektedir. Puberte öncesi migren prevalansı yaklaşık %4'dür ve kızlar ile erkeklerde eşit oranlarda görülür (28). Adolesan dönemde prevalans kızlarda hızla yükselir, 40 yaşa kadar artar ve sonra düşer. Yapılan çalışmalarda migren prevalansı sosyoekonomik düzey ile ters orantılı bulunmuştur (gelir arttıkça migren prevalansı düşmektedir) (29,30,31,32,33). Migren, Dünya Sağlık Örgütü' ne göre dünyanın en çok iş gücü kaybı yaratan tıbbi hastalıkları arasındadır (15). Ayrıca migren en sık görülen nörolojik hastalıklar içinde birinci sırayı almaktadır (Tablo1). Sosyoekonomik etkisi kesindir ve toplumlara getirdiği yıllık tıbbi maliyeti oldukça yüksektir.

ve nöronal depresyon da beynin ön bölgelerine yayılarak KYD dalgasını oluşturur (36). Bir başka deyişle yayılan depresyon, auralı migrenin altında yatan sebeptir (37) ve primer nöronal olay ile ortaya çıkan yayılan depresyona sekonder olarak vasküler değişikliklerle sonuçlanır. Bu nedenle baş ağrısı fazının, beynin primer bozukluğunun bir gösterisi olarak yorumlanabileceği öne sürülmüştür (35). Entegre nörovasküler teori de, vasküler değişikliklerin nöronal olaylara bağlı oluştuğunu, migrendeki temel anormalliğin nöronal eksitabilite (kortikal hipereksitabilite) değişikliği olduğunu öne sürmektedir (38). Son yıllarda ulaşılan noktada migren “genetik yatkınlıkla oluştuğu düşünülen kortikal hipereksitabiliteye sahip kişilerde içsel ya da dışsal tetiklenme ile oluşan kortikal yayılan depresyona bağlı gelişen nörojenik enflamasyona ikincil bir dizi klinik gösteriler topluluğudur” biçiminde tanımlanabilir. Bu bağlamda migreni oluşturan etmenleri ayrı başlıklar altında irdelemek uygun olacaktır.

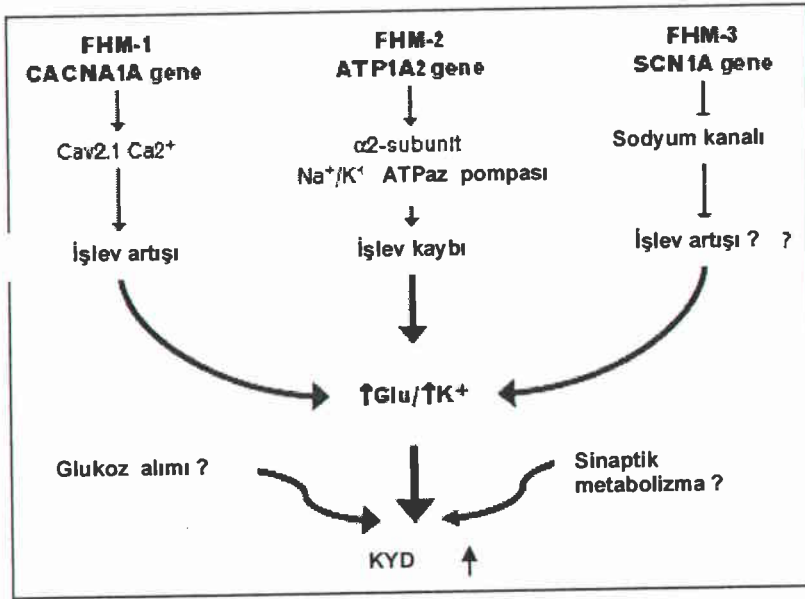
4.1.4.1. Genetik

Migren genetiğini daha iyi anlamamız, esas olarak ailesel hemiplejik migren (FHM) olarak adlandırılan ender görülen, dominant geçişli bir alt tip ile ilgili bulgulara dayanmaktadır. Migrenin “genetik” bağlantılı bir bozukluk olduğunu düşündürecek bazı klinik gözlemler vardır. Bu özellikler araştırmacıları migrenlilerde genetik çalışmalara yönlendirmiştir. Mutasyonlarının FHM'ye yol açtığı üç gen tanımlanmıştır. CACNA1A geni 19. kromozomda yerleşimlidir ve P/Q tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalının α 1-subünitesini kodlar. P/Q kalsiyum kanalları nörotransmitter salınımı ile ilişkilidir ve memeli beyinde özellikle serebral korteks, trigeminal ganglia ve beyin sapı çekirdeklerinde soma ve dendritlerde ekspresse edilir (39,18). Bu genin mutasyonu sonucu oluşan FHM, FHM 1 olarak adlandırılmaktadır. İkinci tip, FHM 2, 1. kromozomda yerleşimli, Na-K pompasının α 2 subünitesini kodlayan ATP1A2 geni mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Üçüncü gen voltaj bağımlı sodyum kanalı 1A'yı kodlamaktadır. Bu genin mutasyonu da FHM-3'e neden olur. FHM için daha farklı genetik mekanizmalar olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Çünkü bozukluğun olduğu ailelerin tümünde sözü edilen bu üç lokus ile bağlantı yoktur (40).

Familial hemiplejik migrendeki gen mutasyonlarının yol açtığı işlevsel değişiklikler beyni uzamış KYD' a şu yollarla hassas hale getirmektedir; FHM tip1'de aşırı sinaptik glutamat salınımı, FHM tip2'de sinaptik yarıktan glutamat ve potasyumun temizlenmesinde azalma, FHM tip3'te ise nörona sürekli sodyum girmesi (Şekil1).

Diğer aday genler için de glukoz alımı ve kullanımı ile sinaptik mekanizmanın enerjisi kullanımını etkiliyor olabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (39, 40). Bu 3 gen

ürününün de iyon homeostazının düzenlenmesi konusunda görev aldığı düşünüldüğünde, migrenin iyon homeostaz bozukluğuna bağlı KYD'a karşı gelişen duyarlılıktan kaynaklandığı öne sürülebilir (39, 41).



Kaynak : Sanchez ve ark.
Current Opinion in Neurology
Vol 1, No 3, 2006.

Şekil 1: Familial hemiplejik migrendeki gen mutasyonlarının yol açtığı işlevsel değişikliklerin mekanizmaları

4.1.4.2. Kortikal Yayılan Depresyon

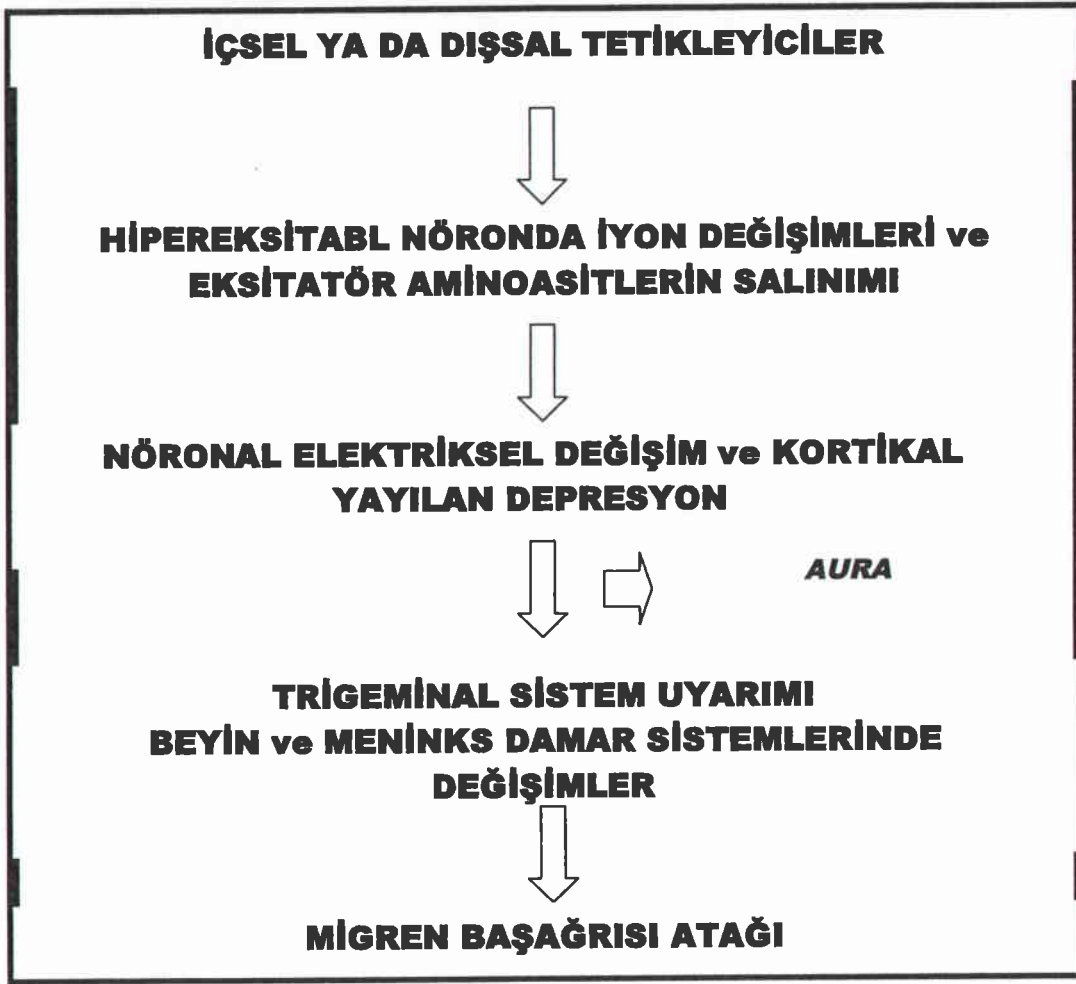
Kortikal yayılan depresyon beyin korteksinin içsel ya da dışsal, zararlı uyarılara cevap olarak oluşturduğu bir fenomendir. Nöronal ve glial hücre popülasyonunu ilgilendiren santral sinir sistemine özgü bir olaydır. Tekrarlayıcı uyarılar verilerek KYD başlatılabileceği gibi in-vivo ve in-vitro deneysel modeller de oluşturulabilir. İskemi ve travma gibi nörolojik olaylarda da rol oynadığı düşünülmektedir. KYD, ilk olarak tavşan korteksinde, kısa tetanik ve galvanik uyarılarla oluşturulmuştur. Bunun dışında mekanik (iğne batırılması) ya da kimyasal (potasyum, glutamat, asetilkolin) olarak da oluşturulabilmektedir (42). Önceki çalışmalarda KYD dalgası EEG ile kaydedilirken, günümüzde doğru akım (direct current / DC) ölçüm aletleri yaygın bir şekilde ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. İnsanlarda, KYD dalgasının oluşumu ile ilgili olarak farklı varsayımlar öne sürülmüştür. Van Harreveld, 1953'de KYD dalgasının, serebral damarlardaki vazokonstriksiyona sekonder iskemi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (11). Grafstein ise, 1956'da, interstisyel alanda birikmiş potasyumun ve bu iyonların

difüzyonunun nöronal depolarizasyon dalgasından sorumlu olabileceğini belirtmiştir. Serebral kortekse potasyum klorür (KCL) damlatılmasıyla oluşturulan KYD modelleri bu görüşü desteklemektedir (11). Son olarak Van Harreveld, 12 yıl sonra, KYD'nin, potasyum ve glutamatın sorumlu olduğu iki farklı mekanizma ile oluşabileceğini öne sürmüştür (11). KYD dalgası temel olarak, hücre içi ve dışı iyon / nörotransmitter dengesi ile ilişkilidir. Deneysel modellerde, kortekste iyon değişiklikleri ile KYD dalgasının daha kolay ya da kendiliğinden oluşabildiği gösterilmiştir (42). Glial hücre popülasyonunun alt tipi olan astrositler, iyonik denge, ekstrasellüler nörotransmitter düzeyleri ve enerji metabolizmasında yer alan laktat, glutamin, alanin gibi substratların nöronlara sağlanmasında rol alırlar. Dolayısıyla KYD oluşumu ve yayılımında önemli oldukları düşünülmektedir (42). Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonları, yayılan depresyon sırasında 50 mMol gibi yüksek değerlere ulaşır. Bu artış bir eksitasyon periyodu oluşturur, hemen arkasından depolarizasyon, sonrasında da elektriksel olarak sessiz bir periyod oluşur. Potasyumun hücre dışına akışından sonra Na ve Cl su hücre içine girer. Kalsiyum, potasyumla birlikte, ancak daha yavaş olarak hücre içine geçer. Diğer iyonlar da kompartmanlar arasında yer değiştirerek ekstra-intrasellüler iyon dengesini sağlamaya çalışır ve yayılan depresyon dalgası bilinmeyen bir mekanizma ile sonlanır, nöronal aktivite normale döner. KYD dalgasının kortekste kan akımı değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Bu, önce kısa süreli bir hiperperfüzyon, sonrasında ise uzun süren bir hipoperfüzyon şeklinde olmaktadır. Sıçan modellerinde, yayılan depresyon esnasında kortikal kan akımının %30 kadar azalabildiği, ancak bunun iskemik hasar yapacak düzeylere ulaşmadığı gösterilmiştir (42). İlginç olarak tekrarlayıcı KYD'nin iskemiye tolerans oluşturarak beyni iskemik hasarlardan koruyabileceği öne sürülmüştür. KYD sırasında, meningeal arterlerde de kan akımı değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde, beş dakikalık latansın ardından, meningeal kan akımının 20 dakika boyunca yavaş bir şekilde arttığı, bir saat sonra bazal değerine döndüğü gösterilmiştir (42).

Kortikal yayılan depresyon dalgasının migren aurasının altında yatan temel mekanizma olduğu günümüzde yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. FHM'de saptanan gen mutasyonlarının hayvan modellerine uygulanması, ekstrasellüler alanda artmış potasyum ve glutamat düzeylerinin KYD'yi kolaylaştırdığını göstermiştir.

Migren aurası ile KYD arasındaki güçlü ilişki ve migren ağrılarının stereotipik olarak aurayı takip etmesi önleyici migren sağaltımı için KYD' nin baskılanmasını ilginç bir hedef haline getirmiştir (39). KYD oluşumunu inhibe etmenin hastaların migren aurasını önleyebileceği, dolayısıyla da migren ağrısını engelleyebileceği fikrini doğurmuştur (43). Topiramet, magnezyum, metiserjit gibi migren önleyici sağaltımda kullanılan moleküllerin KYD'yi bloke edici etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Akerman ve Goadsby 2005, Van der Hel ve ark. 1998). Propranolol, amitriptilin, valproik asit gibi ilaçların da kronik kullanım ile benzer etkinliklerinin olduğu gözlemlenmiştir (Ayata ve ark. 2006). Klinik olarak da önleyici sağaltımda kullanılan ilaçların çoğunluğunun etkinliği belirli bir kullanım süresinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu durum olasılıkla bu ilaçların SSS üzerindeki etkilerini, doğrudan kendi farmakolojik etkilerinden çok, moleküler düzeyde (reseptör, gen ekspresyonu vb.) oluşturdukları kronik değişiklikler ile göstermesinden kaynaklanmaktadır. (43)

KYD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu periferik sinir sonlanmalarından salıverilen bazı vazodilatatif peptitlerin (CGRP, substans P, nörokinin A) ve santral nosiseptif bilgilerin ortodromik olarak, trigeminovasküler lifler ile TNC' e taşınıp, bir santral nosiseptif işaretleyicisi olan c-fos ekspresyonuna neden olarak steril nörojenik inflamasyonun ortaya çıkması KYD'nun sadece migren aurasının değil, aynı zamanda migren baş ağrısının da altında yatan temel mekanizma olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. (44,42) Ancak bu düşünceye karşıt olarak, kronik ağrı sağaltımı için periaquaduktal gri cevhere yerleştirilen elektrotların migreni olmayan deneklerde migrene benzer ağrı oluşturduğunun gözlemlenmesi (18) ve spontan migren atakları sırasında dorsal rostral beyin sapı yapılarında (dorsal rafe nukleusu, lokus seruleus gibi) artmış bölgesel kan akımının gösterilmesi (9,18,19) migrenlilerde baş ağrısının primer nedeninin, nosisepsiyonun santral kontrolü ile ilgili beyin sapı nukleuslarında ortaya çıkan epizodik disfonksiyon olduğu görüşünü savunan 'Beyin Sapı Jeneratörü' hipotezini destekler görünmektedir (20,21). KYD sonucu ortaya çıkan aura, primer olarak nöronal bir olay olarak kortikal jeneratörün karşılığı olabileceği gibi, eksite olduğunda periferik ağrı mekanizmalarını harekete geçiren, trigeminal sistemin aktivasyonuna neden olan, vazodilatasyon ve PPE ile nörojenik enflamasyona yol açan beyin sapı nukleusları da beyin sapı jeneratörü olarak migren baş ağrısının ve vasküler olayların nedeni olabilir (22).



Şekil 2: Aura ve başağrısı atağının ortaya çıkış mekanizması

4.1.4.3. Aura Patofizyolojisi

Aura, migren ağrısının oluşumundan hemen önce ya da ağrı sırasında gözlenen bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanabilir. Migren hastaları aura sırasında fopsi, skotom, ekstremitelerde parestezi ya da güçsüzlük tanımlayabilirler. Bu bulgular görme alanı ya da ekstermite boyunca düzenli bir sıra ve belirli bir hızla yayılırlar (43).

Günümüzde migren aurasının ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmanın KYD olduğu görüşüne ilişkin kanıtlar çok güçlüdür. İlk olarak 1941 yılında bir migren hastası olan nörolog Lashley,(11) kendi atağı sırasındaki fortifikasyon spektrumunun gelişim hızını hesaplamış ve bunun kortekste 2-3 mm/ dk hızla ilerleyen bir olaya karşılık gelebileceğini saptamıştır. Leao (11), bir tavşanın açığa çıkarılmış beyin

bölgesine zararlı bir uyarın verildiğinde korteks elektrik aktivitesinde 2-3 mm/dk hızla ilerleyen bir depresyon ortaya çıktığını göstererek (Leao'nun kortikal yayılan depresyonu) bir anlamda Lashley'in gözlemsel olarak tanımladığı fortifikasyon gelişim hızını deneysel olarak ilişkilendirmiştir. 1988 yılında Olesen ve ark.'ları SPECT kullanarak yaptıkları çalışmada auralı migren hastalarında karotis anjiyografi ile tetikledikleri başağrısı atakları sırasında oksipital polden başlayarak öne doğru yayılan oligemiyi göstermeyi başarmışlardır. Yayılan oligeminin, herhangi bir vasküler alana uymadığını ve migren skotomu ile yayılan depresyonun ilerleme hızının benzer olduğunu saptamışlardır (45,11).

Welch ve ark.'nın 1999 yılında yaptığı bir çalışmada, görsel stimülasyonla migren atakları uyarılan hastalarda, MRI- BOLD tekniği kullanılarak beyin kan akımı değişiklikleri incelenmiştir. Altı kontrol olgusunun hiçbirinde başağrısı oluşmamış ve BOLD sinyal değişikliği görülmemiştir. Altı MA ve iki MO'li olguda, ataklar görsel stimülasyonla tetiklenmiş ve oksipital kortekste 3-6mm/dk hızla yayılan BOLD sinyal değişiklikleri gösterilmiştir (46). Hadjiakani ve ark. da spontan MA atağı olan bir hastada aynı teknikle, benzer kan akımı değişikliklerini göstermiştir (47).

SPECT ile incelenen spontan migren ataklarında da benzer değişiklikler görülmektedir (45). Bazıları gözlenen bu yayılan oligeminin SPECT incelemesinin Compton dağılımına bağılı bir artefakt olduğunu ileri sürmüştür. Ancak yapılan PET çalışmaları bir migren atağı sırasında yayılan oligemiyi net olarak ortaya koymuştur. Woods ve arkadaşları PET BKA çalışması için 21 yaşındaki aurasız migrenli bir kadında spontan bir migren atağının başlangıcından itibaren bölgesel BKA ölçümlerini yayınlamıştır. Bu hastada PET çalışmasının ne öncesinde, ne o sırada, ne de sonrasında herhangi bir nörolojik defisit ortaya çıkmamıştır. İki yanlı BKA azalması oksipital bölgelerden başlamış ve öne doğru yayılmıştır. Hastada aura olmaksızın geçici görme bulanıklığı olması, kan akımı değişikliklerinin hem auralı hem aurasız migrende görülüyor olması olasılığını düşündürmüştür (13). Yayılan oligeminin ortaya çıktığı halde görece sessiz olabilmesi de ilginç bir nokta olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bir başka çalışmada 19 MA olgusu, migren atağı sırasında MR perfüzyon incelemesi kullanılarak değerlendirilmiş, görsel defektin karşı tarafındaki oksipital bölgede görece azalmış kan akımı olduğu görülmüştür, ancak beynin diğer alanlarında kan akımı değişikliği saptanmamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde de değişiklik gözlenmemiştir (48).

Oksipital korteksin magnetoensefalografi ve transkranyal magnetik stimülasyon (TMS) ile yapılan elektrofizyolojik çalışmaları, saptanan iktal ve interiktal nöronal hipereksitabilitenin migrenli hastalardaki kortikal olayların başlamasında etkili olduğunu düşündürmektedir (49,50). Görsel skotom ve geçici kortikal oligeminin KYD'ye benzer bir hızda yayılması aura fazının KYD ile olan ilişkisini düşündürmektedir. İnsanlarda özellikle fonksiyonel MRI ve magnetoensefalografi ile yapılan çalışmalarda, aura esnasında KYD ile ilişkili anormal elektriksel aktivite ve metabolizma bozukluklarının gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (9. 43, 50).

Auralı migren, glutamat ve olasılıkla aspartat gibi eksitatör aminoasitleri içine alan bir nöronal hipereksitabilite hali ile ilişkili olabilir (11). Havyan modellerinde glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterlerin yayılan depresyona yol açtığı gösterilmiştir (42). Migrenli hastalarda trombosit ve beyin – omurilik sıvısında (BOS) glutamatın artmış düzeylerinin saptanması ve genetik çalışma sonuçlarından elde edilen veriler, glutamat salınmasında ve taşınmasındaki bir bozukluğun, nöronal hipereksitabiliteye yol açarak kortikal depresyon oluşumu ve yayılmasında çok önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (38).

Günümüzde migren aurasının iskemiye değil, nöronal işlev bozukluğuna bağlı olduğu ve aura sırasında iskemi olsa bile bunun çok ender olarak görüldüğü düşünülmektedir. Aura sırasında ortaya çıkan nörolojik değişiklikler beyin doğrudan uyarıldığında ortaya çıkan değişikliklere paralellik göstermektedir. Migren aurasının biyolojik temelini yayılan depresyon ya da bunun insandaki karşılığının olması çok güçlü bir olasılıktır (11).

4.1.4.4. Aurasız Migrende Sessiz Kortikal Yayılan Depresyon

Son 10 yılda elde edilen veriler migren aurasının KYD fenomeni ile olan ilişkisini güçlü bir biçimde desteklemektedir. Öyle ki; deneysel ortamda kortikal olayların trigeminal sistemi nasıl aktive ettiği dahi gösterilmiştir (5,47). Ancak aurasız migrende trigeminovasküler sistem aktivasyonun nasıl açıklanacağı konusu tartışmalıdır; çünkü aurasız migrende KYD varlığını doğrulayacak açık aura belirtileri yoktur.

Buna karşın son zamanlarda aurasız migrende de klinik olarak sessiz KYD olabileceğini düşündüren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda yapılan kraniyal MR görüntüleme incelemelerinde posterior dolaşımda sessiz küçük enfaktları

kanıtlayan lezyonların yaygınlığı (özellikle serebellumda) auralı migrenlerde sıkça görülürken kontrol gruplarına göre aurasız migren olgularında da yüksek oranlarda saptanmıştır. Ayrıca bu olgularda yaş dışında kardiovasküler risk etmenlerine rastlanmadığı gibi auralı ve aurasız migren olgularının serebellar disfonksiyon belirtilerine yönelik klinik kanıt da bulunmamıştır (51,52,53). FHM tip1 ve tip2 olgularında ise serebellar atrofi ve hipoperfüzyon ortaya konmuştur (54,55) FHM tip1 olgularda proton MRS incelemesi ile serebellumda glutamat ve NAA düzeylerinde azalma ve miyoinositol düzeylerinde artma ile uyumlu anormallikler gözlenmiştir (56). Migrenin farklı tiplerinde klinik ve görüntüleme yöntemleriyle elde edilen bu veriler KYD nin yalnızca kortekste değil P/Q tipi kalsiyum kanallarından zengin olan serebellumda da olabileceğini göstermiştir (57).

Geraud ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada spontan migren atağı olan 7 olgu atak başlangıcından sonraki 6 saat içerisinde PET kullanılarak incelenmiştir. Tüm olgularda bilateral kortikal hipoperfüzyon gözlenirken hipotalamus ve rostral beyin sapında ise kan akımında artış bulunmuştur (58). Bu bulgular auralı migrende gözlemlenen kortikal kan akımı değişiklikleri ile benzerlik göstermektedir. Bu kortikal hipoperfüzyon klinik karşılığı olmayan KYD varlığını işaret etmektedir.

4.1.4.5. Migrende Kortikal Eksitabilite

Kortikal yayılan depresyonun aslında geçici senkronize nöronal eksitasyon olduğu düşünüldüğünde migren atağının altta yatan nedeninin KE değişiklikleri (59) olabileceği düşüncesi birçok araştırmacının da ilgisini çekmiştir. Bu bağlamda migrenlilerde değişik nöronal eksitabilitenin kanıtları BOS' ta kortikal uyarılmış potansiyeller ve diğer birçok nörofizyolojik yöntemle gösterilmeye çalışılmıştır. Auralı ve aurasız migren hastalarına görsel uyaranlar verildiğinde kontrol olgularından daha çok rahatsızlık ve illüzyonlar göstermişlerdir. Öyle ki bu uyaranlar migren ataklarını tetikleyebilmiştir. Bu anormallikler olasılıkla, özellikle MA hastalarında, hipereksitabilite ile uyumlu görsel korteks disfonksiyonu ile ilgilidir (60). Görsel kortekse TMS uygulandığında tüm hastalarda olmasa da düşük eşikte fosfenlerin ortaya çıktığı ya da fosfenleri bildirenlerin MA ve MO gruplarında kontrollere göre çok daha fazla olduğunu görmüşlerdir (61,62,63). Bu interiktal görsel korteks hipereksitabilitesi repetitif TMS' de gösterildiği gibi MA hastalarında düşük intrakortikal inhibisyona bağlıdır (61,62). Ancak TMS ile motor korteks

sitimülasyonundan sonra KE açısından çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (64). Migrenlilerde Contingent Negative Variation (CNV)' in başlangıç komponentinde amplitüt artışı bulunmuştur (65,66). Ayrıca habitüasyon (repetitif sitimülasyonla amplitüd düşmesi, latans artması) zayıflığı da saptanmıştır (67). Habitüasyon sağlıklı kişilerde gösterilebilir. Oysa MA ve MO hastalarında habitüasyon yoktur ya da çok azdır Visual Evoked Potentials (VEP), Brain Auditory Evoked Potentials (BAEP), P300 ve CNV (62,68,69) ile bu değişiklik gösterilmiştir. Habitüasyon defisiti kortikal disfonksiyonu yansıtır ve bu KE ile uyumludur. Habitüasyon kaybı birçok migrenlide duysal uyaranlara artmış duyarlılığa da katkıda bulunabilir (18).

Migrenlilerdeki KE ile diğer uyumlu bulgu da oditor korteksin hipereksibilesini yansıtan oditör kortikal uyarılmış potansiyellerdir. (62,70,71) Çok ilginç bir şekilde, tanımlanan uyarılmış potansiyel anormalliklerinin çoğu ve habitüasyon defisiti migren atakları sırasında normale dönebilir (62). MO'lu bir olguda ataktan önceki 4 gün içinde yapılan nörofizyolojik incelemelerde P300 latansının habitüasyonunun normalizasyonu atağı önceden haber vermiştir (18). Benzer şekilde CNV negativitesinin birdenbire düşmesi ve habitüasyon defisitinin kaybolması da atağı haber veren öncü bir bulgu olarak gösterilmiştir (72,73). EEG power spektral değişikliklerinde de paralel değişiklikler bildirilmiştir (18). Migren ataklarından günler önce ortaya çıkan bu elektrofizyolojik fenomenler; mood değişikliği, vijilans, iştah değişiklikleri gibi prodromal semptomları açıklayabilir (18).

Duysal korteks noradrenerjik, kolinerjik ve serotonerjik inputların kontrolü altındadır. (73) Lokus seruelus'tan salınan noradrenalin (NA) ve nukleus bazalis kökenli kolinerjik inputlar "arousal" ve dikkati artırır. Bu da neo kortekste EEG aktivasyonuna yol açar. Dorsal rafe nukleusunda 5 HT içeren projeksiyonlar KE yi düşürebilir (74). Bu durum migrenin uyarılmış potansiyel anormalliklerine eşlik edip etmediğini ve KE'nin subkortikal modülatör sistemler tarafından değişen tarafla ilişkili olup olmadığı sorusunu doğurur. Migrenlilerde plazma ya da BOS ta 5HT, NA, adrenalin ve dopamin düzeylerinin ve sempatik fonksiyon parametrelerinin değişiklikleri bildirilmektedir (18).

Pek çok dolaylı kanıt serotonin ve migren arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Migren atakları ile ilişkili olarak idrarda serotoninin başlıca metaboliti olan 5- hidroksi indolasetik asit atılımının arttığı uzun yıllardır bilinmektedir (11). Ayrıca, migren atağının başlangıcında trombositlerdeki 5-HT

düzeinin hızla düştüğü de bilinmektedir (11). Dahası, 5HT düzeinin azalması migren atağını başlatabilirken (75), intravenöz 5HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir (75,72). Somerville ve ark. yaptıkları bir çalışmada migren atağı sırasında inceledikleri altı kadın olgunun beşinde trombosit serotonin düzeyinde azalma görmüşlerdir. Ayrıca bu beş olgunun dördünde plazma serotonin düzeylerinin de düşük olduğu saptanmıştır. Aynı olgu grubunda baş ağrısı atağı dışında plazma serbest serotonin düzeyleri ile trombosit serotonin düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (76). İzzati – Zade ve ark. yaptığı daha yeni ve daha çok sayıda olgunun alındığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77). Tüm bu çalışmalara karşın trombosit ya da plazma 5HT içeriği ve ataklarda normale dönen P300 latansının interiktal anormal habituasyonu arasında bir ilişki kurulamamıştır (78).

Migrenlilerde KE üzerine literatür, hem metodolojik sorunlar hem de hastalığın kendi doğasına ilişkin değişiklikler nedeniyle çelişkilidir. Ancak saptanan bulguların bir çoğu hem MO hem MA olgularında eksternal situmuluslara serebral korteksin yanıtılığında bir artış ve hipereksitabiliteyi vurgulamaktadır.

Kortikal aktivitede siklik değişiklikler ataklara karşı korteks kırılğanlığını gösterebilir ve aktivasyon artışı diğer tetikleyici faktörlerle birleştiğinde KYD'nin başlamasına neden olur. KE nin ve periodisitenin altında yatan mekanizmalar çoğul olabilir.

Glutamat SSS'nin en önemli eksitatör nörotransmitteridir. Etkisini ligand bağımlı iyon kanalları olan α -amino-3-hidroksi-5-metilsoksazol-4-propiyonik asit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve kainat reseptörleri gibi iyonotropik reseptörlerle hızlı sinaptik iletim olarak, metabotropik reseptörler ile de yavaş sinaptik iletim olarak gösterir. Ekstraselüler glutamatın artması ve reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal hücre ölümüne yol açar. Bu durum glutamat eksitotoksitesi olarak bilinir. Bu nedenle glutamat düzeylerinin sinaptik yarıktaki istenen düzeyde kalabilmesi için ekstraselüler alandan hızlıca uzaklaştırılması gerekmektedir. Glutamat ekstraselüler alandan uzaklaştıran bir enzim sisteminin bulunmaması nedeniyle bu işlem özelleşmiş taşıyıcı sistemlerle yapılmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi (şekil1) FHM'de (Tip1 ve Tip2) iyon translokasyonunu düzenleyen genlerin mutasyonu, sinaptik aralıktan glutamatın temizlenmesini azaltarak kortikal eksitabiliteyi artırır ve KYD' a duyarlı hale getirir (17,39,40). Migrenlilerde glutamatın plazma konsantrasyonlarının daha fazla bulunması

eksitator aminoasitlerin anormal salgılanmasına bağlı aşırı eksitasyonun bir nedeni olabilir (79).

Her ne değin çelişkiler de olsa düşük beyin magnezyum düzeyleri ve beyin enerji metabolizması değişikliği de KYD için hazırlayıcı bir durumdur (80,81). Beyin magnezyum konsantrasyonlarındaki değişimlerin, oluşan nöronal hipereksitabilite ve kortikal yayılan depresyonla ilişkili bir etkisi olabileceğini düşündüren çok sayıda çalışma vardır (82). Magnezyumun NMDA reseptör yanıtılığını artırarak eksitator aminoasitlerin (özellikle glutamat) salınımında yaptığı değişikliklerle platelet hiperagregasyonda rol aldığı düşünölmektedir (83,84).

Gallai ve ark. auralı ve aurasız migren olgularında serum ve tükürükte magnezyum düzeylerini araştırmış, başağrısı döneminde her iki ölçümde de düşük değerler elde etmişlerdir (82). Yine Gallai ve ark.'nın bir başka çalışmasında migrenli olgularda ağrısız dönemde, mononökleer lökositler ile eritrositlerde magnezyum düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur (85). Ramadan ve ark. daha sonra da Welch ve ark. Nökleer MRS 3T Scanner -31- P tekniğiyle migren hastaları ve sağlıklı kontrollerde magnezyum düzeylerini araştırmışlardır. Migren hastalarında kontrollere göre özellikle posterior beyin bölgelerinde magnezyum düzeylerinin düşük olduğunu, bunun ağrı dönemindeki hastalarda daha da belirginleştiğini göstermişlerdir (86,87). Benzer bir çalışma da Boska ve arkadaşları tarafından yapılmış ve aynı sonuçlar elde edilmiştir (81). Mg düzeylerindeki düşöklük, başlangıçta trombosit hiperagregasyonuna ve trombositlerin normal olmayan serotonin salınımına neden olur. Bu, belki de, olası bir trombosit disfonksiyonunun göstergesi olabilir. Ayrıca NMDA reseptörlerinin uyarılmasına, eksitator aminoasitlerin (özellikle glutamatın) salınımının artmasına neden olmakta, bu da yayılan kortikal depresyonu tetikleyebilmektedir. Alternatif olarak non-NMDA reseptörleri üzerinden de etkilidir. Kalsiyum (Ca) kanallarının açılması, intrasellöler Ca seviyesinde artış ve var olan düşük Mg seviyesinin doğrudan etkisiyle, membranın sodyum (Na) geçirgenliğinin artmasına, hücrede Na-K (potasyum) değişiminin hızlanmasına, yüksek oranda potasyumun hücre dışına çıkmasına, böylece ekstrasellöler artmış potasyum iyon düzeyine neden olur. Ayrıca intrasellöler Ca artışı, hem glutamat hem de 5 HT salınımını doğrudan ve dolaylı etkileyerek vazokonstriksiyona neden olur. Sonuçta bu ardısıra gelişen olaylar KE'yi artırarak migren atağına neden olur (83,88).

Tüm bu beyin sapı nukleuslarından monaaminerjik projeksiyonların değişmiş kortikal eksitabiteye nasıl ve ne kadar katkıda bulunduğu henüz yeteri kadar aydınlatılamamıştır.

Ayrıca migrenli hastalarda belirlenmiş olan nöronal eksitabilite bozukluğuna, beyinde ve özellikle kortikal nöronlardaki azalmış mitokondrial enerji rezervlerinin neden olduğu (mitokondriyal oksidatif metabolizma bozukluğu) ve bu mitokondrial disfonksiyon sonucu ortaya çıkan artmış laktat seviyesinin migren patogenezinde rol oynadığı da öne sürülmektedir (16,89). Migrenlilerde mitokondriyal disfonksiyon sonucu hücre düzeyinde ortaya çıkan, sütrüktürel ve biyokimyasal metabolik değişikliklerin nöronal hiperkesitabilitede rol oynadığını bildiren birçok güçlü bilimsel veriyi de göz önüne alarak 'Mitokondriyal Disfonksiyon ve Migren' başlığı altında konuyu irdelemeye devam etmenin uygun olacağı görüşündeyiz.

4.1.4.6. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Migren

Mitokondri hücre için enerji üretiminde, reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasında, apoptozisin regülasyonunda ve kalsiyum hemoastazisinde rol oynar (90). Mitokondriyal hastalıklar mitokondriyal disfonksiyon ile giden bir grup heterojen hastalıktır. (91,92). Son zamanlarda moleküler genetik alanındaki ilerlemeler mitokondriyal hastalıklar hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır. Birçok nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkta mitokondriyal DNA mutasyonları, nükleer DNA'da mitokondrial solunum zinciri subünitleri ve diğer mitokondrial proteinleri sentezleyen genlerin mutasyonları gösterilmiştir. (90,92). Değişik çalışmalarda da en azından migrenin bazı alt tiplerinde mitokondriyal bozukluk ile olan ilişki öne sürülmüştür (93,94).

Bu mitokondriyal bozukluğun migren patofizyolojisinde hem nedeni hem de sonucu olduğu morfolojik, biyokimyasal, metabolik ve görüntülemesal değişiklikleri ve patofizyoloji ile olan ilişkisini yine bu başlıklarla incelemek daha doğru olacaktır.

4.1.4.6.1. Morfolojik Çalışmalar

Mitokondriyal ensefalomiyelitis gibi yapısal bozukluklarla giden hastalıklarda iskelet kası ve nöronlarda ortaya çıkan sütrüktürel değişiklikler bilinmektedir (89,95). Etik gerekçeler nedeniyle yapılan çalışmalar kısıtlı da olsa migrenlilerde mitokondriyal hastalıklardakine benzer histolojik ve / ya da sütrüktürel değişiklikler gösterilmiştir. Bazı uzamış auralı migrenlilerde ve FHM'lilerde iskelet kaslarında ragged red lifler (RRFs) ve sitokrom oksidaz (COX) negatif lifler görülmüştür (96,97,98).

Mitokondriyal hastalıklarda da kas liflerinde subsarkolemmal mitokondriada RRFs görülmüştür (95). Ayrıca yine mitokondriyal ensefalomiyelitte kas liflerinde COX yetmezliğinin kesin bulgusu ve histokimyasal bir belirteci olan yağ artışının görüldüğü COX negatif hücreler saptanmıştır (89,95, 99). Migrenöz strok'lu (MS) bazı olguların kas liflerinde de COX negatif hücrelerle birlikte subsarkolemmal ya da interfibriler mitokondriyal akümülyasyon gibi ultrasükrüktürel değışiklikler gösterilmiştir (101,102,103). Ancak bu migren olgularında yapılan genetik moleküler analizlerde mitokondriyal mutasyonlar gösterilememiştir. Migrenlilerde yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda kas liflerinde parakristalin inklüzyonu gösteren dev mitokondriler saptanmıştır (96,98). Mitokondrilerin aşırı proliferasyonu ve akümülyasyonu ve mitokondrilerdeki yapısal değışiklikler (krista yapısı ve sayısında değışiklik, intramitokondriyal parakristalin inklüzyonu gibi) mitokondriyal bozukluklarda ortaya çıkan metabolik değışikliklere bir yanıt olabilir (101,104). İlginç olarak bu yapısal değışim yanıtları mitokondriyal bozukluklarda ortaya çıkan solunum zinciri fonksiyon kusurlarından (oksidatif fosforilasyon bozukluğu) daha sık olarak görülmektedir (101,104).

4.1.4.6.2. Biyokimyasal Değişiklikler

Migrenlilerde BOS ve kanda laktik asit konsantrasyonlarının analizi ile ilgili yapılan çalışmalar, kas ve / ya da serebral mitokondriyal enerji metabolizmasındaki bozukluğu biyokimyasal olarak desteklemektedir. Shinhoj ve ark.'ları 1973 yılında ilk defa migren atağı sırasında BOS' ta artmış laktat düzeylerini göstermişlerdir (105). Okada ve ark.'ları 3 MA, 3 MO ve 17 gerilim tipi baş ağrısı olgusunda serum laktik asit ve pürivik asit konsantrasyonlarını kontrollere göre yüksek bulmuşlardır (106). Montagna ve ark.'ları egzersiz sonrası inceledikleri uzamış auralı dört migren olgusunun dördünde ve migrenöz strok (MS) öyküsü olan beş olgunun beşinde belirgin artmış kan laktat konsantrasyonları saptamışlardır. Uncini ve ark.'ları aynı ailenin üyesi olan 2 FHM'li ve 3 non-FHM'li olguda istirahat halinde normal olan laktat düzeylerinin efor sonrası atmış olduğunu gösterdiler. Yapılan moleküler genetik analizde bu olguların hiçbirinde CACNA 1A ve ATP1A2 gen mutasyonları gösterilememiştir (98). BOS'ta ve serumda artmış laktat konsantrasyonları bu durumun defektif oksidatif metabolizmanın bir gösterisi olan mitokondriyal hastalıklar için non- spesifik bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (16).

Laktik asidoz Krebs döngüsünde pürivatin kullanım yetersizliğinden ortaya çıkmaktadır. Bu yetersizlik sonucu biriken pürivat laktat dehidrogenaz tarafından

laktata indirgenir (16). Ayrıca artmış glikojen kullanımı ve glikolitik aktivite dokulardaki defektif aerobik metabolizma nedeniyle laktat düzeylerinde artışa neden olur (16). Bu bilgiler ışığında ataklar sırasında ve/ ya da ataklar arasında laktik asidozu olan migrenlilerde oksidatif metabolizma bozukluğu ile birlikte jeneralize metabolik yetmezlik de olabileceği öne sürülmektedir (16). Bu görüşe kanıt olarak birçok çalışma yapılmıştır. Littlewood ve ark.'ları migrende jeneralize metabolik disfonksiyona kanıt olarak 48 MA ve MO olgusunun plateletlerinde monoamin oksidaz (MAO) ve süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin azaldığını göstermişlerdir (107). Benzer bir çalışma da Sangiorgi ve ark.'ları tarafından yapılmış, MO ve MA olguların trombositlerinde NADH dehidrogenaz, COX ve sitrosentetaz aktivitelerinde belirgin azalma görülmüştür.(108). Bir başka çalışmada ise incelenen dokuz migren olgusunun yedisinde COX, NADH –sitokrom-c-redüktaz ve süksinat- c- redüktaz gibi mitokondriyal enzimlerde azalma bildirilmiştir (96). Yine MO tanısı olan, migren profilaksi sağaltımı verilen, kas krampları ve yorgunluk yakınmaları olan iki kız çocuğunda mitokondriyal yağ asidi transportunda major rol oynayan karnitinin serum konsantrasyonları düşük bulunmuş, aynı olguların yapılan kas biyopsilerinde karnitin palmittransferaz II enziminin parsiyel yetmezliği saptanmıştır. İlginç olarak bu olgularda karnitin replasmanı sonrasında baş ağrısına belirgin olumlu yanıt alınmıştır (109).

Bütün bu veriler migren patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen mitokondriyal bozukluğa yalnızca solunum zinciri disfonksiyonunun değil jeneralize metabolik bir bozukluğun da eşlik ettiğini düşündürmektedir.

4.1.4.6.3. Magnetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

Beyin enerji metabolizmasının ve ATP üretiminin in vivo olarak araştırılmasında kullanılan P31MRS non-invaziv bir yöntemdir. Hücre fonksiyonlarının yürütülmesi için gerekli olan biyoenerji ancak normal işleyen bir mitokondriyal oksidatif fosforilasyon mekanizması ile sağlanabilir (110). Anaerobik koşullarda, anaerobik glikoliziste olduğu gibi fosfokreatinden (PCr) kreatin fosfokinaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon aracılığı ile ADP' ye inorganik fosfor (Pi) aktarılır ve böylece enerji için gerekli olan ATP üretilir (111). P31MRS kullanılarak PCr, Pi ve ADP'nin hücre içindeki relatif konsantrasyonları ölçülerek mitokondriyal fonksiyon değerlendirilebilir. Belirgin enerji kaybı olan hücrelerde PCr/Pi ve V/V_{max} oranları düşer (V: oksidatif metabolizma hızı, V_{max} : maksimum oksidatif metabolizma yeteneği),(111,112,113). Ayrıca P32 MRS intrasellüler pH monitorizasyonuna da olanak tanır ve mitokondriyal

bozukluklara, hızlanmış glikolizise ve pürivat metabolizma yetersizliklerine ikincil gelişen laktik asidozda azalmış pH' ı göstermekte yararlıdır (113). MRS çalışmaları migrenlilerde beyin enerji metabolizmasındaki bozukluğu göstermekle birlikte migren ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki ilişkiyi de göstermek adına birçok katkı sağlamaktadır. Watanabe ve ark.'ları altı migren olgusunun beşinde (2 MA, 1 baziler migren, 1 MS ve 1 uzamış auralı MS) oksipital görsel kortekste artmış laktik asit düzeyleri bildirmişlerdir (114). Welch ve ark.'ları 12 MO, 8 MA olgusunda atak sırasında PCr'de belirgin düşme, Pi düzeyinde belirgin artma ve PCr / Pi oranında azalma olduğunu göstermişler, bu düşüşün olasılıkla MA olgulardaki serbest hücresele enerjinin azalmasının bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (115). Artmış ADP konsantrasyonları beyin dokusunun daha yüksek metabolik hızla çalıştığını ve düşük enerji rezervine sahip olduğunu gösterir (116). Artmış V/V_{max} ATP biyosentezi için gerekli olan oksidatif fosforilasyonun artışını yansıtırken, bu oranın artışı ve/ya da azalmış V_{max} solunum zincirindeki primer ve sekonder bozuklukları işaret eder (116,117,118). Tüm bu anormallikler beynin stabil olmayan metabolik durumu ile birlikte artmış enerji gereksinimini karşılama yeteneğinde azalma olduğunu gösterir (112,116). Bazı mitokondriyal ensefalomiyelit olgularında da P31MRS ile yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (119,120).

Lodi ve ark.'ları farklı alt tiplerdeki migrenlilerde (7 MS, 13 uzamış auralı migren, 37 MA ya da baziler migren ve 21 MO) oksipital lobta interiktal dönemde mitokondriyal disfonksiyonun kanıtı olarak, tüm alt tiplerde ATP hidrolizis reaksiyonu ile gerçekleşen enerji salınımının miktarındaki azalmayı göstermişlerdir (83). Boska ve ark.'ları ise migrenlilerde (19 MA, 18 MO ve 8 FHM olgusunda) multislice P31MRS kullanarak multipl korteks bölgelerinde çalışmışlardır. FHM olgularında oksipital bölgede, MA olgularında ise ön beyin bölgesinde azalmış PCr konsantrasyonları saptamışlardır (121).

MRS ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkan bu anormallikler migrenlilerde görülen KE' nin bir yansıması olabileceği gibi mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu bir durum da olabilir. Buna karşın primer ve sekonder enerji yetmezliğine neden olabilecek azalmış magnezyum konsantrasyonu, iyon kanal bozuklukları gibi diğer etmenler tam olarak aydınlatılmamış bir şekilde beklemektedir (122).

Sonuç olarak bir mitokondriyal bozukluk şu mekanizmalarla migren atağının başlamasına neden olabilir;

1. Ekzojen bir uyarın ile korteksin değişik alanlarında ortaya çıkan enerji rezervlerinin az olmasına bağlı azalmış mitokondriyal enerji sunumuna karşın enerji tüketiminin artması sonucu bir imbalans oluşur ve stimüle edilmiş nöronlarda laktat konsantrasyonu artar (123,124,125). Migrenlilerde duysal işleme “ aşırı duyarlılaşmaya karşı serebral kortekste laktat ürünlerinin azaltılması ve nöronal aktivitenin indirgenmesi ile karakterize bir adaptif mekanizma” olan “habitüasyon” defekti, laktatın lokal akümülyasyonunda artış sağlıyor olabilir (123). Sonuçta beyin metabolizmasındaki imbalans trigeminovasküler sistemi aktive ediyor ve başağrısı başlıyor olabilir. (16).

2.Oksidatif metabolizma yetmezliği tüm SSS'den çok, beyin sapı ya da trigeminal sinir nükleuslarında sınırlıdır (9). Bu durum mitokondriyal DNA mutasyonu gibi primer mitokondriyal bozukluk ya da fokal magnezyum yetmezliği gibi sekonder mitokondriyal bozuklukla açıklanabilir (83,126). Migren atakları sırasında somatosensoriyel işleme etkinliği lokal nöronal hipereksitabilite ile gerçekleşiyor olabilir (16).

3. Ayrıca mitokondriyal bozuklukla ilişkili serebrovasküler anormallikler aura ile ilişkili bazı posterior beyin bölgelerindeki BKA değişikliklerine ve KYD'a neden oluyor olabilir (9,127,128). Mitokondriyal bozukluklarda ortaya çıkan vasküler anormalliklere kanıt olarak migrenlilerde ekzojen uyarınlarla (NO donörleri gibi) etkilenen meningeal kan damarlarında mitokondriyal değişiklikler gösterilmekle (129) birlikte MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes) tanısı almış olgularda da serebral ve intramusküler küçük arterle duvarlarında patolojik olarak mitokondriyal değişiklikler saptanmıştır (130,131).

4. Mitokondriyal bozukluk diğer primer biyokimyasal bozukluklara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Ekzojen NO migrenlilerde başağrısını tetikler (132,133). NO sentaz inhibitörleri ise akut migren atağının tedavisinde oldukça etkilidir (133). Hüresel ATP konsantrasyonlarında ılımlı azalma ve endojen NO düzeylerinin geçici artışı astrositlerde ve nöronlarda mitokondriyal elektron transport zincirini reversibil ve irreversibil olarak inhibe eder. Bu mitokondriyal bozukluk hücredeki enerjiyi azaltır ve enerji dolumuna duyarlılaştırarak glikolizis gibi diğer metabolik yolları çalıştırır (134,135).

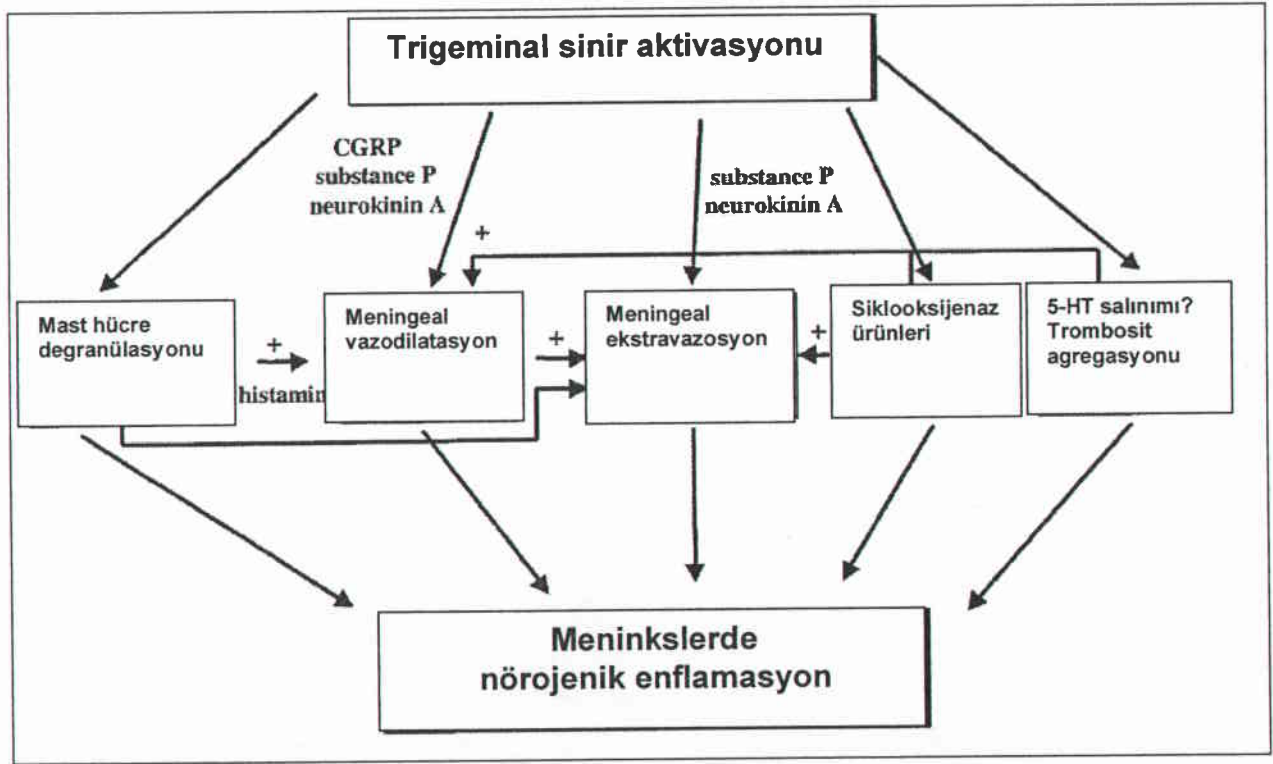
4.1.4.7.Trigeminovasküler Aktivasyon

Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığıyla pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimal kesimini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu algılayan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı olduğu halde, trigeminal innervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrı duyusuna hassas değildir. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir (11).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal gangliona ulaştırır. Trigeminal ganglionlara ulaşan ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının bulunduğu ve bulbustan C2 seviyesine kadar uzanan TNC' ye iletilir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak, içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substans P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyona, kan akımı artışına ve protein ekstravazasyonuna yol açarak nörojenik enflamasyona neden olur (136). Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nükleusta c-fos ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Günümüzde migren modellerinde nörojenik enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Etkili bir tedavi edici ilaç olan triptanlarla nörojenik enflamasyon bloke edilebilmektedir(136). Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC' den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion otikum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO(nitrik oksit) ve VIP(vazoaktif intestinal peptid) salınmakta ve bu yolla vazodilatasyon oluşmaktadır. Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (3,1,2 Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (11,17).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRI çalışmalarıyla gösterilmiş, bu bulgulara dayanarak beyin sapının migren ağrısının jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür (4,137). Trigeminovasküler nosiseptif uyarının akomodasyonunda, lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdekleri gibi aminerjik

beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmalarıyla ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Yine bu yapıların trigeminovasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak görülmektedir (5). Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgelerinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgelerin migrene ne kadar özgül olduğunun sorgulanmasına neden olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili gibi görünmektedir.



Şekil 3 : Meningeal nörojenik enflamasyonun oluş mekanizması

Kaynak: D.J.Williamson *Microscopy Research and Technique* 53:167-178(2001)

Migren ağrısının ortaya çıkmasından temelde iki mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir; bunlardan birincisi, meningeal damarlardaki nörojenik inflamasyon, ikincisi ise periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasıdır (136).

4.1.4.8. Ağrı Mekanizmaları

Migren patofizyolojisinde temelde 2 ağrı mekanizması irdelenmektedir.

- 1- Meninkslerde nörojenik enflamasyon
- 2- Periferik ve santral trigeminal sensitizasyon

4.1.4.8.1. Meninkslerde nörojenik enflamasyon

Moskowitz ve Cutrer (1992) migren ağrısının bir tür steril nörojenik enflamasyon olduğunu bildirmişlerdir (11, 138). Trigeminal duysal C lifleri 'substance P' ile CGRP ve Nörokinin A da dahil olmak üzere bazı nöropeptitler içerir. Trigeminal sinirin antidromik uyarımı bu duysal C liflerinden substance P, CGRP ve Nörokinin A' nın salınmasına yol açar (11, 138). Salınan bu nöropeptitler kan damarı duvarında etkileşime girerek vazodilatasyona, plazmanın ekstrasvazasyonuna ve steril bir enflamasyona yol açar. Bu steril enflamatuvar sürecin ayrıca sinir uçlarını da duyarlılaştırarak, daha önceden zararlı olmayan, damar pulsasyonu gibi uyaranlara yanıt verir hale getirdiği düşünülmektedir (11, 138). Nörojenik enflamasyon plazma proteinlerinin dura mater içine sızmasına da yol açar. Bu sızıntı miktarı radyoaktif işaretli albumin geçişinin ölçülmesi ile hesaplanabilir (11). Sarchielli ve ark. sekiz auralı migren olgusunda, spontan atak sırasında, internal juguler venöz kan örneklerinde atağın birinci saatinde CGRP, ikinci ve dördüncü saatlerinde ise IL-8 düzeylerinde geçici bir artış saptamışlardır. Migren atağı sırasında IL-8'in geçici artışının steril nörojenik inflamasyona ikincil lökosit aktivasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (139). Yine Sarchielli ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada yedi auralı migren olgusunda, spontan başağrısı atağı sırasında, internal juguler venöz kan örneklerinde birinci, ikinci ve dördüncü saatlerde interlekinler (IL) ile tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1beta, IL-6 ve TNF alfa) ve adezyon moleküllerinin (sICAM -1) düzeyleri incelenmiştir. Başağrısının erken saatlerinde adezyon molekülleri ile birlikte proenflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin arttığını belirlemişler ve bu artışın migren atağı sırasında ortaya çıkan steril nörojenik enflamasyon hipotezini desteklediğini bildirmişlerdir (140). Bu hipotezi destekleyen benzer bir başka çalışmada da Perini ve ark. auralı ve aurasız 25 migren olgusunda spontan atak sırasında periferik venöz kan örneklerinde CGRP ile birlikte TNF alfa, IL-1 beta ve IL-10 gibi proenflamatuvar sitokinlerin artışı göstermişlerdir (141).

Bu çalışmalarda sözü edilenlerin yanı sıra migrenlilerde diğer bazı biyolojik aktif ürünlerin (örneğin; katekolaminler, araşidonik asit metabolitleri olan

prostanoidler ve lökotrienler gibi) artmış salınımları da migrenin patogenezinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Migrenlilerde bir epifenomen olarak artmış trombosit aktivitesi bilinmektedir. La Mancusa ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada farklı tiplerde baş ağrısı olan olgu örneklerinde in vitro trombosit agregasyon testleri yapılmıştır. Migrenli olgularda baş ağrısı atağı sırasında trombosit yanıtılılığında belirgin artış gösterilirken bu durum aynı çalışmaya alınan küme baş ağrılı hastalarda gerek ataklar arasında, gerekse ataklar sırasında gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada migrenli olgularda baş ağrısı atakları sırasında serumda LTB4 ve LTC4 düzeylerinde artış saptanırken küme baş ağrılı olgularda ne atak sırasında ne de atak sonrasında LTB4 ve LTC4' e rastlanmamıştır. Ayrıca migren baş ağrılı olgularda ataklardan sonra serumda LTB4 ve LTC4' ün kaybolduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında migrenin farklı fazlarında ortaya çıkan trombosit aktivitesindeki değişikliklerde lökotrienlerin rolü olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (144). Bir başka çalışmada Gazzaniga ve ark.'ları migren olgularında baş ağrısı atakları sırasında lökotrien düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (143). LTB4 arasıdonik asitin siklooksijenaz ile yıkımından ürünlenen ve enfalamasyonda rol oynayan bir maddedir. LTB4 lokal vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliği indükleyerek lökositlerin bölgesel birikimini kolaylaştırır. Lökositler de lokal patolojik değişiklikleri şiddetlendiren ve ağrıya neden olan diğer maddelerin salınımına yol açar (142).

Deneysel hayvan modellerinde oldukça etkili olan antimigren ilaçlar (5HT1B,D,F reseptör agonistleri olan triptanlar) trigemino vasküler sinir uçlarından vazoaaktif neuropeptitlerin salgılanması ile nörojenik plazma ekstravazasyonunu engellerken meninkslerdeki vazodilatasyonu da inhibe ederler. Ayrıca trigemino servikal kompleksin ikinci sıra nöronlarına nosiseptif impulsların geçişini de engellerler (145).

Diğer yandan nörokinin1, Endotelin A ve B reseptör antagonistleri ve bazı triptan analogları hayvan modellerinde plazma ekstravazasyonunu inhibe ederler. Bu inhibitörler trigemino servikal kompleksin ikinci sıra nöronlarına nosiseptif impulsların geçişine etkili olmadıkları gibi migren sağaltımında da etkinlikleri yoktur (145).

Substans P nin migren ataklarında kranial venöz dolaşımı dolaşımı arttırmadığı gösterilirken, insanlarda migren atakları sırasında plazma ekstravazasyonunun ortaya çıkıp çıkmadığı da henüz net olarak aydınlatılamamıştır (146).

CGRP migren atağı sırasında trigeminovasküler afferentler tarafından salınan güçlü vazodilatatör etkiye sahip bir nöropeptittir. CGRP ile ortaya çıkan nörojenik vazodilatasyon nosiseptif afferentleri stimüle ederek ağrı oluşmasına katkı

sağlıyor olabilir. Sıçanlarda CGRP infüzyonu ile ortaya çıkan serebral arter vazodilatasyonu TNC' te ikinci sıra nöronları aktive etmezken bu nöronlar tarafından aracılık edilen non nosiseptif transmisyona kolaylaşmasını sağlar ve sensitizasyona neden olur (147). Migrenlilere CGRP infüzyonu orta serebral arterde dilatasyona yol açarak bir çok özelliği ile migrene benzeyen gecikmiş baş ağrısına neden olur (148). Bununla birlikte sildenafil orta serebral arterde vazodilatasyona yol açmadan migrene neden olur (149). Sonuç olarak migren ataklarında orta serebral arter dilatasyonu için yeteri kadar kanıt bulunmamaktadır (150).

Bir serotonin reseptörü olan 5HT_{1F}' nin selektif agonisti olan LY334370' in 5HT_{1B,D,F} reseptör agonistlerinde olan vazokonstriktör etkisi bulunmamaktadır ve CGRP aracılıklı nörojenik dural vazodilatasyonu inhibe etmez (151). Buna karşın Faz 2 klinik çalışmalarda klinik olarak etkililiği gösterilmiştir (152). Dural stimülasyona yanıt veren TNC nöronlarını LY334379'in inhibe etme yeteneği ikinci sıra nöronlara olan nosiseptif transmisyona engellenmesine işaret eder ki bu da triptanların antimigren etkisi için anahtar mekanizma olabilir (18).

Özetle migrende kesinliği kanıtlanmamakla birlikte, ağrıyı yalnızca migren atağı sırasında ortaya çıkan nörojenik enflamasyonla açıklamak için yeteri kadar kanıt bulunmamaktadır.

4.1.4.8.2. Periferik ve santral trigeminal sensitizasyon

Migren baş ağrısında mekanik stimullara artmış duyarlılık trigeminovasküler afferentlerin artmış sensitizasyonuna bağlanabilir. Yapılan çalışmalarda sıçan duramaterine uygulanan kimyasal uyaranlar ya da enflamatuar ajanlar trigeminovasküler afferentleri aktive eder ve onları mekanik stimullara duyarlı hale getirir. (153). İlginç olarak KYD bu sensitize edici maddelerin bir çoğunun ekstraselüler konsantrasyonlarını artırır.(154)

Migren ataklarında ikinci sıra trigeminal nöronların sensitizasyonu nosisepsiyona özgü göz kırpmaya yanıtlarının kayıtlanması ile ortaya konmuştur (155). Periorbital bölgede refere ağrı alanı içinde ya da dışında birçok migren hastasında allodini varlığı gösterilmiştir (156). Periorbital allodini meninkslerden ve periorbital deriden konverjan input alan trigeminal dorsal horn sensitizasyonunun bir yansıması olarak yorumlanmıştır. Refere ağrı alanları dışında görülen allodini üçüncü sıra talamik trigeminal nöronların sensitizasyonunun yansıması olarak değerlendirilmiştir. Sıçan durasının kimyasal stimülasyonundan sonra dura ve deriden konverjan input

alan trigeminal nukleus nöronlarında kutanöz mekanosensitivitesi ve termosensitivitesinde uzun süreli artış bildirilmiştir (157).

Santral sensitizasyonun sürdürülmesi sensitize nosiseptörlerden alınan afferent inputlardan bağımsız görünmektedir. Bu durum sıçanlarda duranın kimyasal stimülasyonundan sonra primer dural afferentlerin anestetik bloğunun hipersensitiviteyi uzun süreli olarak inhibe edememesi ile açıklanabilir (157). Dorsal boynuz nöronlarında aktiviteye bağlı plastisite ve/ya da periaquaduktal gri cevherdeki santral ağrı modülasyonu yollarındaki değişiklikler santral sensitizasyonunun sürdürülebilmesini açıklayabilecek hipotetik mekanizmalardır (158,159).

Trigeminal hipereksitabilitenin migren atakları arasında da sürdürdüğü nosiseptif korneal reflekslerin ölçülmesi ve nazal nosiseptörlerin seçici stimülasyonu ile ortaya çıkan trigeminal olaya ilişkin potansiyellerle de gösterilmiştir.

Migrende NO' in önemli rolü bir ekzojen NO donorü olan gliseril nitratın intravenöz infüzyonu ile migren atağından farklı olmayan gecikmiş başağrısına neden olması ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca NO sentaz (NOS) inhibitörleri spontan migren ataklarında başağrısı skorunu belirgin olarak düzeltmektedir (160). Ekzojen NO içeren maddeler ya da NOS inhibitörleri ile yapılan hayvan deneyleri ile NO'ın dural stimülasyondan sonra trigeminovasküler sistemin aktivasyon ve sensitizasyonu ile TNC nöronlarının santral sensitizasyonuna yol açtığına ilişkin kanıtlar gösterilmiştir. (161,162).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mayıs 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği sorumluluğunda Radyoloji Anabilim Dalı, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma basamaklarının ilkinde Mayıs 2008 ile Eylül 2008 tarihleri arasında olguların incelemeleri tamamlanmış, ardından Kasım 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında da biyokimyasal incelemeler ve MR spektroskopik değerlendirmeler bitirilmiştir.

Çalışmaya Genel Nöroloji ve Başağrısı polikliniklerine ilk kez başvuran ya da izlenmekte olan 11 “auralı migren”, 12 “aurasız migren” ve başağrısı olmayan 10 “sağlıklı kontrol” olgusu olmak üzere toplam 33 olgu alınmıştır. Hasta grubunu oluşturan olgular için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri Tablo 2 ve 3’ te verilmiştir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri
<ul style="list-style-type: none">• ICHD-II(2004) sınıflamasına göre auralı ya da aurasız migren ölçütlerini karşılamak• 18-55 yaş arasında olmak• Başka tipte bir primer başağrısı olmamak• Olguların çalışmaya alındığı dönemde başkaca akut lokal ya da yaygın ağrılı bir hastalığı olmamak• Beyin kan akımı ve metabolizmasını etkileyebilecek nörolojik (ALS, Alzheimer, multipl skleroz,epilepsi, vs.), psikiyatrik (bipolar bozukluk, şizofreni vs.) ya da ciddi sistemik hastalığı olmamak

Tablo2: Olguların çalışmaya alınma ölçütleri

Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

- ICHD-II(2004) sınıflamasına göre migren kriterlerini karşılamamak
- 18 yaşından küçük, 55 yaşından büyük olmak
- Eşlik eden başka tipte baş ağrısına sahip olmak
- Organizmada başka bir lokal ya da yaygın ağrılı bir hastalığı olmak
- Beyin kan akımı ve metabolizmasını etkileyebilecek nörolojik (ALS, Alzheimer, multipl skleroz, epilepsi, vs.) psikiyatrik (bipolar bozukluk, şizofreni vs.) ya da ciddi sistemik hastalığı olmak
- Çalışmaya uyum gösterememek

Tablo3 : Olguların çalışmadan dışlanma ölçütleri

Yapılacak işlemler çalışmaya katılan her bir bireyin kendisine ve eğer yanındaysa yakınlarına, anlayabilecekleri şekilde sözlü olarak açıklanarak yazılı 'bilgilendirilmiş onam belgeleri' alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgular profilaktik sağaltım görüp görmedikleri, atak sıklıkları, baş ağrılarının başlangıç zamanları, ağrının özellikleri, ağrının şiddeti, süresi ve lokalizasyonu ile diğer ağrı özelliklerinin yanı sıra ağrının eşlikçileri bakımından da ayrıntılı olarak değerlendirildi. Daha önceden profilaktik sağaltım gören hastaların sağaltımları, onayları alındıktan sonra çalışma başlangıcından en az bir hafta önce kesilmiştir. Tüm olgulardan önceden belirlenmiş tetkik zamanlarından 3 gün öncesinde herhangi bir analjezik ilaç almamaları, ilaç almaları gerektiği durumlarda ise çalışmayı yürüten doktoru ile iletişim kurmaları istenmiştir.

Çalışma tasarlanırken, aural ve aurasız migren hastaları ile kontrol grubunda GS ile baş ağrısı oluşturulmadan hemen önce bazilik ven kanülasyonu yöntemi ile internal juguler vene ulaşarak venöz kan örneği alınması, GS uygulandıktan hemen sonra ikinci defa venöz kan örnekleri alınarak MR spektroskopik incelemenin yapılması öngörüldü.

5.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

5.1.1. Bazilik Ven Kanülasyonu

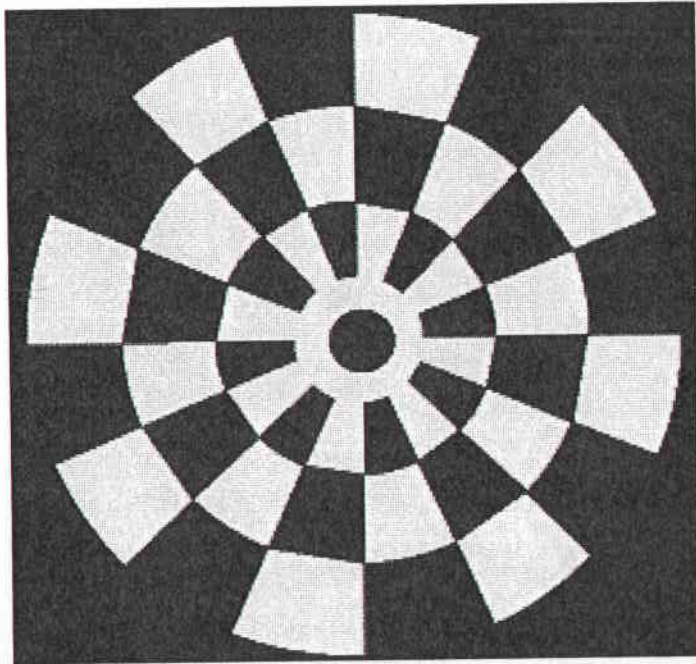
Bazilik ven antekubital çukurda medial tarafta bulunmaktadır. Bazilik ven kanülasyonunda kateterin kanülün içinden ilerletilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Bazilik venden santral venöz kanülasyonun %60-75 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir ve kol venlerinin kanülasyonu en eski ve güvenli santral venöz kanülasyon yöntemidir (163). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna deneyimli anestezi doktoru tarafından spontan migren baş ağrılarının daha çok tanımlandığı taraftaki koldan turnike ile genişletilen vene steril şartlarda 14G bir kanül yerleştirilip, steril plastik kılıf içindeki 16G bir kateter (Cavafix 16G, Braun Medical Inc. Almanya) takılmıştır. Kateter ucu vena kava superior (distal innominate veya kaval-atriyal bileşkenin 3-5 cm proksimali) yerleştirilmesi planlanmıştır. Kateter sağ 2. intercostal aralığa kadar ilerletilmiş ve kateter tesbit edilmiştir. İşlem tamamlandıktan sonra 10 mL venöz kan örneği alınarak görsel stimülasyona başlanmıştır. Stimülasyon biter bitmez tekrar 10 mL venöz kan alınarak kateter çekilmiş ve işlem sonlandırılmıştır. İşlem sonrasında olası geç komplikasyonlar için (katater giriş yerinden kanama, cilt altı hematom vd.) olgular 3 saat süreyle hastane şartlarında gözlem altında bekletilerek en geç 2-3 gün sonra tekrar görüşmeye çağırılmıştır.

5.1.2. Kan Örneklerinin Çalışılması

Alınan örnekler düz biyokimya tüplerine konulmuştur. Tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Serumlar – 80 santigrat derecede analiz yapıncaya değin saklanmıştır. ELISA (Enzim immunoassay) yönteminden yararlanılıp ELISA plak okuyucu kullanılarak, venöz serum örneklerinde Serotonin , Substans P, Nörokinin A, CGRP ve Lökotrien B4 'ün baş ağrısı öncesindeki ve sonrasındaki serum düzeyleri belirlenmeye çalışılmış, auralı migren, aurasız migren ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Substans P ve lökotrien B4 için 'Cayman Chemical Company. Ann Arbor, USA', CGRP için 'Human CGRP: SPI-BIO. Montigny le Bretonneux. FRANCE', nörokinin A için 'Phoenix Pharmaceuticals, Inc. California. USA', serotonin için 'Biosource. Nivelles. BELGIUM' kitleri kullanılmıştır.

5.2. Görsel stimülasyon

Görsel stimülasyon düzeneği, 9 Hz frekansta renk değişimi olan, 11,2° yarıçaplı, sarı- lacivert dart tahtası paterninde ve 14 sn süre ile açık, 14 sn süre ile kapalı durumda olacak şekilde ayarlanmış bilgisayar simülasyonu olarak hazırlanmıştır (Resim 1). Hastalar loş ve sessiz bir ortamda, bilgisayar ekranından 30 cm uzakta oturarak 45 dakika süreyle bilgisayar simülasyonunu izlemiştir. Olgulardan sürekli olarak görüntünün merkezine bakmaları istendi ve dikkati artırmak amacı ile işlem süresince görüntünün kaç kez yanıp söndüğünü saymaları istenmiştir. Görsel stimülasyonun başlamasından bitimine kadar baş ağrısı oluşan olgularda ağrının tipi, şiddeti, lokalizasyonu, varsa eşlikçileri (bulantı, kusma, fotofobi vd.) , baş ağrısı oluşmayan olgularda da işlem süresince çıkan her türlü yakınmanın başlangıç zamanı, sonlanma zamanı ve şiddeti gibi özellikleri ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) kullanılarak belirlenmiştir. İşlem sonlanır sonlanmaz venöz kataterden ikinci defa kan örneği alınarak kataterizasyon sonlandırılmış ve hastalar MRG incelemesi yapılmak üzere MRG ünitesine alınmıştır.



Resim 1: Bilgisayar simülasyonu, dart tahtası paterni

5.3. Görüntüleme Protokolü:

Tüm görüntülemeler Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı MR görüntüleme ünitesinde yapılmıştır. Hastalar, Radyoloji departmanında görsel stimülasyon uygulandıktan sonra görüntüleme için MR görüntüleme ünitesine getirilmiştir. MR incelemeleri Radyoloji Anabilim dalında 1.5 tesla MR tüm vücut görüntüleme cihazında (Philips Gyroscan Intera - Release 8) yapılmıştır.

5.3.1. Manyetik Rezonans (MR) Spektroskopi:

İncelemeler tek hacimli tarama ile yapılmıştır. Tarama öncesinde 3 planda hızlı TSE T2 sekansı ile hazırlık görüntüleri oluşturulmuştur. Tarama hacmi transvers planda ve beyin sapını (mezensefalon ve pons) içerecek şekilde yerleştirilmiştir. Kesitin oluşturduğu volume of interest (VOI) boyutları; ön-arka 20 mm, sağ sol 20 mm ve kalınlık 20 mm olarak seçilmiştir. Ponstan ölçüm yapıldıktan sonra non-dominant hemisfer prefrontal sahaya (referans beyin bölgesi) kortiko-subkortikal yerleşimli VOI yerleştirilmiş ve buradan da ölçüm yapılmıştır.

Tarama parametreleri aşağıdaki gibi seçilmiştir:

Bilgi toplama yöntemi: PRESS

TR: 1500 ms

TE: 140 ms

Ham data elde edildikten sonra veriler ile spektroskopi oluşturulup pons ve mezensefalonda metabolitler ölçülmüştür. Özellikle varlığı ve düzeyi araştırılacak metabolit olan laktat başta olmak üzere tüm metabolitler (NAA, Cho, ve laktat) kaydedilmiştir. Nöronal ve metabolik olaylardan en az etkilenen kreatine oranlanmıştır. Bu metabolitleri temsil eden eğri altındaki alan ölçülmüştür. MRS incelemesi yaklaşık 10 dakika sürmüştür. MRS incelemelerinin değerlendirmeleri deneyimli bir nöroradyolog tarafından, çalışmaya alınan olgulara kör olarak yapılmıştır.

Özet olarak, tüm olgulardan görsel stimülasyon öncesinde bazilik ven kanülasyonu yöntemi aracılığı ile juguler venöz kan örnekleri alınmıştır. Daha önceden belirlenmiş olan MRS tetkik zamanlarından önce en az 45 dk olmak üzere görsel stimülasyon uygulanarak baş ağrısı tetiklenmeye çalışılmıştır. Bu süre içinde

başağrısı başlarsa ağrının başlama zamanı ile başağrısına eşlik eden tüm özellikleri ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Görsel stimülasyonu sona eren olgulardan zaman kaybetmeden ikinci defa juguler venöz kan örnekleri alınarak kranial MRS incelemesi yapılmıştır. İncelemesi sona eren hastanın başağrısı devam ettiği durumda araştırmayı yürüten doktor tarafından uygun medikasyon belirlenerek sağaltım uygulanmıştır.

5.4.İstatistiksel Yöntemler

Öncelikle aurasız migren, auralı migren başağrısı olguları ve sağlıklı kontrol olguları görsel stimülasyon ile başağrısının tetiklenip tetiklenmediği, tetiklendiğinde ortaya çıkan başağrısı özellikleri ve spontan başağrısı ile benzerlik ya da farklılıkları açısından birbirleri ile karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Auralı migrenli, aurasız migrenli olgulardan ve sağlıklı kontrol olgularından görsel stimülasyon öncesi alınan venöz kan örnekleri ile stimülasyon sonrası alınan venöz kan örneklerindeki serum CGRP, substans P, nörokinin A, serotonin ve LTB4 konsantrasyonları değerlendirilerek stimülasyon öncesinde ve sonrasında, gruplar arasında bu metabolitlerin plazma konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı değişiklikler olup olmadığı araştırılmıştır. Her bir metabolit için görsel stimülasyon öncesinde; MA ve MO 'li (deney grubu) olgular ile kontrol grubu, MA' li olgular ile kontrol grubu, MO' li olgular ile kontrol grubu, MA' li olgular ile MO olgu grubu karşılaştırılırken, görsel stimülasyon sonrasında; deney grubu ile kontrol grubu, MA' li olgular ile kontrol grubu, MO' li olgular ile kontrol grubu ve MA' li olgular ile MO olgu grubu karşılaştırılmıştır. Ayrıca görsel stimülasyon sonrasında alınan venöz kan örneklerindeki plazma metabolit konsantrasyonlarının her biri deney grubunda, MA' li olgularda, MO,2 li olgularda ve kontrol grubunda görsel stimülasyon öncesinde alınan venöz kan örnekleri ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için non parametrik Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Auralı migren, aurasız migren ve kontrol olgularında GS sonrası başağrısı oluşan ve oluşmayan olguların MRS incelemelerinde beyin sapında metabolik değişiklikler olup olmadığı araştırılmıştır.

Migrenlilerde (MA' li ve MO' li olgular) ve kontrol grubunda görsel stimülasyon sonrasında beyin sapı metabolizma değişikliklerinin karşılığı olan laktat, NAA ve Cho gibi metabolitlerin değişikliklerinin deney ve kontrol gruplarındaki olguların kendi

referans beyin bölgelerindeki metabolik değişikliklerle olan ilişkisi incelenmiştir. Bu inceleme için non parametrik Wilcoxon testi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya, başağrısı polikliniğinde daha önceden tanı almış olgulardan seçilen 11 MA'li, 12 MO'li başağrısı olgusu ile 10 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde migrenli 23 olgunun 20'si kadın, 3'ü erkek, sağlıklı kontrol grubundaki 10 olgunun da 6'sı kadın, 4'ü erkek'ti. Çalışma grubunun yaş ortalaması Tablo 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak homojen bulunmuştur ($p > 0.05$).

Grup	Yaş ortalaması X±SS (yıl)	Kadın (n)	Erkek (n)	Toplam (n)
Auralı migren	31.8±10.6	9	2	11
Aurasız migren	35.1±5.9	11	1	12
Kontrol	38.0±11.0	6	4	10

Tablo 4: Migren başağrısı olgularında ve kontrol grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

6.1. Görsel stimülasyon ile deneysel başağrısı sonuçları;

23 migren başağrısı olgusundan 22'sinde görsel stimülasyon ile başağrısı oluştu. Auralı migrenli 1 kadın olguda, 60 dakika sürdürülen görsel stimülasyona karşın başağrısı oluşmadı. Auralı migren tipi başağrısı olan olguların hiçbirinde aura gelişmedi. Kontrol olgularının hiçbirinde görsel stimülasyon ile başağrısı ortaya çıkmadı.

Basağrısı oluşmayan auralı migren olgusunun görsel stimülasyon uygulamasından yaklaşık 12 saat önce spesifik ve nonspesifik antimigren ilaç aldığı belirlendi. Migren başağrısı olgularının 17'sinin çalışmaya alınmadan önce profilaktik sağaltım aldığı saptandı. Bu olguların tamamından onam alınarak görsel stimülasyon uygulamasından en az 7 gün önce profilaktik sağaltımları kesildi. Tüm olgulardan yine onamları alınarak görsel stimülasyon uygulamasından 3 gün önce spesifik antimigren ilaçları almamaları istendi.

Aurasız migrenli 1 olgu dışında hiçbir hastada görsel stimülasyon başlamadan önce spontan başağrısı saptanmadı. Görsel stimülasyon ile başağrısının en kısa 3. dakika (1 MA'li hastada), en uzun 26. ve 27. dakikalarda (2 MO'li hasta) olduğu gözlemlendi. Migrenli olgularda görsel stimülasyon ile oluşan başağrısının ortalama süresi 96.8 ± 57.5 dakika olarak bulundu (spontan ataklarda 24.2 ± 21.6 saat) .

Ondokuz olguda oluşan başağrısı tek taraflı oldu (12 olguda sağ hemikranial, 7 olguda sol hemikranial) ve yayılım göstermedi. Auralı migrenli 1 olguda ağrı tek taraflı başlayıp, diğer tarafa yayılarak bilateral devam etti. İki olguda ağrı lateralizasyon göstermedi. GS ile lateralize başağrısı ortaya çıkan migrenlilerin spontan başağrıları da aynı lateralizasyonlarda oldu (Tablo 5).

	Aurasız migren	Auralı migren	Toplam
Unilateral başlangıç ve devam	12	7	19
Unilateral başlangıç, bilateral devam	-	1	1
Lateralize olmayan	-	2	2
Başağrısı tetiklenemeyen	-	1	1
Toplam	12	11	23

Tablo 5: Görsel stimülasyon ile tetiklenen başağrılarında lateralizasyon özellikleri

GS ile tetiklenmiş başağrısı sırasında migrenli olguların 15'inde (5 MA, 10 MO) eşlikçi bulgular ortaya çıktı. Eşlikçi bulgulardan en sık görüleni 13 olguda (5 MA, 8 MO) ortaya çıkan bulantıydı. Altı olguda bulantıya kusma hissi eşlik etti; ancak hiçbirinde kusma gözlenmedi. Auralı migrenli 2 olguda bulantıya esneme eşlik ederken, MO'li 2 olguda başağrısı atağına yalnızca geçirme eşlik etti. Başağrısı oluşan hastaların 5'inde çekim sonrası medikasyona gerek duyuldu ve 2-3 saat içinde ağrı sonlandı. Olguların 19' unda GS ile oluşan başağrısının lateralizasyonu, spontan başağrısı ataklarının lateralizasyon yönü ile uyumlu olarak saptandı.

		Baş ağrısı sıklığı (gün/ay)	Lateralizasyon	Baş ağrısı şiddeti (VAS)	Baş ağrısı süresi (saat)	Eşlikçiler
Olgular	Aura					
1	+	2	Sağ	8-9	24h	B, KH
2	+	2	Bilat	7-8	24h	BK,FFF GY,GK
3	+	3	Sağ	8-9	24h	B,KH
4	+	4	Bilat	7-8	72h	B,K,FTF GY,GK
5	+	5	Sağ	8-9	72h	B,K,FFF
6	+	4	Sağ	8-9	24h	B,FFF
7	+	2	Sağ	7-8	10h	B,FFF
8	+	2	Sol	7-8	72h	BK,FFF, GY,GK
9	+	4	Sağ	8-9	48h	BK,FFF
10	+	2	Sol	Sol	4h	B
11	+	5	Sol	7-8	24h	BK,FFF
12	-	6	Sağ	8-9	3h	B, KH
13	-	20	Sağ	8-9	24h	B,FNF
14	-	4	Sağ	8-9	24h	BK,FNF
15	-	7	Sağ	8-9	4h	BK,FFF
16	-	5	Sol	7-8	7h	BK,FFF
17	-	6	Sağ	7-8	10h	BK,FFF
18	-	5	Sol	7-8	5h	BK,FFF
19	-	8	Sağ	5-6	8h	B,FNF
20	-	8	Sağ	7-8	6h	B,FFF,GK
21	-	6	Sağ	7-8	12h	BK,FFF
22	-	15	Sağ	5-6	24h	B,FFF,GK
23	-	20	Sol	7-8	24h	BK,FFF

Tablo 6 : Auralı ve aurasız migrenli olguların spontan migren baş ağrısı özellikleri

6.1.1.Auralı migren olguları

Onbir auralı migren başağrısı olgusundan 10'unda görsel stimülasyon ile başağrısı oluştu. Bir olguda başağrısı gelişmedi. Bu olgunun yaklaşık 12 saat önce spesifik ve nonspesifik antimigren ilaç aldığı saptandı. Olguların tamamında görsel stimülasyon başlamadan önce spontan başağrısı olmadığı görüldü. Görsel stimülasyon ile hiçbir olguda aura oluşmadı. Görsel stimülasyon ile başağrısı oluşma zamanı en kısa 3. dakika (1 hastada), en uzun 15. dakika (2 hasta) olarak ölçüldü. Oluşan başağrısının ortalama süresi $117,0 \pm 79,4$ dakika olarak belirlendi (spontan ataklarda başağrısı süresi $36,1 \pm 25,4$ saat). Olguların 7'sinde oluşan başağrısı tek taraflı olarak başlayıp (3 olguda sağ hemikraniyal, 4 olguda sol hemikraniyal) ve karşı tarafa yayılım göstermedi. Yalnızca 1 olguda ağrı tek taraflı başlayıp, diğer tarafa yayılarak bilateral devam etti. İki olguda ise bilateral başağrısı ortaya çıktı. VAS yöntemi ile puanlanan ağrı şiddetinin genel olarak orta ve yüksek düzeyde olduğu saptandı. En sık görülen eşlikçi bulantı olarak saptandı ve 5 olguda ortaya çıktığı görüldü. Kusma hissi, bulantıdan sonra ikinci sıklıkta görülen eşlikçi olarak saptandı ve görüldüğü 2 olguda da bulantı ile birlikte ortaya çıktı. İki olguda ise bulantıya esneme yakınması eşlik etti (Tablo 7). Başağrısı oluşan hastaların ikisinde çekim sonrası medikasyona gerek duyuldu ve ortalama 2 saat içinde ağrı sonlandırıldı.

	Lateralizasyon	Baş ağrısı şiddeti (VAS)	Baş ağrısı süresi (dk)	Eşlikçiler
Olgular				
1	Sağ	5-6	90	-
2	Sol	7-8	100	B, E
3	Sağ	7-8	120	B, KH
4	Bilat	7-8	100	B, KH
5	Bilat	7-8	240	B, E
6	Sol	5-6	45	-
7*	BA oluşmadı	BA oluşmadı	BA oluşmadı	-
8	Sol	5-6	50	B
9	Sağ	0-4	25	-
10	Sol	0-4	30	-
11	Bilat	9-10	180	-

Tablo 7: Auralı migrenlilerde görsel stimülasyon ile ortaya çıkan migren başağrısının özellikleri B: Bulantı KH: Kusma hissi E: Esneme

* GS öncesinde medikal sağaltımını zamanında kesmeyen olgu

6.1.2. Aurasız migren olguları

Aurasız migren başağrısı olgularının tamamında görsel stimülasyon ile başağrısı oluştu. Olguların 1'inde görsel stimülasyon zamanında spontan başağrısı olduğu saptandı. Görsel stimülasyon ile başağrısı oluşma zamanının en kısa 7. dakika (1 hasta) ve en uzun 27. dakika (1 hasta) olduğu belirlendi. Oluşan başağrısının ortalama süresi $80.0 \pm 22,0$ dakika olarak saptandı (spontan ataklarda 13.3 ± 8.9 saat). Başağrısı gelişen 12 hastanın tamamında başağrısı lateralizasyon gösterdi (9 olguda sağ hemikraniyal, 3 olguda sol hemikraniyal). VAS ile puanlanan ağrı şiddetinin genelde orta düzeyde olduğu görüldü. Olgulardan 10 kişide başağrısı eşlikçileri de ortaya çıktı. En sık görülen eşlikçi bulantı olarak saptandı. Kusma hissi, bulantıdan sonra ikinci sıklıkta görülen eşlikçi olarak saptandı ve görüldüğü 4 olguda da bulantı ile birlikte ortaya çıktı. Ayrıca 2 olguda yalnızca geçirme yakınması gözlemlendi (Tablo 8). Başağrısı oluşan hastaların 3'ünde GS işlemi sonrası oluşan başağrısı nedeniyle medikasyona gerek duyuldu.

	Lateralizasyon	Başağrısı şiddeti (VAS)	Başağrısı süresi (dk)	Eşlikçiler
Olgular				
1	Sağ	7-8	80	G
2	Sağ	9-10	120	G
3	Sağ	2-3	60	-
4	Sağ	7-8	80	B
5	Sol	5-6	90	B
6	Sağ	4-5	60	B,KH
7	Sol	5-6	100	B,KH
8	Sağ	5-6	70	B
9	Sağ	3-4	45	-
10	Sağ	5-6	60	B
11	Sağ	7-8	105	B,KH
12	Sol	7-8	90	B,KH

Tablo 8: Aurasız migrenlilerde görsel stimülasyon ile ortaya çıkan migren başağrısının özellikleri B: Bulantı KH: Kusma hissi G: Geçirme

Auralı ve aurasız migrenlilerde GS ile tetiklenmiş başağrısı özellikleri aynı olguların spontan migren başağrısı özellikleri ile karşılaştırıldığında; ağrı lateralizasyonunun 23 migren olgusundan 19' unda spontan atakla aynı tarafta olduğu, VAS skorlarının spontan ataklara göre ortalama 1- 1.5 puan azaldığı (spontan ataklar için ortalama VAS skoru 8, GS ile tetiklenmiş başağrısı için ortalama

VAS skoru 6,5 puan) ve atak süresinin spontan ataklara göre belirgin kısa olduğu görüldü. Ayrıca; spontan ataklarda sıkça görülen ve bulantıya eşlik eden kusma hissinin daha az görüldüğü, bunun yanı sıra fotofobi, fonofobi, göz yaşarması ve göz kanlanması gibi eşlikçilerin de hiç görülmediği saptandı (Tablo9).

Olgu	Aura	BA sıklığı SA (gün/ay)	Lateralizasyon		BA şiddeti (VAS)		BA süresi (dk)		Eşlikçiler	
			SA	GS	SA	GS	SA	GS	SA	GS
1	+	2	Sağ	Sağ	8-9	5-6	24h	90	B, KH	-
2	+	2	Bilat	Sol	7-8	7-8	24h	100	BK,FFF GY,GK	B, E
3	+	3	Sağ	Sağ	8-9	7-8	24h	120	B,KH	B, KH
4	+	4	Bilat	Bilat	7-8	7-8	72h	100	B,K,FTF GY,GK	B, KH
5	+	5	Sağ	Bilat	8-9	7-8	72h	240	B,K,FFF	B,E
6	+	4	Sağ	Sol	8-9	5-6	24h	45	B,FFF	-
7*	+	2	Sağ	-	7-8	Yok	10h	Yok	B,FFF	Yok
8	+	2	Sol	Sol	7-8	5-6	72h	240	BK,FFF, GY,GK	B
9	+	4	Sağ	Sağ	8-9	0-4	48h	25	BK,FFF	-
10	+	2	Sol	Sol	3-4	0-4	4h	30	B	-
11	+	5	Sol	Bilat	7-8	9-10	24h	180	BK,FFF	-
12	-	6	Sağ	Sağ	8-9	7-8	3h	80	B, KH	G
13	-	20	Sağ	Sağ	8-9	9-10	24h	120	B,FNF	G
14	-	4	Sağ	Sağ	8-9	2-3	24h	60	BK,FNF	
15	-	7	Sağ	Sağ	8-9	7-8	4h	80	BK,FFF	B
16	-	5	Sol	Sol	7-8	5-6	7h	90	BK,FFF	B
17	-	6	Sağ	Sağ	7-8	4-5	10h	60	BK,FFF	B,KH
18	-	5	Sol	Sol	7-8	5-6	5h	100	BK,FFF	B,KH
19	-	8	Sağ	Sağ	5-6	5-6	8h	70	B,FNF	B
20	-	8	Sağ	Sağ	7-8	3-4	6h	45	B,FFF,G K	-
21	-	6	Sağ	Sağ	7-8	5-6	12h	60	BK,FFF	B
22	-	15	Sağ	Sağ	5-6	7-8	24h	105	B,FFF,G K	B,KH
23	-	20	Sol	Sol	7-8	7-8	24h	90	BK,FFF	B,KH

Tablo 9: Auralı ve aurasız migrenli olguların spontan migren başağnsı özelliklerinin GS ile ortaya çıkan başağnsı özellikleri ile karşılaştırılması

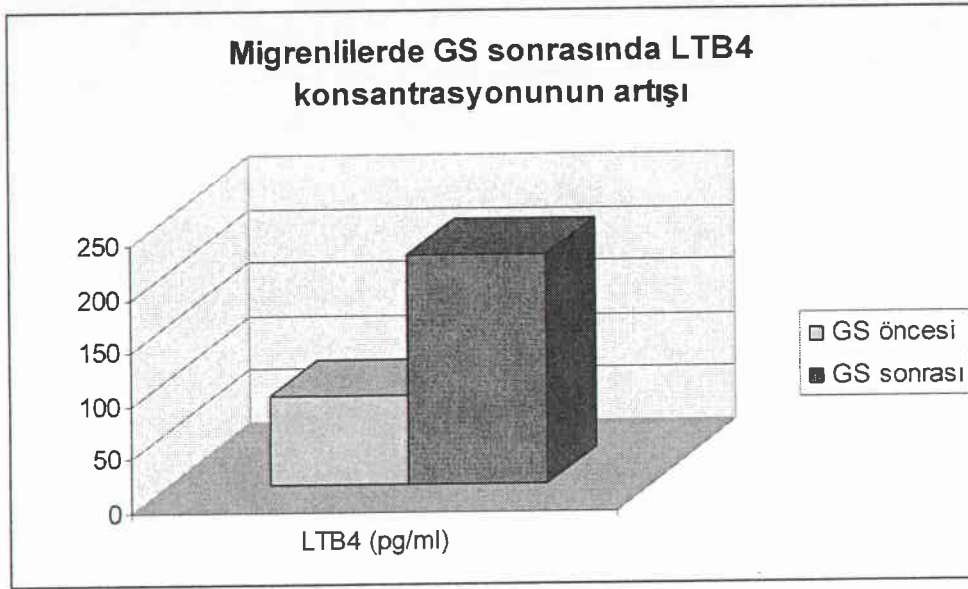
B: Bulantı BA: Başağnsı BK: Bulantı – kusma FFF: Fotofonofobi FNF: Fonofobi FTF: Fotofobi G : Geçirme
GK: Gözkanlanması GS: Görsel stimülasyon GY: Göz yaşarması KH: Kusma hissi SA: Spontan atak
*Görsel stimülasyon öncesi medikal sağaltımı zamanında kesmeyen olgu

6.2. Juguler Venöz Kan Örnekleri

Auralı ve aurasız migren olgularında görsel stimülasyon öncesinde ve sonrasında alınan venöz kan örneklerinde substans P, serotonin, CGRP, LTB4 ve nörokinin A konsantrasyonları karşılaştırıldı. MA ve MO' lu olguların GS sonrasında alınan kan örnekleri GS öncesinde alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldığında substans P, serotonin, CGRP ve nörokinin A konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmazken, migrenlilerde LTB4'ün venöz serum konsantrasyonunun, GS sonrasında GS öncesine göre istatistiksel anlamlılık oluşturacak derecede arttığı görüldü (Tablo10, Grafik 1).

	GS öncesi	GS sonrası	
Migrenliler	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	p
Substans P	6,8 \pm 1,4	6,9 \pm 2,3	0,86
Serotonin	91,7 \pm 64,6	111,2 \pm 58,7	0,07
CGRP	171,5 \pm 269,4	154,1 \pm 246,7	0,76
LTB4	83,1 \pm 109,6	215,5 \pm 467,4	0,01
Nörokinin A	6,1 \pm 0,8	6,6 \pm 1,2	0,11

Tablo 10. Migrenliler grubunda GS öncesi ve GS sonrası nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 1: Migrenlilerde GS sonrasında LTB4 konsantrasyonunun artışı

Benzer karşılaştırma sağlıklı kontrol olguları için yapıldığında GS sonrasında substans P, serotonin, CGRP, LTB4 ve nörokinin A'nın juguler venöz kandaki konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlılığa ulaşabilen değişiklik saptanmadı (Tablo11).

	GS öncesi	GS sonrası	
Kontrol	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	p
Substans P	7,4 \pm 1,9	5,9 \pm 2,2	0,38
Serotonin	121,7 \pm 94,3	116,3 \pm 82,9	0,64
CGRP	66,6 \pm 17,0	114,7 \pm 68,1	0,09
LTB4	509,4 \pm 1494	90,3 \pm 112,5	0,64
Nörokinin A	6,47 \pm 0,6	5,6 \pm 1,3	0,28

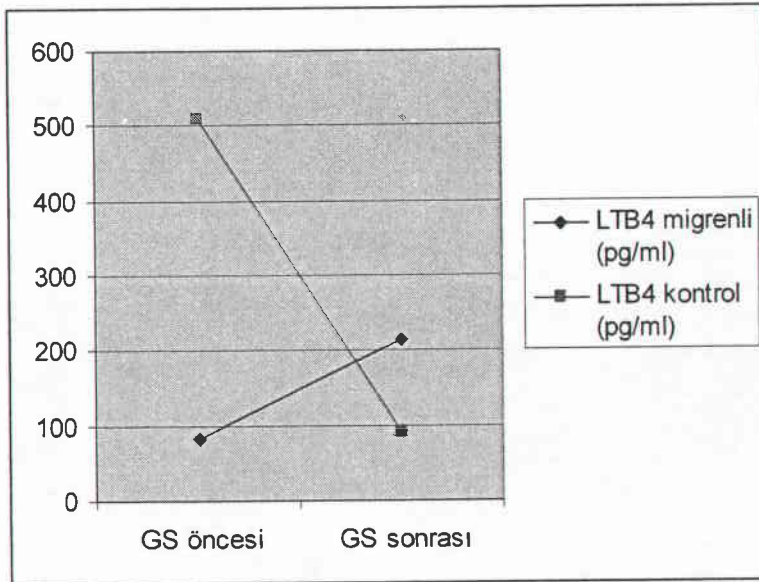
Tablo 11. Sağlıklı kontrol grubunda GS öncesi ve GS sonrası nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırması

Ayrıca GS öncesinde; migrenliler ile sağlıklı kontrol olgularının (Tablo12), MA olguları ile sağlıklı kontrol olgularının, MO olguları ile sağlıklı kontrol olgularının ve MA' lı olgular ile MO'lu olguların juguler venöz kan örneklerinde her bir metabolitin konsantrasyon ortalamaları karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık bulunmadı.

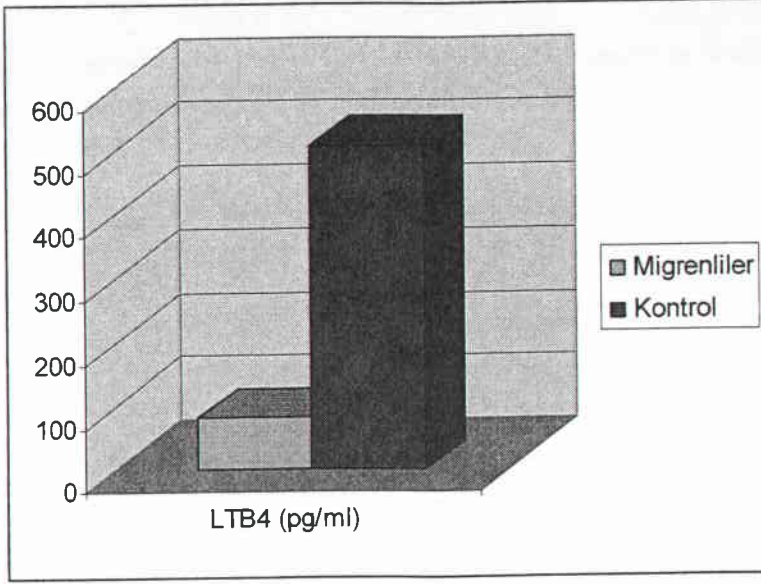
		Ortalama ± SS	p
Substans P	migrenliler	6,8 ±1,4	0,41
	kontrol	7,4 ±1,9	
Serotonin	migrenliler	91,7 ± 64,6	0,55
	kontrol	121,7 ± 94,3	
CGRP	migrenliler	171,5 ± 269,4	0,40
	kontrol	66,6 ± 17,05	
LTB4	migrenliler	83,1 ± 109,6	0,30
	kontrol	509,4 ±1495	
Nörokinin A	migrenliler	6,1 ± 0,8	0,18
	kontrol	6,4 ± 0,6	

Tablo 12. Görsel stimülasyon öncesi migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda nöromediatörlerin ortalamalarının karşılaştırılması

Görsel stimülasyon öncesinde LTB4 konsantrasyonlarının migrenlilerde, sağlıklı kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da belirgin düşük olduğu görüldü (Tablo 12, Grafik 2 ve 3). GS sonrasında migrenlilerde venöz serum örneklerinde LTB4 konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı artışı saptanırken, sağlıklı kontrol olgularında ise LTB4 konsantrasyonlarının istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da belirgin düşüş gösterdiği izlendi (Grafik2).



Grafik 2: Migrenlilerde ve sağlıklı kontrollerde LTB4 konsantrasyonlarının GS ile değişimi

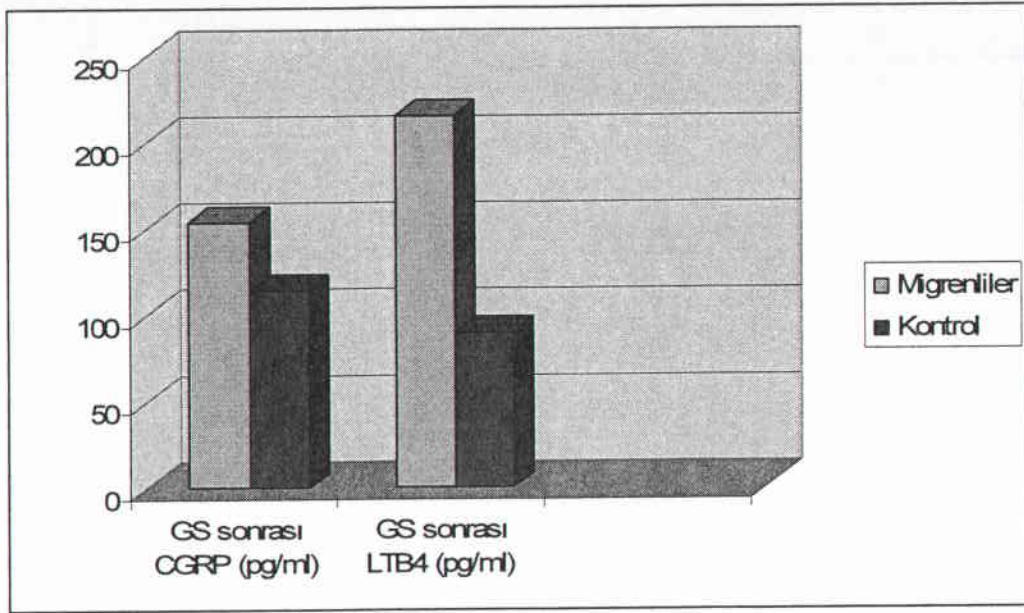


Grafik 3 : Görsel stimülasyon öncesi migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda LTB4 ortalamalarının grafiksel görünümü

Görsel stimülasyon sonrasında migrenlilerin, venöz serum örneklerinde CGRP ve LTB4 konsantrasyonlarında, sağlıklı kontrol olgularına göre, istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da belirgin, substans P ve nörokinin A konsantrasyonlarında ise minimal artma gözlemlendi. Serotonin düzeylerinde ise yine istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan azalma görüldü (Tablo 13, Grafik 4).

		Ortalama \pm SS	p
Substans P	migrenliler	6,9 \pm 2,3	0,41
	kontrol	5,9 \pm 2,2	
Serotonin	migrenliler	111,2 \pm 58,7	0,55
	kontrol	116,3 \pm 82,9	
CGRP	migrenliler	154,0 \pm 246,7	0,39
	kontrol	114,7 \pm 68,1	
LTB4	migrenliler	215,5 \pm 467,4	0,29
	kontrol	90,3 \pm 112,5	
Nörokinin A	migrenliler	6,6 \pm 1,2	0,18
	kontrol	5,6 \pm 1,3	

Tablo 13. Görsel stimülasyon sonrası migrenli ve sağlıklı kontrol grubunda migren metabolitlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 4: Görsel stimülasyon sonrası migrenli ve sağlıklı kontrol grubunda CGRP ve LTB4 ortalamalarının grafiksel görünümü

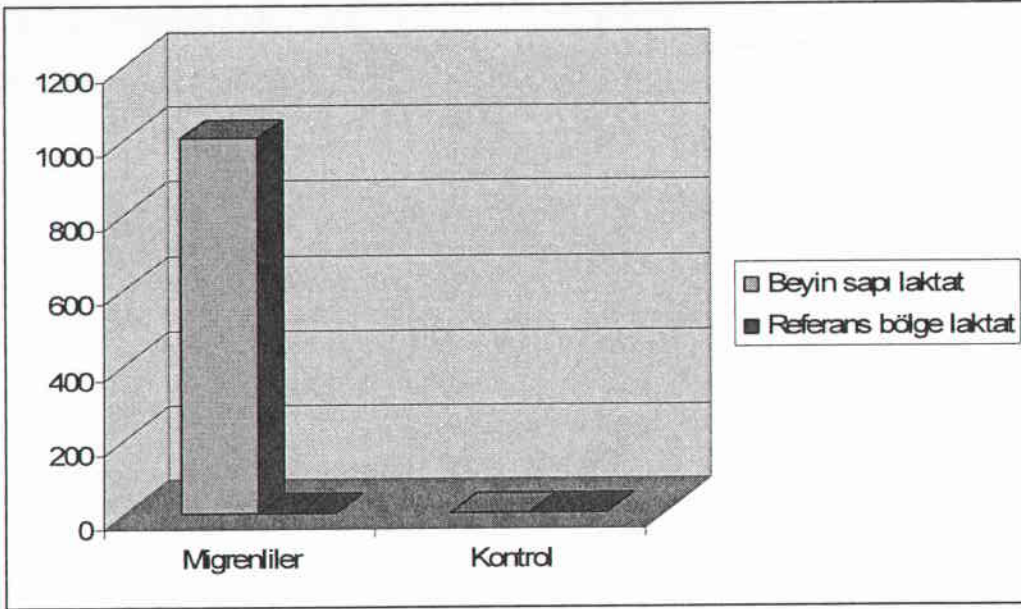
6.3. MR spektroskopi bulguları

Migrenlilerde (MA'li ve MO'lu olgular) ve kontrol grubunda görsel stimülasyon sonrasında beyin sapı metabolizma değişikliklerinin karşılığı olan laktat, NAA ve Cho gibi metabolitlerin değişikliklerinin deney ve kontrol gruplarındaki olguların kendi referans beyin bölgelerindeki metabolik değişikliklerle olan ilişkisi incelendi.

Görsel stimülasyonla tetiklenmiş baş ağrısı atağı sırasında yapılan MRS incelemesinde, migrenlilerde, beyin sapında laktat alan ortalamasının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde arttığı saptandı. Benzer karşılaştırma kontrol grubu için yapıldığında istatistiksel anlamlılık görülmedi (Tablo14, Grafik5).

	Beyin sapı laktat	Referans bölge laktat	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Migrenliler	1007\pm3352	0,18\pm0,17	0,05
Kontrol	0.13 \pm 0.15	0.09 \pm 0,15	0,40

Tablo 14. Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda, beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının karşılaştırılması

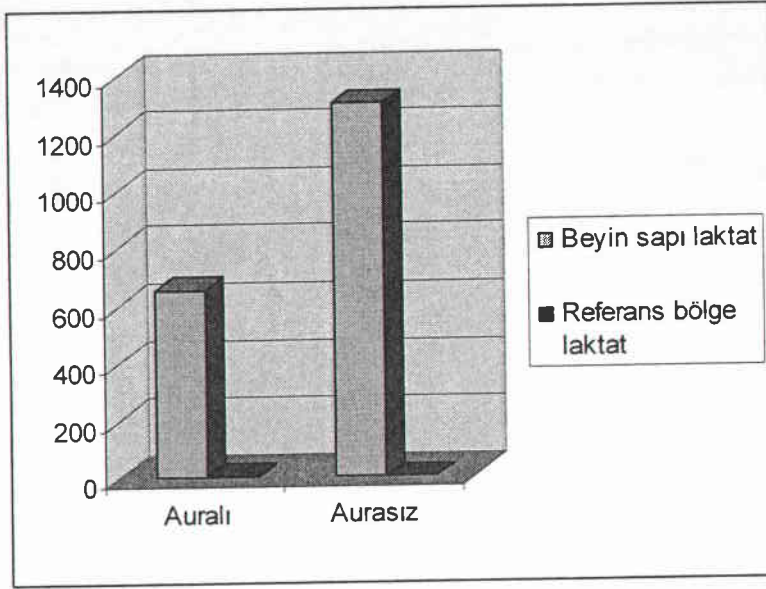


Grafik 5: Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda, beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Migrenli olgular MA ve MO olarak ayrı ayrı incelendiğinde; MA'li olgularda beyin sapı laktat alan ortalamalarının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde arttığı gözlenirken, MO'li olgularda beyin sapı laktat alanlarının referans beyin bölgelerine göre, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı ancak belirgin artış gösterdiği saptandı (Tablo15, Grafik 6).

	Beyin sapı laktat	Referans bölge laktat	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Auralı	652,9±1051	9,57±8,14	0,04
Aurasız	1302±4509	0,25±0,20	0,48

Tablo 15. Auralı ve aurasız migren grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 6: Auralı ve aurasız migren grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi laktat alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Ayrıca migrenlilerde, başağrısı sırasında oluşan beyin sapı laktat piki yüksekliği ile referans beyin bölgesinde oluşan laktat piki yüksekliği arasındaki ilişkiye bakıldığında, beyin sapında laktat pik yüksekliği artışının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde artmış olduğu belirlendi. Benzer karşılaştırma kontrol olgularının beyin sapı bölgesi ile referans beyin bölgesi arasında yapıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo16).

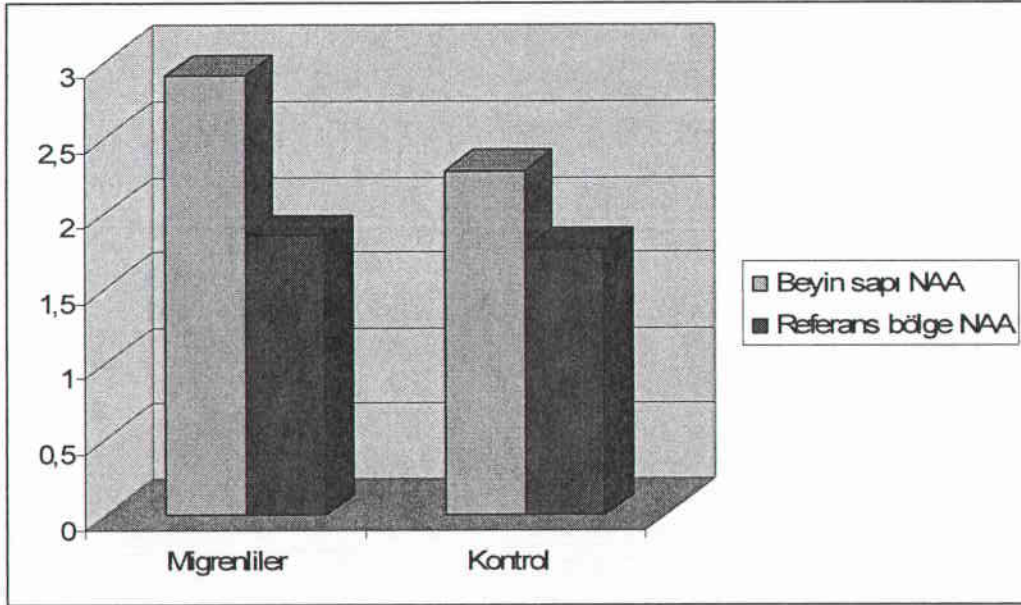
	Beyin sapı laktat	Referans bölge laktat	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Migrenliler	0,29\pm0,67	0,08\pm0,07	0,01
Kontrol	0,30 \pm 0,44	0,11 \pm 0,07	0,15

Tablo 16. Migrenliler ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesinde laktat yükseklikleri arasındaki ilişki

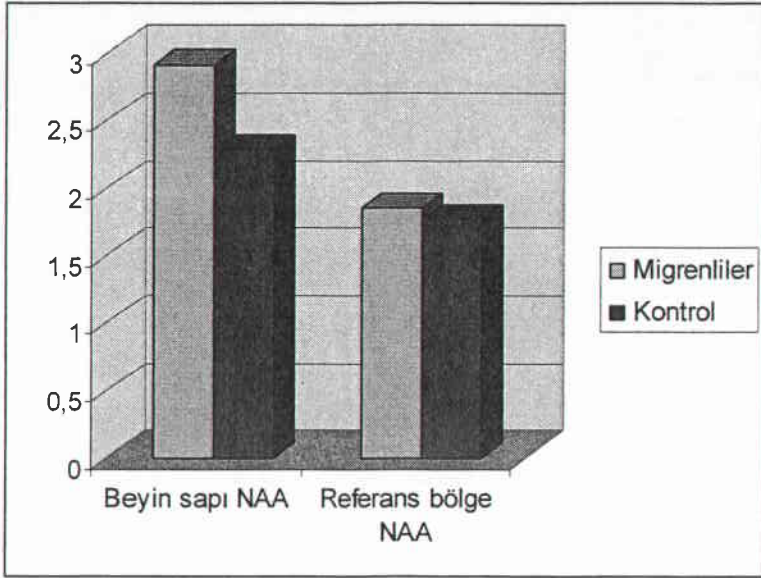
Görsel stimülasyonla tetiklenmiş başağrısı atağı sırasında yapılan MRS incelemesinde, migrenlilerde, beyin sapı NAA alan ortalamasının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde arttığı saptandı. Benzer karşılaştırma kontrol grubu için yapıldığında istatistiksel anlamlılık görülmedi (Tablo17, Grafik 7 ve 8).

	Beyin sapı NAA	Referans bölge NAA	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Migrenliler	2,91\pm1,98	1,85\pm0,83	0,02
Kontrol	2,28 \pm 0,78	1,76 \pm 0,37	0,21

Tablo 17. Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 7: Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü

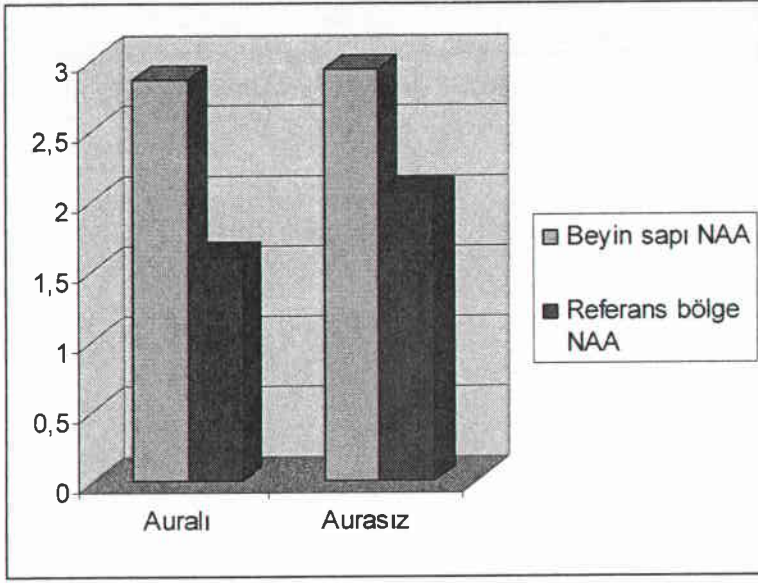


Grafik 8: Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Migrenli olgular MA ve MO olarak ayrı ayrı incelendiğinde; MA' li olgularda beyin sapı NAA alan ortalamalarının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde arttığı gözlenirken, MO'li olgularda beyin sapı NAA alanlarının referans beyin bölgelerine göre, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı ancak belirgin artış gösterdiği saptandı (Tablo18, Grafik 9).

	Beyin sapı NAA	Referans bölge NAA	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Auralı	2,87±1,02	1,60±0,50	0,01
Aurasız	2,94±2,58	2,07±0,99	0,30

Tablo 18. Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının karşılaştırılması

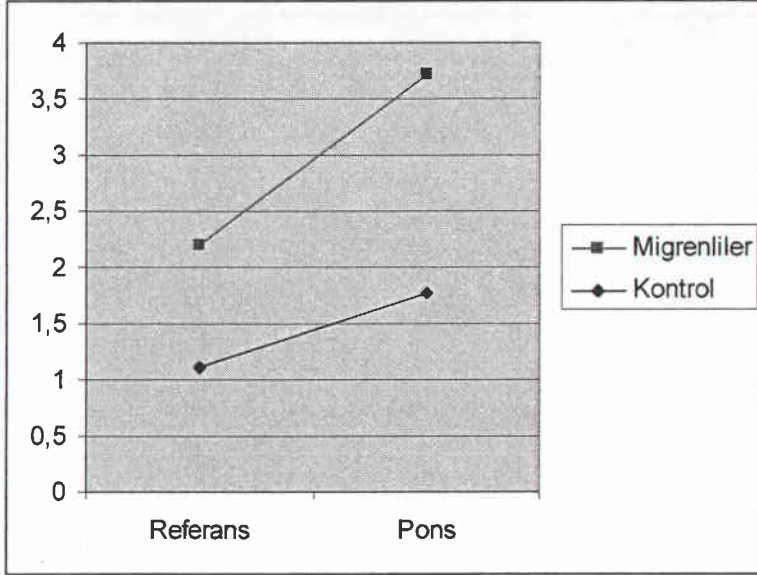


Grafik 9: Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi NAA alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Baş ağrısı atağı sırasında incelediğimiz bir başka metabolit olan Cho'in, MRS incelemesinde, migrenlilerde beyin sapındaki alan ortalaması referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde artmış olarak bulunurken (Tablo19, Grafik 10), benzer karşılaştırma sağlıklı kontrol grubu için yapıldığında Cho alan ortalamasının beyin sapında referans beyin bölgesine göre anlamlı artışı görüldü.

	Beyin sapı Cho	Referans bölge Cho	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Migrenliler	1.77±0,85	1.10±0.45	0.01
Kontrol	1.94±0.71	1.19±0.25	0.02

Tablo 19. Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının karşılaştırılması

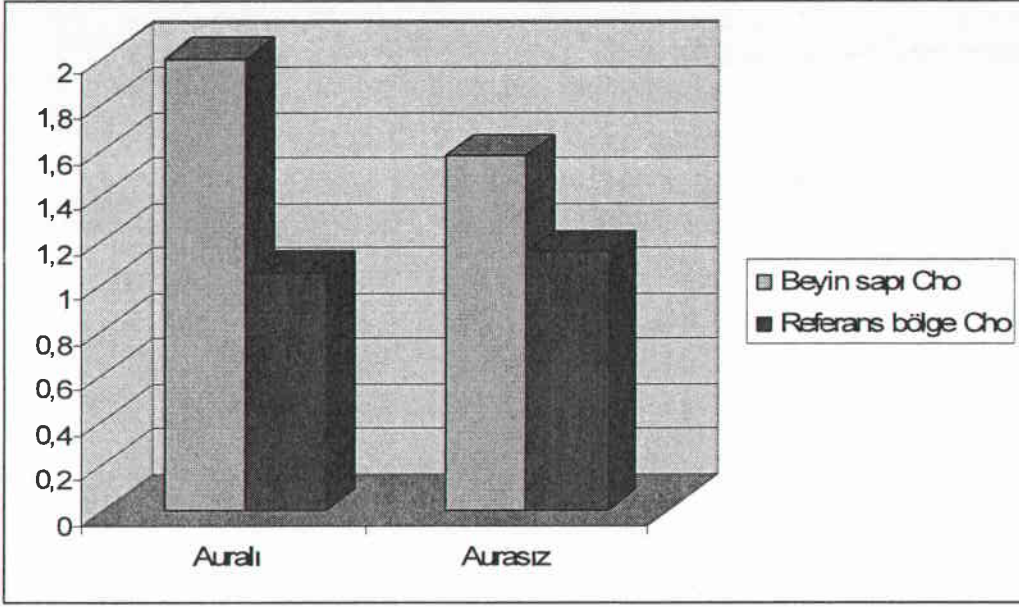


Grafik 10: Migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Migrenli olgular MA ve MO olarak ayrı ayrı incelendiğinde; MA' li olgularda beyin sapı Cho alan ortalamalarının referans beyin bölgesine göre istatistiksel anlamlılık gösterecek biçimde arttığı gözlenirken, MO'li olgularda beyin sapı Cho alanlarının referans beyin bölgelerine göre, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı ancak belirgin artış gösterdiği saptandı (Tablo 20, Grafik 11).

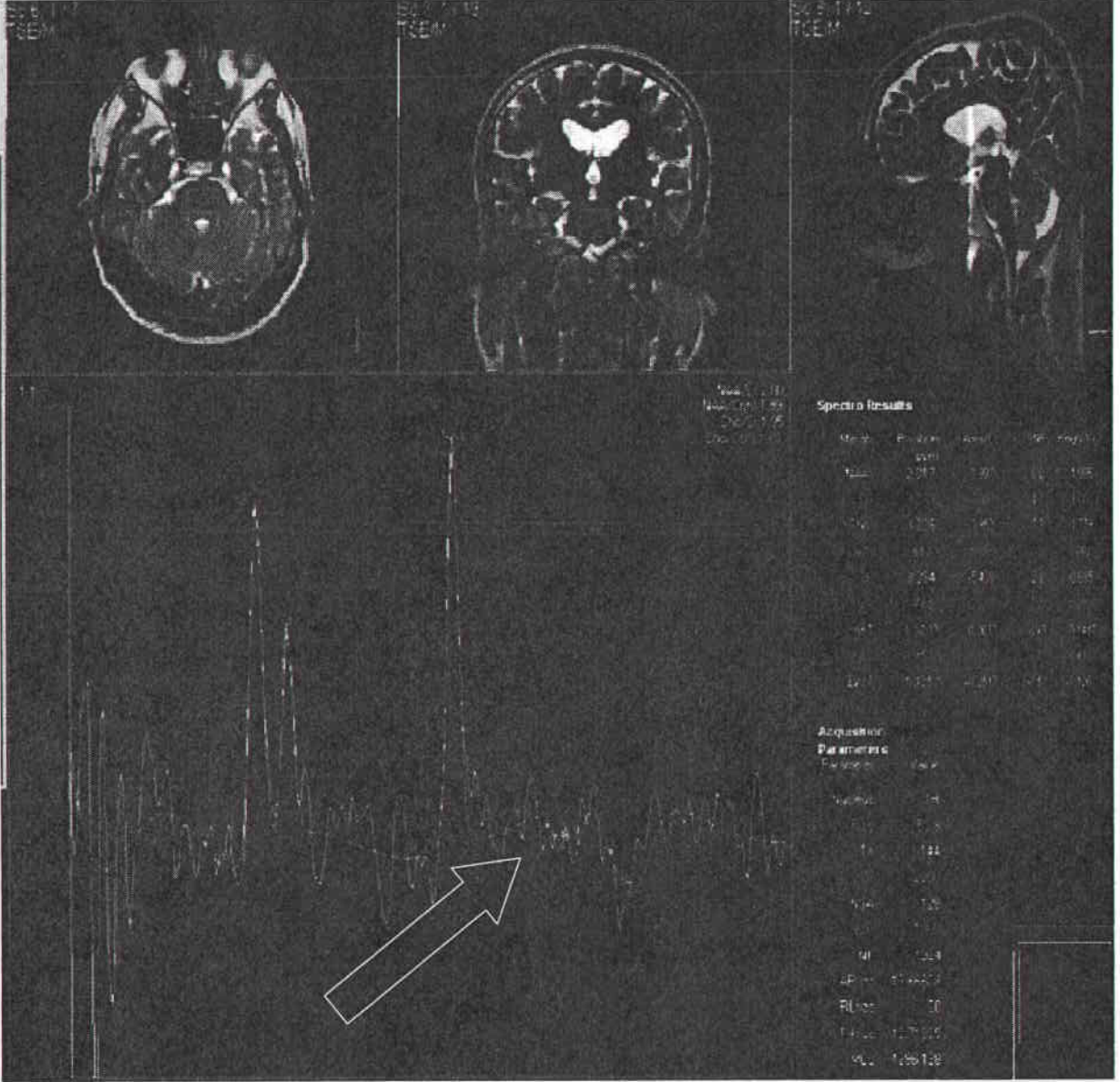
	Beyin sapı Cho	Referans bölge Cho	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Auralı	2.00 \pm0,88	1.05\pm0.33	0.01
Aurasız	1.57 \pm 0.81	1.14 \pm 0.54	0.239

Tablo 20. Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının karşılaştırılması

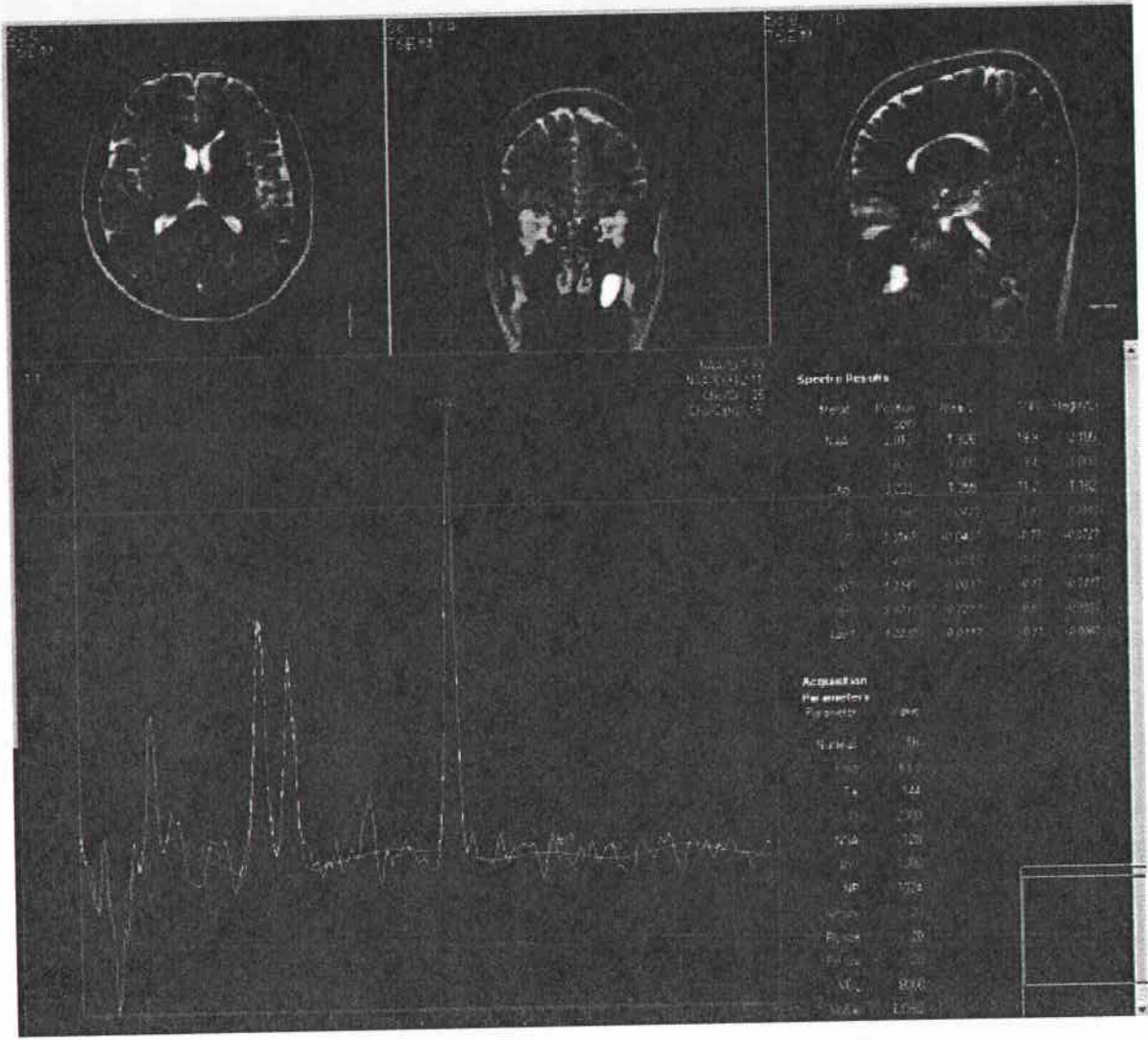


Grafik 11: Auralı ve aurasız gruplarda beyin sapı ve referans beyin bölgesi Cho alan ortalamalarının grafiksel görünümü

Sonuç olarak migrenli olgularda, GS ile tetiklenmiş baş ağrısı sırasında beyin sapında Laktat, NAA ve kolin pikleri görülürken referans beyin bölgelerinde bu artış gözlenmedi. Sağlıklı kontrol olguları incelendiğinde ise beyin sapında Laktat, NAA piklerinde anlamlı değişiklik saptanmazken , Cho piklerinde istatistiksel anlamlı artış görüldü



Resim2. Migrenli bir olguda beyin sapından yapılan ölçümde normal NAA Cho ve kreatin piklerinin yanısıra belirgin laktat pikleri izlenmektedir. Laktat piki okla gösterilmiştir



Resim 3. Sol prefrontal kortiko-subkortikal alandan (referans beyin bölgesi) yapılan ölçümde NAA, Cho ve kreatinin normal pikleri izlenmektedir.

TARTIŞMA

Migren sık görülen, epizodik ataklarla karakterize, şiddetli baş ağrısı ile birlikte çeşitli nörolojik, otonomik ve gastrointestinal semptomların bir arada görülebildiği, ağır disabiliteye neden olabilen ve yaşamı olumsuz etkileyen hastalıklar arasında ön sıralarda yer alan kompleks bir hastalıktır. Primer baş ağrılarının en çok rastlanan ve bilinenlerinden olan, migrenin iki alt tipi olan auralı migren ve aurasız migrenin etyopatogenezi bu gün için tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle migren baş ağrısının tedavisi istenilen düzeyde yapılamamakta ve hastalarda düşük yaşam kalitesi ve ağır ekonomik yüke yol açmaktadır. Aslında bu tür primer baş ağrılarının oluşumunda metabolik, iskemik, nöronal ve vasküler bilinmeyenler çoktur ve bu geçici dönemlere ilişkin değişikliklerin ne zaman, nasıl başladığı hala araştırılmakta ve tartışılmaktadır.

Bugün yaygın olarak kabul edilen entegre nörovasküler teoriye göre, migrendeki vasküler değişikliklerin nedeni nöronal eksitabilite değişikliği sonucunda ortaya çıkan ve migrendeki temel patoloji olduğu düşünülen kortikal hipereksitabilitedir (38). Yapılan hayvan deneylerinde aspartat ve glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin KYD'a neden olduğunun gösterilmesinin yanı sıra (42) migrenli hastalarda da trombosit ve BOS'ta artmış glutamat düzeyleri saptanmıştır (164,165,166). FHM olgularında yapılan genetik incelemelerde glutamatın sinaptik aralığa salınmasındaki bozuklukların nöronal hipereksitabiliteye yol açarak KYD oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmüştür (11,39,164,165,166). Yine migrenli hastalarda magnetoensefalografi ve transkraniyal magnetik sitümulasyon gibi elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan çalışmalarda, oksipital kortekste, ataklar sırasında ve ataklar arasında nöronal hipereksitabilite olduğu gösterilmiş ve bu durumun KYD'nin başlamasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır (38,167,168). KYD'nin migren aurasının altında yatan temel mekanizma olduğu görüşü günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir. FHM gen mutasyonlarının uygulandığı hayvan modellerinde hücre dışında artmış olan potasyum ve glutamat düzeylerinin KYD'yi kolaylaştırdığı bildirilmiştir (170). KYD oluşumunu inhibe etmenin, hastaların migren aurasını önleyebileceği dolayısıyla da migren ağrısını engelleyebileceği fikrini doğurmuştur (43). Ayrıca günlük klinik pratikte migren profilaksisi amacıyla kullanılan amitriptilin, beta blokerler ve antiepileptik ilaçların uzun süreli olarak uygulanmasının KYD'u baskıladığı da bilinmektedir (43,169). Ancak migren baş ağrısının çoğunlukla

auranın bitimiyle başlıyor olması aura ile migren baş ağrısı arasındaki ilişkinin açık olmadığını göstermektedir (22). Ayrıca aurası olmayan migren olgularında da bilateral kortikal hipoperfüzyonun gösterilmesi klinik karşılığı olmayan sessiz bir KYD olduğunun bir işareti olarak kabul edilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda hem auralı hem de aurasız migren olgularında bilateral kortikal hipoperfüzyon gözlenirken, hipotalamus ve rostral beyin sapında ise kan akımında artış bulunmuştur (39,171). Diğer yandan bazı PET çalışmaları da benzer şekilde beyin sapında dorsal rafe nukleusunun migren ağrısı için bir jeneratör olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir (22). Kronik ağrı sağaltımı için periaquaduktal gri cevhere elektrot yerleştirilmesi ile migreni olmayanlarda migrene benzer baş ağrısı oluşması (18), migren atakları sırasında dorsal rostral beyin sapının bazı bölgelerinde artmış kan akımının saptanması (9,4,19), migren baş ağrısının primer nedeninin nosisepsiyonun santral kontrolü ile ilgili olan beyin sapı nukleuslarında epizodik bir disfonksiyon olduğu yönündeki düşünceleri (18,20,21) desteklemektedir. Öyle ki yapılan PET çalışmalarında MA olgularında nukleus ruber ve substansiya nigra (172), MO olgularında ise dorsal rafe nukleus ve lokus seruleusta (18,20) lokal kan akımı artışı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise MA ve MO olgularında görsel stimülasyon ile uyarılmış migren atakları sırasında BOLD fMRI kullanılarak yapılan incelemelerde substansiya nigra ve red nukleus lokal kan akımının en çok artış gösterdiği yerler olarak bildirilmiştir (9,18,172). Bu veriler ışığında migren atakları sırasında beyin sapındaki lokal kan akımı artışının trigeminal yolların hipereksitabilitesine katkı sağladığı ya da migren baş ağrısını tetikleyen 'beyin sapı jeneratörü' olarak adlandırılacak defektif bir aktiviteye neden olduğu yorumu yapılmıştır (18).

Bazı araştırmacılara göre beyin sapı jeneratörünün aktivasyonu ile (22), bazı araştırmacılara göre ise KYD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu periferik sinir sonlanmalarından salıverilen bazı vazoaaktif peptitler (CGRP, substans P, nörokinin A) ile santral nosiseptif bilgilerin ortodromik olarak, trigeminovasküler lifler ile TNC' ye taşınıp bir santral nosiseptif işaretleyicisi olan c-fos ekspresyonuna neden olarak steril nörojenik inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olurlar (42,44). Nörojenik enflamasyonun varlığı migrenlilerde proinflamatuvar ve enflamatuvar (lökotrienler gibi) sitokinlerin arttığının gösterildiği çok sayıda klinik çalışma ile de desteklenmiştir (139,140,141). Salınan bu nöropeptitler kan damarı duvarı ile etkileşime girerek vazodilatasyon ve plazmanın ekstrasvazasyonu gibi enflamasyona

özgü değişikliklere yol açar. Bu steril enflamatuar süreç, ağrı sinyallerini santral olarak ileten periferel trigeminal nosiseptif afferentleri de sensitize eder. Baş ağrısında ana rolü oynayan TNC aktive olur ve ağrı sinyallerini talamus aracılığı ile kortekse gönderir (22). Ayrıca TNC ile birlikte nukleus traktus solitarius gibi komşu otonomik nukleusların da aktive olması ağrıyla birlikte bulantıyı ortaya çıkarabilir.

KYD' nun aslında geçici senkronize nöronal eksitasyon olduğu düşünüldüğünde migren atağının altta yatan nedenin kortikal eksitabilite (KE) değişiklikleri (59) olabileceği düşüncesi birçok araştırmacının da ilgisini çekmiştir. Bu bağlamda migrenlilerde değişik nöronal eksitabilitenin kanıtları transkraniyel MEG, kortikal uyarılmış potansiyeller ve diğer birçok nörofizyolojik yöntemle gösterilmeye çalışılmıştır (59,63,64). Migrenli hastalarda belirlenmiş olan nöronal eksitabilite bozukluğuna, beyinde ve özellikle kortikal nöronlardaki azalmış mitokondrial enerji rezervlerinin neden olduğu ve bu mitokondrial disfonksiyon sonucu olarak ortaya çıkan artmış laktat seviyesinin de oluşan metabolik değişikliklerin bir sonucu olduğu öne sürülmektedir (16). Migrenlilerde BOS ve kanda laktik asit konsantrasyonlarının analizi ile ilgili yapılan çalışmalar serebral mitokondriyal enerji metabolizmasındaki bozukluğu biyokimyasal olarak desteklemektedir. Shinhoj ve ark. 1973 yılında ilk defa migren atağı sırasında BOS'ta artmış laktat düzeylerini göstermişlerdir (173). Montagna ve ark.(1994) egzersiz sonrası inceledikleri dört uzamış auralı migren olgusunun dördünde ve MS'li beş hastanın beşinde belirgin artmış kan laktat konsantrasyonları saptamışlardır (112). Uncini ve ark. aynı ailede 2 FHM'li ve 3 non-FHM'li olguda istirahat halinde normal olan laktat düzeylerinin efor sonrası artmış olduğunu göstermişlerdir. Ancak moleküler genetik analizde bu olguların hiçbirinde CACNA 1A ve ATP1A2 gen mutasyonları gösterilememiştir (98). BOS'ta ve serumda artmış laktat konsantrasyonları bu durumun defektif oksidatif metabolizmanın bir gösterisi olan mitokondriyal hastalıklar için non- spesifik bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (16).

MRS çalışmaları migrenlilerde beyin enerji metabolizmasındaki bozukluğu göstermekle birlikte migren ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki ilişkiyi de göstermeye katkı sağlamaktadır. Watanabe ve ark. altı migren hastasının beşinde (2 MA, 1 baziler migren, 1 MS ve 1 uzamış auralı MS) oksipital görsel kortekste artmış laktik asit düzeyleri bildirmişlerdir (114). Welch ve ark. 12 MO, 8 MA olsunda atak sırasında PCr'de belirgin düşme, Pi düzeyinde belirgin artma ve PCr/ Pi oranında

azalma olduğunu göstermişler, bu düşüşün olasılıkla MA olgulardaki serbest hücrel enerjinin azalmasının bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (115). Bu bilgiler ışığında MRS ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkan bu anormallikler migrenlilerde görülen KE' nin bir yansıması olabileceği gibi mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu bir durum da olabilir

Genel olarak paroksizmal ve geçici olan migren baş ağrısının oluşum mekanizması ile patofizyolojisi anlayabilmek, olgularda baş ağrısı dönemlerindeki değişikliklerin incelenmesi ve irdelenmesi ile mümkün görünmektedir. Oysa olguların ağırlı dönemlerini yakalayıp incelemek çoğu zaman birçok nedenden dolayı kolay olmamaktadır. Bu zorluklar nedeniyle migren patogenezi anlamak için hayvan modelleri oluşturulmuşsa da bu modellerin insanda migren baş ağrısı için ne kadar uygun ve / ya da yeterli oldukları tartışmalıdır (2). Bu yüzden, insanda doğala en yakın baş ağrısının oluşturulması ve bu model üzerinde araştırma ve incelemelerin yapılması büyük önem taşımaktadır.

İnsanda deneysel baş ağrısı oluşturmak üzere bu güne değin ekzojen olarak farklı bazı maddeler verilerek baş ağrısı oluşturulmaya çalışılmıştır. Örneğin nitrogliserin ve histamin, migren ve küme baş ağrısını başlatabilmekte ve tanısal test olarak kullanılabilir (6). Ancak dışarıdan bir madde uygulayarak baş ağrısı oluşturulması, sadece primer baş ağrısı olan olgularda değil sağlıklı kişilerde de baş ağrısı oluşturabilmesi ve etyopatogenezi karıştıracak birçok mediatörün salınması ya da gerçek migren baş ağrısı mekanizmasından çok daha farklı bir etki ile baş ağrısı oluşması gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir (3,6). Ayrıca dışarıdan madde verilerek yapılan insan baş ağrısı deneysel modellerinde oluşan yan etkiler ciddi boyutlarda olabilmekte (ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafaksi, ciddi hipotansiyon, serebral kan akımında azalma ve senkop, taşikardi, flashing, glokom krizi ve methemoglobinemi..vb) bu da hem tıbbi hem de etik açıdan pek uygun görülmemektedir (3).

Bir başka deneysel baş ağrısı modeli de görsel stimülasyon uygulayarak baş ağrısının tetiklenmesidir. Çalışmalar, migrenlilerde fosfenlerin kontrollerden daha düşük eşiklerde oluştuğunu bir başka anlatım ile hipereksitabil kortikal nöronlara sahip migrenlilerde oksipital kortikal nöronların en kolay uyarılabilen kortikal nöronlar oldukları ve görsel uyarı ile baş ağrılarını tetiklemenin daha kolay olduğunu

göstermiştir (8). Cao ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada da migren başağrısı hastalarında başağrısı oluşturulabilmesine karşın kontrol olgularında başağrısı oluşturulamamıştır (9). Bu verilere dayanarak insanda bazı maddeler verilerek başağrısı oluşturulmaya çalışılmasının yanısıra çok az sayıdaki literatürde görsel stimülasyon uygulayarak deneysel başağrısı modeli oluşturulmuştur (9,174). Çalışmamızda kullandığımız görsel stimülasyonla başağrısı oluşturma yöntemi, anlaşılacağı üzere, doğala en yakın primer başağrısı oluşturma yöntemi olarak görünmektedir. Çünkü dışarıdan bir madde verilerek vücut kimyasına, herhangi bir müdahalede bulunulmamaktadır. Ayrıca yan etki oluşmaması, bilgisayar stimülasyonu kullanılarak hemen en basit laboratuvar koşullarında her zaman uygulanabilir ve düşük mali yüke sahip olması nedeni ile de diğer deneysel başağrısı insan modellerine göre üstün görünmektedir.

Bizim çalışmamızda; a.) migrenlilerde oluşturulan deneysel başağrısında, migren patogenezinde varsayılan ve bazı kanıtlarla desteklenen nörojenik enflamasyon ve vazodilatasyonun yansımaları olan farmakolojik ajanların, migren başağrısı atağı öncesi ve sonrasında eksternal juguler venöz kandaki düzeylerini ölçmek, değişiklik gösterip göstermediğini belirlemek, değişiklikler varsa bu değişikliklerin nedenini anlamlandırmak ve yorumlamak, migren patogenezi açısından değerlendirmesini yapmak, b.) bunun yanı sıra deneysel başağrısı oluştuğunda migren oluşturucusu olarak düşünülen ve bazı çalışmalarla kanıt sağlanan beyin sapı bölgesinde MR spektroskopik inceleme yaparak gerçekten başağrısı atağı sırasında metabolizma ve enerji değişikliği olup olmadığını saptamak, değişiklik varsa bu değişiklikleri migren patofizyolojisi açısından anlamlandırmak ve yorumlamak; c.) bir başka açıdan da incelenen kimyasallarla MR spektroskopik değişikliklerin bağlantısal bir anlamı olup olmadığını değerlendirmek ve elde edilen verilerin ışığında ileride yapılacak çalışmalara yönelik migren tanısına laboratuvar destekler ve patogenetik yaklaşımlarla yeni terapötik açılımlara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda görsel stimülasyon ile beyinde nöronal değişime neden olarak hücresel düzeyde kimyasal değişikliklerin ve bu kimyasal değişikliklerin yansıması olan elektriksel değişikliklerin oluşmasını sağladık. Böylece oluşan nöronal eksitabilite ile trigeminal sistem aktive oldu ve sonunda başağrısı oluştu. Serebral

kortikal ve beyin sapı nöronlarının aktivasyonu ve özellikle de trigeminal sistemin aktivasyonu ile kranial venöz kana yansıyan kimyasal değişiklikler olup olmadığını araştırdık. Ayrıca olası migren jeneratörü olduğu düşünülen beyin sapı rafe nöronlarındaki değişikliklerin kranial venöz dolaşıma yansıyan kimyasal değişiklikleri ile birlikte MR spektroskopideki metabolit değişikliklerine olan etkilerini araştırdık.

Akut migren atakları sırasında CGRP'nin juguler venöz kandaki plazma düzeylerinin arttığını gösteren çok sayıda literatür yayınlanmıştır. Goadsby ve ark. 10 MA ve 12 MO hastasında spontan akut migren atağı sırasında eksternal juguler ve kubital venlerden alınan venöz kan örneklerinde kontrol grubuna göre serum CGRP düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır (176). Goadsby ve Edwinsson'un (177) yaptıkları bir başka çalışmada migren başağrılı olgularda atak sırasında eksternal juguler venöz kanda serum CGRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuş ve bu hastalara sumatriptan verildiğinde başağrısının hafiflediği görülmekle birlikte 2 saat sonra yine eksternal juguler venöz kan örneklerinde serum CGRP düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Gallai ve ark.'ları 30 MA ve 45 MO hastasında akut migren atağı sırasında kubital venöz kanda serum CGRP düzeylerini araştırmış ve 30 kontrol olgusu ile karşılaştırmışlardır (178). Venöz kan örnekleri spontan migren atağı başladıktan 2-4 saat sonra hastane ortamında alınmıştır. Atak sırasında migrenlilerde kubital venöz kanda serum CGRP düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Sarchielli ve ark. ise 5 MO hastasından oluşan daha küçük bir örneklem grubunda spontan akut migren atağı sırasında internal juguler venöz kanda serum CGRP düzeyinin arttığını göstermişlerdir (179).

Akut migren atağı sırasında juguler ve kubital venöz kanda serum CGRP düzeyinin artışını bildiren çok sayıda literatüre karşın bizim çalışmamızda başağrılı görsel stimülasyonla tetiklenen MA ve MO olgularında başağrısı atağı sırasında internal juguler venöz kanda CGRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış görülmemiştir. MA ve MO olgularında başağrısı öncesi ve baş ağrısı atağı sırasında internal juguler venöz kan örneklerinde serum CGRP düzeyleri karşılaştırıldığında atak sırasında CGRP artışı görülmemiştir. MA ve MO olgularının görsel stimülasyonla başağrılıları tetiklenmeden önce alınan juguler venöz kan örnekleri kontrol olguları ile karşılaştırıldığında serum CGRP düzeylerinde yine fark görülmemiştir.

Friberg ve ark. (1994) auralı migren hastalarında akut migren atağı sırasında internal juguler venöz kan örneklerinde serum CGRP düzeylerinde artış saptamamışlardır (180). Yakın zamanda Tvedskov ve ark.nın (2005) yaptıkları bir çalışmada 21 MO hastasında atak sırasında eksternal juguler ve kubital venöz kan örneklerinde serum CGRP düzeylerinde artış görülmemiştir. Yine aynı hasta grubundan migren atağı dışında alınan venöz kan örnekleri ile atak sırasında alınan venöz kan örnekleri karşılaştırıldığında serum CGRP düzeylerinde yine anlamlı fark bulunmamıştır (175).

Akut migren atağı sırasında jugüler venöz kanda serum CGRP düzeylerinin değişkenlik gösteriyor olması CGRP artmasını ya da artmamasını etkileyebilecek olan olası değişkenlerin irdelenmesini gerektirmektedir. Migren atağı sırasında juguler venöz kanda CGRP artışının kesin olmadığını düşündüren bu bulguların açıklığa kavuşturulması için daha önce yapılmış ve serum CGRP düzeylerin artmış olarak bulunduğu benzer çalışmaların hasta gruplarının özellikleri ve yöntemleri ile CGRP artışının olmadığı çalışmaların hasta gruplarının özellikleri ve yöntemlerinin karşılaştırılmasının farklılıkların nedenlerini ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Tvedskov ve arkadaşları (2005) bizim çalışmamızın verileri ile benzer bulgular saptadıkları çalışmalarında MO ve MA olguları arasında olabilecek olası farklar nedeniyle yalnızca MO' li olguların çalışmaya dahil etmekle birlikte kişisel farkları dışlamak amacıyla kontrol grubu olarak MO olgularının başağrısı atağı dışındaki kan örneklerini seçmişlerdir. Bizim çalışmamızın kurgusunda sağlıklı kontrol grubu olmasına karşın, hem MA' li hem de MO' li olgularda başağrısı atağı öncesi ve başağrısı atağı sırasında venöz kan örnekleri elde edildiği için çalışmamız çift kontrollü olup kontrollere göre de, deney öncesine göre de CGRP düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış görülmemiştir. Ancak MA ve MO olgularının tek tek değerlendirilmesi yapıldığında, 11 MA olgusunun 6'sında ve 12 MO olgusunun 6'sında bir başka deyişle migrenli olguların yarısında başağrısı atağı sırasında internal juguler venöz kandaki serum CGRP düzeylerinin başağrısız dönemdeki serum CGRP düzeylerinden ortalama 2-3 kat fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bir başka deyişle migrenlilerin neredeyse yarısında başağrısı atağı sırasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan CGRP artışı görülmüştür.

Daha önce de belirtildiği gibi birçok çalışmada CGRP düzeylerinin kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında da kadın olgularda CGRP düzeylerinin daha yüksek olabileceğini bildiren bazı bulgular

vardır (175,181). CGRP düzeylerinin migren başağrısı atakları dışında migren hastalarında ataklar arasında, gebelikte, arteriyel hipertansiyonda, kontraseptif kullananlarda ve egzersiz sırasında da yükselebileceği bildirilmiştir (175,176,181). Akut migren atağı sırasında venöz kanda CGRP artışı olduğunu bildiren çalışmalara bu bilgilerle yaklaşıldığında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması yapılmasına rağmen hastaların kontraseptif kullanımları değerlendirmeye katılmamıştır (176). Yine önceki çalışmalarda olgular tedavi için hastaneye gelen hastalardan seçilmişti (176,178,175) ve bir anlamda hastalar fiziksel aktivite ve stres içinde bulunuyorlardı. Diğer yandan daha önceki çalışmalarda çalışmaya alınmış ve akut atak sırasında hastaneye gelen hastaların opiyad kullanımı her zaman göz önünde bulundurulmamıştır. Dorsal ganglion köklerinde rat hücre kültürlerinde opiyadların CGRP'yi artırıyor olması (182) insanda da dolaşımda CGRP'yi artırıyor olabilir. Olasılıkla CGRP'nin yüksek bulunduğu çalışmalarda opiyad kullanımının da etkisi olmuştur. Bizim çalışmamızda, kontraseptif kullanımı, opiyad kullanımı sorgulanmış, ayrıca olguların belirgin fiziksel ve ruhsal stres altında olmadığı düşünülen bir dönemde kan örnekleri alınmıştır. Daha önceki çalışmalarda spontan migren atağı sırasında fiziksel ve ruhsal stres altında hastaneye başvuran olgulardan alınan kan örneklerine karşın, bizim çalışmamızda daha önceden planlanan bir zamanda olguların başağrısız, ilaç kullanmadıkları ve dinlenmiş olduklarından emin olarak, sessiz sakin ve loş bir ortamda kan örnekleri alınmış ve görsel stimülasyon ile başağrısı stimüle edilmiştir. Böylece serum CGRP düzeylerinin söz konusu etmenlerden etkilenmesi en aza indirgenmeye çalışılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde akut migren atağı sırasında CGRP düzeylerinde artış olmadığını gösteren Tvedskov ve arkadaşları da opiyad kullanımı, kontraseptif kullanımı, fiziksel ve ruhsal stres açısından hastaları sorgulamışlar ve kan örneklerini olguların kendi evlerinde istirahat halindeyken ve streslerinin en az olduğu dönemde almaya çalışmışlardır (175).

Bizim çalışmamızda migren atağı sırasında venöz kanda serum CGRP düzeyi anlamlı ölçüde artmamıştır. Bu bulgunun CGRP'nin migren patogenezinde rolü olmadığı gibi bir anlamı olamayacağını pek çok bilimsel kanıt nedeniyle söyleyebiliriz. Çünkü CGRP trigeminal perivasküler sinir liflerinde çok miktarda bulunmaktadır (183). CGRP infüzyonunun migren ya da migren benzeri başağrısına neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (175,184). Migren başağrısı sırasında CGRP antagonisti olan BIBN4096 BS uygulanması ile başağrısının tedavisi edilebildiği gösterilmiştir (175,185).

Bu bilgilere karşın, bizim çalışmamızda serum CGRP düzeylerini etkileyebilecek etmenlerin dışlanması sonrasında, akut migren atağı sırasında internal juguler vende CGRP düzeylerinin artmaması şöyle açıklanabilir; Migren nosisepsiyonunun mekanizmalarında dural kan damarı duvarlarında ve beyinde ortaya çıkan transmitter değişiklikleri rol oynar. Akut atak sırasında kan beyin bariyeri ortaya çıkan intraserebral CGRP'nin venöz kana geçişini önüyor olabilir. Böylece dural yapılardan yeterli miktarda CGRP internal juguler venöz kana geçemediği için serum CGRP düzeyleri yüksek ölçülemiyor olabilir. Ayrıca venöz kanda serum CGRP düzeylerinin başağrısı başlangıç süreleri ile ilişkili olabileceği göz önüne alındığında, başağrısı atağının farklı zamanlarında alınacak venöz kan örneklerinde serum CGRP düzeylerinin test edilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak başağrısı atağı sırasında juguler venöz kanda serum CGRP düzeyinin artmadığı görülmüştür. Bu nedenle CGRP'nin migren tanısı için bir biyolojik belirteç olarak kullanılması ya da araştırmalarda insan ve hayvan deneysel migren modeli olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda akut migren atağı sırasında juguler venöz kanda incelediğimiz substance P, migren patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen ve rolü henüz tam olarak belirlenememiş bir başka maddedir (136). Trigeminal ganglion nöronlarında CGRP ile birlikte %18 oranında komşu lokalizasyonda (kolokalizasyon) bulunurlar (186,136). Nosiseptif etkilerini Nörokinin1 (NK1) reseptörlerine bağlı G proteinlerine bağlanarak gösterirler (187). Substans P nin migren ataklarında kranial venöz dolaşımında artmadığı gösterildiği gibi akut atak sırasında uygulanan NK1 antagonistlerinin de etkili olmadığı görülmüştür. (18,188,136). Substans P nin migren ataklarında kranial venöz dolaşımı arttırmadığı gösterilirken, insanlarda migren atakları sırasında plazma ekstravazasyonunun ortaya çıkıp çıkmadığı da henüz net olarak aydınlatılamamıştır (18,188).

Nörokinin A da substans P'ye benzer şekilde henüz migren patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış, trigeminal C liflerinde bulunan, vazodilatasyon, mast hücre degranülasyonu ve plazma ekstravazasyonu gibi etkileri ile nörojenik enflamasyonda rol aldığı düşünülen bir nöropeptittir (189,190) ve bizim çalışmamızda akut migren atağı sırasında internal juguler venöz kandaki düzeyleri incelenmiştir. Goadsby ve ark. (1990) migren başağrısı atakları sırasında ağrının olduğu taraftan eksternal juguler ven ve kubital venden aldıkları kan örneklerinde serum VIP,CGRP,

substans P ve nörokinin A düzeylerini incelemişler, her bir peptidin her iki vendeki düzeyini kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Eksternal juguler vende CGRP düzeylerinde artış olurken kubital vende bu artış görülmemiştir. VIP, substans P ve nörokinin A düzeylerinde ise her iki vende de değişiklik bulunmamıştır. Sarchielli ve ark. (2000) spontan migren atağı olan yedi olguda yaptıkları bir çalışmada juguler venöz kanda nörokinin A düzeyinin CGRP ile birlikte atağın birinci saatinde en yüksek düzeyde olduğu ve daha sonraki saatler de progresif olarak azaldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda. MA ve MO olgularında başağrısı öncesi ve baş ağrısı atağı sırasında internal juguler venöz kan örneklerinde serum nörokinin A ve substans P düzeyleri karşılaştırıldığında atak sırasında serum nörokinin A ve substans P artışı görülmemiştir. Migrenli olgulardan başağrısı sırasında alınan venöz kan örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine benzer olarak serum nörokinin A ve substans P düzeylerinde farklılık görülmemiştir. MA ve MO olgularının görsel stimülasyonla başağrıları tetiklenmeden önce alınan juguler venöz kan örnekleri kontrol olguları ile karşılaştırıldığında serum nörokinin A ve substans P düzeylerinde yine fark görülmemiştir. Sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Trigeminal aktivasyon ile duysal sinir liflerinden salındığı bilinen substans P ve nörokinin A'nın bizim çalışmamızda artmış olarak bulunmaması serumda ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşamamasından kaynaklanıyor olabilir. Subtans P ve nörokinin A düzeylerinin akut migren atağı sırasında juguler venöz kanda her zaman artmış olarak bulunamaması bu iki maddenin CGRP için de geçerli olduğu gibi migrende bir biyolojik belirteç olarak kullanılamamasına ve insan ve hayvan deneysel migren modellerinde yeterli bir ölçüt olamayacağına işaret ediyor gibi görünmektedir. Ayrıca; nörokinin A ve substans P'nin akut migren atağı sırasında artışının gösterilmesi, meningeal ekstrasvazasyona ve nörojenik enflamasyona olan katkısının tam olarak aydınlatılabilmesi, mekanizmaya yönelik sağaltım stratejilerinin geliştirilmesi için başka çalışmalara gereksinim vardır.

Oldukça uzun bir süredir bilinen migren ve endojen serotonin metabolizması arasındaki ilişki, migren patogenezinde önemli bir yeri olan dorsal rafe çekirdeklerindeki 5HT projeksiyonları, migren atakları sırasında trigeminal sinir aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan kompleks biyokimyasal etkileşimlerdeki rolü ile meninkslerdeki nörojenik enflamasyona olan katkısı nedeniyle çalışmamızda

migrenlilerde başağrılı ve başağrısız dönemlerde internal juguler venöz kanda plazma serotonin düzeylerini de inceledik. MA, MO ve kontrol grubu olgularında başağrısı öncesinde ve görsel stimülasyonla tetiklenmiş başağrısı sırasında alınan juguler venöz kan örneklerinde plazma serotonin düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. Başağrısı öncesinde migrenlilerle kontrol grubu arasında bazal serotonin düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Yapılan çalışmalarda migren hastalarının trombositlerindeki düşük 5HT düzeylerinin migrenlilerde hiposerotonerjik statusun bir göstergisi olabileceği öne sürülmüştür (191). Bu görüşe destek olarak Ferrari ve ark.(191) MO olgularda başağrısı atakları dışında plazma serotonin düzeylerini düşük bulurken Evers ve ark.'ları (1999) ile Juhasz 2003 ve ark.'ları da migrenlilerde başağrısı atakları dışında trombosit serotonin düzeylerinin normalden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (75,192). Buna karşın Somerville ve ark. yaptıkları bir çalışmada migren atağı sırasında inceledikleri 6 kadın hastanın beşinde trombosit serotonin düzeyinde azalma görmüşlerdir. Ayrıca bu beş hastanın dördünde plazma serotonin düzeylerinin de düşük olduğu saptanmıştır. Aynı hasta grubunda hiposerotonerjik status görüşüne ters olarak baş ağrısı atağı dışında plazma serbest serotonin düzeyleri ile trombosit serotonin düzeyleri arasında fark olmadığını göstermişlerdir (76). Izzati – Zade ve ark. yaptığı daha yeni ve daha çok sayıda hastanın alındığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77). Migrenli olgularda başağrısı atakları dışında ve başağrısı atakları sırasında plazma serotonin düzeyleri ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada da platelet serotonin düzeylerine benzer şekilde değişken sonuçlar elde edilmiştir (191,193,194,195). Bir çok çalışmada başağrısı atakları arasında plazma serotonin düzeylerinin kontrol gruplarına göre farklılık göstermediği bildirilirken, karşıt olarak Takeshima ve arkadaşları(1987) ataklar dışında migrenlilerin plazma serotonin düzeylerinin kontrol gruplarına göre artmış olduğunu, Ferrari ve ark. (1989) ise ataklar arasında migrenlilerde kontrol olgularına göre hiposerotonerjik bir durum olduğunu bildirmişlerdir (191). Migren atakları sırasında plazma serotonin düzeyleri incelendiğinde ise artma ya da azalma gözlenmemiştir (66,191). Bizim çalışmamızda da migrenlilerde plazmada hiposerotonerjik durum olmadığı saptanırken, görsel stimülasyonla tetiklenmiş başağrısı atağı sırasında da plazma serotonin düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Trigeminal aktivasyon sonrası duysal trigeminal sinir liflerinden ortaya çıkan CGRP, substans P ve nörokinin A, meningeal vazodilatasyon ve meningeal ekstavazasyon etkisiyle prostaglandinler, prostasiklinler ve lökotrienler gibi enflamatuar mediatörlerin salınımına yol açan bir dizi olaya neden olurlar ki; bu da meningeal steril nörojenik enflamasyon oluşturur (183). Biz çalışmamızda migren patofizyolojisinde trigeminal aktivasyondan meningeal steril nörojenik enflamasyon ile sonlanan süreçte, nörojenik enflamasyonun bir belirteci olarak akut migren atağı sırasında internal venöz kanda serum LTB4 düzeylerini de inceledik.

Lökotrien B4 araşidonik asidin siklooksijenaz ile yıkımından üretilen ve enflamasyonda rol oynayan kemoatraktan bir maddedir. LTB4 lokal vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliği indükleyerek lökositlerin bölgesel birikimini kolaylaştırır. Lökositler de lokal patolojik değişiklikleri şiddetlendiren ve ağrıya neden olan diğer maddelerin salınımına yol açar. Çok sayıda olmasa da bazı çalışmalarda lökotrienlerin migren patogenezinde rol oynadığı ve akut migren atakları sırasında artış gösterdiği belirtilmiştir (142,143,196). La Mancusar ve ark.'nın (1991) yaptıkları bir çalışmada farklı tiplerde başağrısı olan olgu örneklerinde in vitro platelet agregasyon testleri yapılmıştır. Migrenli olgularda baş ağrısı atağı sırasında trombosit yanıtılılığında belirgin artış gösterilirken bu durum aynı çalışmaya alınan küme baş ağrılı hastalarda gerek ataklar arasında, gerekse de ataklar sırasında gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada migrenli olgularda baş ağrısı atakları sırasında serumda LTB4 ve LTC4 düzeylerinde artış saptanırken küme baş ağrılı olgularda ne atak sırasında ne de atak sonrasında LTB4 ve LTC4' e rastlanmıştır. Ayrıca migren baş ağrılı olgularda ataklardan sonra serumda LTB4 ve LTC4'ün kaybolduğu görülmüştür (144). Bir başka çalışmada Gazzaniga ve ark. (1987) da migren olgularında başağrısı atakları sırasında lökotrien düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (143).

Bizim çalışmamızda, GS ile tetiklenen başağrısı sırasında alınan juguler venöz kan örnekleri GS öncesinde alınan juguler venöz kan örnekleri ile karşılaştırıldığında, migrenli olgularda, başağrısı döneminde, plazma LTB4 konsantrasyonlarının istatistiksel anlamlı farklılık oluşturacak şekilde arttığı görüldü. Benzer karşılaştırma sağlıklı kontrol olguları için yapıldığında serum LTB4 konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı artış görülmedi. MA'li ve MO'li olguların görsel stimülasyonla başağrıları tetiklenmeden önce alınan juguler venöz kan örnekleri kontrol olguları ile

karşılaştırıldığında LTB4 konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmadı. Görsel stimülasyon ile uyarılmış akut migren atağı sırasında migrenlilerde juguler venöz kandaki serum LTB4 konsantrasyonlarının GS öncesine göre anlamlı artış göstermesi ve bu değişikliğin kontrol grubunda ortaya çıkmamış olması, literatür ile uyumlu olarak, LTB4'ün migrenlilerde akut başağrısı atağı sırasında ortaya çıkan trigeminal stimülasyon ve nörojenik enflamasyonun bir belirteci olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda sıçan duramaterine uygulanan kimyasal uyarılar ya da enflamatuar ajanlar trigeminovasküler afferentleri aktive eder ve onları mekanik stimuluslara duyarlı hale getirir (153). İlginç olarak KYD bu sensitize edici maddelerin bir çoğunun ekstraselüler konsantrasyonlarını artırır (18,153). Migrenlilerde ataklar sırasında LTB4 düzeylerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması trigeminovasküler afferentlerin aktivasyonu ile nosisepsiyonun artışına ve steril nörojenik enflamasyona neden olabileceğini düşündürür. Akut migren atağı sırasında araşidonik asidin trombositler tarafından tüketimi artmaktadır (142). Bu artmış tüketim araşidonik asidi siklooksijenaz yolağı ile prostanoidlere (prostaglandinler, tromboksan, vd.) dönüştürürken, lipooksijenaz yolu ile de lökotrienlere dönüştürmektedir (142). Böylece diğer prostanoitlerle birlikte artan lökotrienler nöronal eksitabilite artışı ile birlikte antidromik olarak nosiseptörleri aktive ve sensitize ederek steril nörojenik enflamasyona, ortodromik trigeminal aktivasyonla da başağrısına neden olmaktadır (142). Yapılan çalışmalarda akut migren atağı sırasında CGRP artışının da beyaz kan hücrelerinde (T hücrelerindeki selektif reseptörlere etki ile) kan hücrelerini, plateletleri ve endoteli etkileyerek enflamatuar stokinleri ve diğer aljezik substratların salınımını artırarak nörojenik enflamasyona ve ağrıya neden olduğu gösterilmiştir (5,141). CGRP'nin antagonistleri ile bloke edilmesi enflamatuar stokinlerin salınımını da azaltır (141). CGRP ile enflamatuar stokinler arasındaki bu ilişki akut migren atağının tedavisi için CGRP'nin antagonize edilmesinin yanı sıra enflamatuar bir sitokin olan LTB4'ün akut atak sırasında tek başına ya da CGRP ile birlikte antagonize edilip edilemeyeceği konusunda yeni sağaltım stratejilerinin geliştirilmesi açısından düşündürücüdür. Ancak bu konuda yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

İlginç olarak bizim çalışmamızda, migrenlilerde, akut başağrısı dönemi dışında LTB4 düzeylerinin plazma konsantrasyon ortalamaları, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da belirgin düşük bulunmuştur. LeMancusar ve ark.' larının (1991) yaptığı çalışmada klasik migren olgularında atak

sırasında LTC4 ve LTB4 artışı görülürken atak sonrası ve ataklar arası dönemde LTB4 ve onun transisomeri olan 6-trans LTB4'ün azaldığı ya da plazmadan tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma migren atakları sırasında trombosit aşırı yanıtılığında artma gösterilirken ataklar arasında azalmış trombosit aktivitesi gösterilmiştir. Normal trombositlerde LTC4 ve delta 6- trans LTB4 inkübasyonunu takiben trombositlerin epinefrine olan yanıtlarında inhibisyon görülmüştür (144). Bu bilgilerden anlaşılıyor ki akut migren atağı sırasında artmış kan lökotrienleri artmış trombosit yanıtılığı ile birliktedir. Ataklar arasında azalmış kan lökotrienleri trombosit aktivasyonunda azalmayla birlikte görülmektedir. Bizim çalışmamızda her ne değin trombosit aktivitesi incelenmemiş olsa da migrenlilerde ataklar arasında LTB4' ün düşük konsantrasyonlarda olması, çok az sayıda yapılmış ve bu konuda benzer sonuçları elde etmiş olan çalışmaları destekler niteliktedir. Bunlardan bir diğeri de Mohammadian ve ark.'nın (2001) bildirdiği, migrenlilerde, başağrısı atakları arasında, nazal lavaj ya da tükürük salgılarında LTB4, prostoglandin E2 (PGE2) ve tromboksanB2 (TXB2) konsantrasyonlarının incelendiği çalışmadır. Bu çalışmaya göre migrenlilerde nazal lavaj ya da tükürükte incelenen LTB4 konsantrasyonları sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanırken, PGE2 ve TXB2 konsantrasyonlarında farklılık görülmedi.

. Başağrısı atakları arasında LTB4 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre azalmış olarak bulunması başağrısız dönemde trigeminovasküler afferentlerin ve nosiseptörlerin işlevlerinin normal olduğunu ve nörojenik enflamatuvar sürecin yalnızca atak dönemine özgü bir olay olduğunu düşündürebilir. Migrenlilerde uyarılmış potansiyellerle gösterilmiş olan habitüasyon defisitinin ataklardan 3-4 gün önce düzelmeye başladığı, migren atakları sırasında normale döndüğü bildirilmiştir (75,62,197). Benzer yaklaşımla, migrenlilerde başağrısı atakları dışında düşük olan LTB4 konsantrasyonları ataklardan saatler ya da günler önce artmaya başlıyor olabilir mi? Bizim çalışmamız ve bugün için var olan literatür bilgileri bu sorunun yanıtını verememektedir. Bu sorunun yanıtı LTB4' ün migren atakları arasında da trigeminovasküler afferentler ile nosiseptörlerin aktivasyonunun bir belirteci olup olamayacağı, başağrısı atakları arasındaki LTB4 düzeylerindeki artışın başağrısının öncü habercisi olup olamayacağı ve migrenlilerde işlevsel progresyonun gelişip gelişmeyeceği hakkında bizi aydınlatabilir.

Bu çalışmada görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren başağrılı olgularda, atak sırasında, olası migren jeneratörü olduğu düşünülen beyin sapı rafe nöronlarındaki değişikliklerin kranial venöz dolaşıma kimyasal yansıması ile aynı zamanda MR spektroskopideki metabolit değişimlerine olan etkilerini de araştırdık. Proton MRS kullanarak görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren atağı sırasında, deney ve kontrol gruplarında, beyin sapında (mezensefalon ve pons) Laktat, NAA ve Cho gibi metabolitlerin değişimlerini belirleyerek her grubu kendi içinde ve birbirlerinin referans alanları ile karşılaştırdık.

Görsel stimülasyon uygulandıktan hemen sonra, başağrısı atağı sırasında yapılan MRS incelemesinde, migrenlilerde (MA'li ve MO'li), olguların beyinsapı laktat alan ortalamaları referans beyin bölgeleri laktat alan ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Benzer karşılaştırma sağlıklı kontrol olgularının beyin sapı ile referans beyin bölgeleri arasında yapıldığında istatistiksel anlamlılık oluşturacak farklılık saptanmamıştır. Migrenli olgular aura özelliklerine göre ayrı ayrı incelendiğinde MA'li olgularda beyin sapı laktat alanlarının referans beyin bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde arttığı saptanmıştır. Benzer karşılaştırma MO'li olgularda yapıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, beyin sapı laktat alanlarının referans beyin bölgelerine göre arttığı görülmüştür. Ayrıca laktat değerlerinin beyin sapı ile referans beyin bölgesindeki ilişkisi, yükseklik olarak değerlendirildiğinde migrenli olgularda beyin sapındaki laktat yüksekliği referans beyin bölgesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken benzer ilişki sağlıklı kontrol olgularında gösterilememiştir.

Çalışmamızda migren olgularında kontrol olgularından farklı olarak, görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren başağrısı sırasında (referans beyin bölgeleri ile karşılaştırıldığında) beyin sapında laktat alanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermesi literatür ile uyumlu olarak migrenlilerde beyin enerji metabolizmasındaki bozukluğa işaret etmekle birlikte, migren ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesine önemli katkılar sağlayabilir. Migrenlilerde nöronlardaki enerji rezervlerinin az olmasına bağlı olarak mitokondriyal enerji sunumunun azalmasına karşın enerji tüketiminin artması sonucu bir imbalans olduğu ve stimüle edilmiş nöronlarda laktat konsantrasyonlarının arttığı korteksin değişik alanlarında gösterilmiştir (16). Buna karşın migrenlilerde oksidatif metabolizma yetmezliğinin tüm SSS' den çok beyin sapı ya da trigeminal sinir nükleuslarında daha belirgin olduğunu

gösteren çalışmalar da vardır (9,16). Biz çalışmamızda multi voksel kullanarak çok sayıda kortikal alanda laktat konsantrasyonu ölçmediyse de migrenli olgularda beyin sapında referans beyin bölgesine göre laktat alanlarının artışı gösterdik. Aynı durum kontrol olgularında gözlenmedi. Bu veriler migrenlilerde görsel stimülasyon ile ortaya çıkan baş ağrısı atakları sırasında beyin sapı ve trigeminal sinir nükleuslarında oksidatif metabolizma eksikliği olduğunu düşündürmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi spontan migren atakları sırasında dorsal rafe nükleusunda, lokus seruleusta, substansiya nigra ve red nükleusta lokal kan akımı artışı olduğu gösterilmiştir (18,22). Bizim çalışmamızda görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren atağı sırasında beyin sapında ortaya çıkan laktat artışı, ayrıca bu beyin sapı nükleuslarındaki artmış lokal kan akımının MR spektroskopik karşılığı olabilir. Bu da migren atakları sırasında eksite olan beyin sapı nöronlarında bozulmuş oksidatif metabolizma sonucu azalmış olan enerji sunumuna karşın, artmış enerji gereksinimi karşılayabilmek için lokal kan akımının arttığı ve hücresel düzeyde enerji açığını kompanse edebilmek için anaerobik glikolizise başvurmak zorunda kaldığı ve sonuçta laktatın üretilendiği bir çeşit beyin sapı disfonksiyonuna işaret edebilir. Ayrıca bu beyin sapı nükleuslarının özellikle nosisepsiyonun santral kontrolü ile ilgili rolü olduğu (18,22) düşünüldüğünde bu nükleusların disfonksiyonu santral trigeminal hipereksitabiliteye de neden oluyor olabilir. Özet olarak görsel stimülasyon ile tetiklenmiş migren atakları sırasında beyin sapında bozuk olan oksidatif metabolizma sonucu ortaya çıkan enerji imbalansını kompanse edebilmek için anaerobik glikolizasyon ile üretilen ve lokal kan akımı artışının MR spektroskopik karşılığı olabileceğini düşündüğümüz laktat artışı; migren baş ağrısını tetikleyen defektif bir aktivite olarak tanımlanan 'beyin sapı jeneratörü' hipotezini desteklemekle birlikte trigeminal santral yolların santral hipereksitabilitesine katkı sağlayan bir aktiviteyi de temsil eden bir nörogörüntüleme belirteci olabilir.

Çalışmamızda görsel stimülasyon ile tetiklediğimiz migren atağı sırasında beyin sapında yaptığımız MR spektroskopik incelemede laktatın yanı sıra NAA ve Cho düzeylerini de inceledik. Migrenlilerde (MA'li ve MO'li), olguların beyinsapı NAA ve Cho alan ortalamaları referans beyin bölgeleri NAA ve Cho alan ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Benzer karşılaştırma sağlıklı kontrol olgularının beyin sapı ile referans beyin bölgeleri arasında

yapıldığında NAA için istatistiksel anlamlılık oluşturacak farklılık saptanmazken sağlıklı kontrol grubunda beyin sapında Cho alan ortalamaları, referans beyin bölgesine göre yüksek bulunmuştur. Migrenli olgular aura özelliklerine göre ayrı ayrı incelendiğinde MA' li olgularda beyin sapı NAA ve Cho alanlarının referans beyin bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır. Benzer karşılaştırma MO'li olgularda yapıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, beyin sapı NAA ve Cho alanlarının referans beyin bölgelerine göre arttığı görülmüştür. N-asetil aspartat erişkin insan beyninin proton MRS spektrumlarında en belirgin rezonanstır. Çoğunluğunu NAA oluşturmakla birlikte, N-asetil-aspartil-glutamat gibi diğer N-asetil bileşiklerinden de küçük miktarlar içerir. NAA erişkin nöronlarda bulunan, fakat glial hücreler, beyin omurilik sıvısı ya da kanda bulunmayan; nöronal bütünlük, canlılık ve/ ya da işlev için belirteç olarak kabul edilen bir bileşiktir (198). NAA'nın yerleşimi ile ilgili son çalışmalarda bu bileşiğin erişkin oligodendrositlerde de bulunduğu ve nöronlar ile oligodendrositler arasında kompartmanlar arası döngüsü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (207). Bu son bulguların ışığında, NAA'nın yalnızca nöronal canlılığı değil, myelin oluşumu ve sürdürümünü de yansıtıyor olabileceği öne sürülmüştür (208). Bu yeni yaklaşım, özellikle çocuk ve ergenlerde yapılan nöropsikiyatrik çalışmalarda NAA değişimlerinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. NAA'in işlevi konusunda görüş ayrılıkları olsa da NAA'in nöronal dokuda bol miktarlarda bulunduğu ve nöronal mitokondride sentezlenerek sitozole taşındığını bildirmektedir (199). Bazı yazarlar, mitokondri içindeki yerleşimi ve mitokondri solunum döngüsü inhibitörleri ile azalması nedeniyle, NAA'daki azalmanın bozulmuş mitokondri enerji üretimini yansıtıyor olabileceğini öne sürmektedirler (209).

Kolin rezonansı (Cho) fosfokolin, gliserofosfokolin ve serbest kolinden oluşur. Kolin tepesi hücre zarı fosfolipid metabolizmasının potansiyel bir işareti olarak kabul edilmektedir. Lityumun kolinin hücre zarından geçişi üzerinde inhibitör etkisi vardır ve hızlı-döngülü bipolar bozuklukta lityumla birlikte kolinin etkili bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür (198).

Bizim çalışmamızda görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren atağı sırasında hem MA hem de MO olgularının beyin sapı bölgelerinde yine migrenlilerin (MA ve MO) referans beyin bölgelerine göre NAA miktarının artmış olarak bulunması beyin sapı ve trigeminal sinir nükleuslarında zaten var olduğu düşünülen oksidatif metabolizma bozukluğu sonucu oluşan enerji yetmezliğinin kompanzasyonu için beyin sapında

artmış bölgesel kan akımı ile birlikte nöronlarda hücresele düzeyde oluşan işlev artışının bir göstereisi olabilir. Literatürde migrenlilerde başağrısı atakları sırasında mitokondriyal disfonksiyonun incelendiği çok az sayıda proton MRS çalışması vardır ve bu çalışmalarda bizim çalışmamızın sonuçlarına uymayan bir şekilde NAA düzeylerinin kortekste düşük olarak bulunduğu bildirilmiştir. Ancak şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarla ilgili çok sayıda proton MRS çalışması bulunmaktadır (200). Bu hastalıklardan biri olan şizofrenide tıpkı migrenlilerde olduğu gibi NMDA fonksiyonundaki azalmaya bağlı hiper glutamaterjik bir durum olabileceği bildirilmiştir (200,201,202). Theberge ve ark. (2003) hiç sağaltım görmemiş ve hastalığın erken evrelerindeki 21 şizofreni hastasında sol anterior singulat girusta ve sol talamusta yaptıkları proton MRS incelemesinde her iki bölgede de artmış glutamat ve NAA miktarlarını göstermişlerdir. NMDA işlevindeki bozulmaya karşın hastalığın erken evresinde, ilaç almayan olgularda ya da akut psikotik alevlenmelerde glutamaterjik nörotransmisyonda bölgeye özgü artış olduğunu göstermişlerdir (203,204). Migrenlilerde benzer mekanizma ile başağrısı atağı sırasında beyin sapında artmış glutamaterjik aktiviteye eşlik eden nöronal hücresele işlev artışı nedeniyle NAA yükselmesi görölüyor olabilir. Ancak bu çalışmada sadece beyin sapındaki MR spektroskopik değişikliklerin incelenmesi amaçlandığı için başağrısı atağı sırasında diğer serebral ve serebellar korteksteki spektroskopik değişiklikler araştırılmamıştır. Akut migren atağı sırasında beyin sapında hücresele işlev artışını gösteren NAA miktarlarındaki yükselmeye karşılık aynı anda serebral ve serebellar kortekste NAA miktarındaki değişiklikleri gösterebilecek daha kapsamlı çalışmalar, ataklar sırasında beyin sapındaki nöronal ve metabolik değişikliklerin hastalığın patofizyolojisindeki yerinin daha iyi aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

Ayrıca bu çalışmada görsel stimölasyonla tetiklenmiş migren atağı sırasında hem MA hem de MO olguların beyin sapı bölgelerinde yine migrenlilerin (MA ve MO) referans beyin bölgelerine göre Cho alan ortalamalarını da istatistiksel anlamlı olarak artmış bulduk. Kolin tepesi hücre zarı fosfolipid metabolizmasının potansiyel bir işareti olarak kabul edilmektedir (198, 208, 209). Akut atak sırasında artmış nöronal hücresele enerjinin sağlanabilmesi oksidatif fosforilasyonun bozuk olduğu bu hücrelerde anaerobik metabolizmadan enerji elde etmeyi gerekli kılarak laktat ürünlenmesine neden olurken enerji imbalansını kompanze etmek amacıyla olasılıkla hücrenin değişik organellerinde ve en çok da membranda meydana gelen metabolik değişikliklerin bir yansıması olarak kolin de yükselmektedir. Literatürde akut migren

atakları sırasında Cho düzeyleri ile ilgili bir MRS çalışmasına rastlamadık. Bu çalışmada migrenlilerde baş ağrısı atağı sırasında MR spektroskopik incelemede artmış kolin yüksekliklerinin yine aynı olgularda baş ağrısı atağı sırasında internal juguler venöz kan örneklerinde bir eikozanoid olan LTB4'ün artmış serum düzeyleri ile birlikte görülmesi ayrıca yorumlanması gereken bir durumdur. Öyle ki eikozanoidler araşidonik asitten sentezlenirler. Hücrenin uyarıldığı ve aktive edildiği durumlarda (ör: metabolik ve hormonal değişiklikler gibi) spesifik fosfolipaz enzimleri tarafından hücre membranındaki fosfolipitlerden araşidonik asit salıverilerek lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere dönüşür. Görsel stimülasyonla tetiklenmiş migren atağı sırasında beyin sapında nöronal hücresel düzeyde oluşan metabolik ve kimyasal değişiklikler hücre zarında fosfolipit metabolizmasında değişiklikler oluştururken Cho ve LTB4'ün birlikte artışına neden oluyor olabilir. Ancak görsel stimülasyon sonrasında Cho alan ortalmalarının sağlıklı kontrol gruplarında da artıyor olması Cho' nin migrenlilerde hücre zarı metabolizma artışının kesin bir biyobelirteci olamayacağını düşündürmektedir. Yine de Cho' nin migrenle ilgili literatürde daha önce hiç bildirilmemiş olması ve LTB4 metabolizması ile olan yakın ilişkisi, bu çalışmada GS ile tetiklenmiş baş ağrısı sırasında LTB4 ile Cho' nin birlikte artışının önemli bir bulgu olabileceğini ve bundan sonra yapılacak çalışmalarla olumlu ya da olumsuz yönde desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Kolin ayrıca miyelin yıkımının ve gliozisin de bir göstergesidir (205,206). Ancak bizim çalışmamıza alınan migrenli ve kontrol grubu olgularının konvansiyonel kranial MRG incelemelerinde hiçbir olguda beyin sapında, serebrumda ve serebellumda demiyelinizan, gliotik ya da tümoral bir patoloji görülmemiştir. Beyin sapı ile birlikte serebral ve serebellar korteksi de içine alacak multivoksel MR spektroskopik çalışmalarla akut migren atağı sırasında Cho ve NAA artışının beyin sapı dışındaki bölgelerde de olup olmadığının anlaşılacağı çalışmaların yapılması, bir anlamda, migren atakları sırasında enerji imbalansını kompanze etmek için ortaya çıktığını düşündüğümüz membran fosfolipit metabolizmasındaki artışın ve hücresel işlev artışının beyin sapı dışındaki diğer beyin bölgelerinde de olup olmadığı konusunda bizi aydınlatacaktır. Böyle bir çalışma 'migren ağrısı beyin sapı jeneratörü ile mi yoksa hem beyin sapı hem de kortikal jeneratörle mi ortaya çıkıyor' sorusuna daha sağlıklı bir yanıt verilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada görsel stimülasyon ile baş ağrısı atağını tetiklediğimiz migrenli olgularda, aslında dışsal bir uyaran ile bir çeşit nöronal

eksitabilite oluşturarak beyin sapında trigeminovasküler yapıların aktive olmasına yol açıp beyin ve meninks damarlarında değişikliklerin oluşmasına ve baş ağrısının ortaya çıkmasına neden olduk. Bu çalışmanın birincil amacı olmasa da, GS uygulamasında yaklaşık 12 saat önce spesifik ve nonspesifik antimigren ilaç alan bir auralı migren olgusu dışında çalışmaya alınan migrenli olguların tamamında baş ağrısı oluşması migrenlilerde görsel stimülasyon ile baş ağrısının tetiklenebileceğini göstermektedir. Kolay uygulanabilir olması, düşük maliyetli olması, yan etkisinin olmaması, girişim gerektirmemesi, dışarıdan bir madde ya da kimyasal verilmiyor olması ve uygulanan tüm migrenli olguların tamamında hastaların spontan atakları ile yakın benzerlikler gösteren bir baş ağrısı atağını tetikleyebilmesi, görsel stimülasyon yönteminin, deneysel baş ağrısının tetiklenmesi için kullanılan (ilaç ve diğer kimyasal ajanlar uygulanması gibi) diğer yöntemlerden daha uygulanabilir ve üstün olduğunu düşündürmüştür. Migrenli olguların tamamında görsel stimülasyon ile baş ağrısı tetiklenirken, auralı migren olgularının hiçbirinde aura ortaya çıkmamıştır. Aura fazının KYD ile olan güçlü ilişkisini düşündüğümüzde görsel stimülasyonun beyin sapında trigeminovasküler sistemi aktive ederek baş ağrısı oluşumuna neden olduğunu, kortikal uyarıma ve KYD üzerine bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Bu veri ve gözlemler, migrenlilerde, baş ağrısının kaynağının beyin sapı olduğunu düşündürmekte ve 'beyin sapı jeneratörü' hipotezini desteklemektedir.

Spontan migren atakları sırasında trigeminal aktivasyon sonrası duysal trigeminal sinir liflerinden ortaya çıkan CGRP, substans P ve nörokinin A, meningeal vazodilatasyon ve meningeal ekstavazasyon etkisiyle prostaglandinler, prostasiklinler ve lökotrienler gibi enflamatuar mediatörlerin ve serotoninin salınımına yol açan bir dizi olaya sebep olurlar ki bu da meningeal steril nörojenik enflamasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada migrenlilerde (MA, MO), görsel stimülasyon yöntemiyle tetiklenmiş baş ağrısı atağı sırasında trigeminovasküler sistem aktivasyonunun ve steril nörojenik enflamasyonun belirteçleri olabileceği düşünülen CGRP, substans P, nörokinin A, serotonin ve LTB4 maddelerinin internal juguler venöz kandaki konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak substans P, nörokinin A ve serotoninin plazma konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Ancak serum CGRP konsantrasyonlarında literatürde yaygın olarak bildirilen artışa karşın anlamlı artış saptanmamıştır. Migren atakları sırasında venöz kanda serum CGRP konsantrasyonlarını artmamış olarak bulan ve bizim çalışmamızın verileri ile

uyumlu kısıtlı sayıda çalışmada da vurgulandığı gibi, bu çalışmaya alınan olgularda da serum CGRP konsantrasyonlarının artışına neden olabilecek migren dışındaki nedenler (oral kontraseptif kullanımı, opiyat alımı, stres, fiziksel aktivite vb.) dışlanmıştır. Bu çalışmada venöz kanda serum CGRP konsantrasyonunun görsel stimülasyonla tetiklenmiş başağrısı atağı sırasında artmamış olarak bulunması bizi CGRP'nin migren patogenezinde önemli rolü olmadığı gibi bir sonuca götürmesi düşünülemez. Çünkü CGRP infüzyonu yapılan bireylerde başağrısının tetikleniyor olması, CGRP antagonistlerinin migren başağrısını engelliyor olması CGRP'nin migren mekanizmalarında kuşkuya yer bırakmayacak şekilde rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda görsel stimülasyon ile tetiklenmiş başağrısı sırasında migrenlilerin juguler venöz kan örneklerinde serum CGRP konsantrasyonlarının anlamlı artış göstermemiş olması olasılıkla kan- beyin bariyerinin CGRP'nin venöz dolaşıma geçişini engelliyor olmasına ve/ ya da venöz kan örneklerinin başağrısı oluştuktan hemen sonra alınmış olup başağrısı devam ederken belirli zaman aralıkları ile alınmış kan örneklerinde serum CGRP konsantrasyonları ölçümünün tekrarlanmasına bağlı olabilir. Benzer nedenlerle substans P, nörokinin A ve serotoninin serum konsantrasyonlarının da etkilenmiş olabileceğini düşünmek, hem bu çalışmada elde edilen sonuçlar için, hem de bu nöromediatörlerin migren başağrısı atağı sırasında venöz kandaki serum konsantrasyonları için değişken sonuçlar bildiren literatür bilgileri için açıklayıcı olabilir.

Bizim çalışmamızın sonucunda CGRP, substans P, nörokinin A ve serotoninin görsel stimülasyon ile tetiklenmiş migren atağı sırasında, juguler venöz kanda artış göstermediği görülmüştür. Bu nedenle CGRP, substans P, nörokinin A ve serotoninin migren tanısı için biyolojik bir belirteç olarak kullanılması ya da araştırmalarda insan ve hayvan deneysel migren modelleri olarak kullanılmasının uygun olmadığı görülmektedir.

Ayrıca bu çalışmada görsel stimülasyon ile tetiklenmiş akut migren atağı sırasında trigeminal aktivasyonun başlamasından meningeal enflamasyona kadar uzanan ve başağrısı ile sonlanan süreçte nörojenik enflamasyonun bir belirteci olarak juguler venöz kanda serum LTB4 konsantrasyonları da incelenmiştir. Migrenlilerde başağrısı atağı sırasında juguler venöz kanda serum LTB4 konsantrasyonlarını artmış olarak bulduk. Migrenlilerde LTB4 ile ilgili çalışmalar çok sınırlı sayıdadır ve az sayıdaki kaynağa göre, küme başağrısı gibi diğer primer başağrılarında, ağrı atakları

sırasında ve ataklar dışında serum LTB4 konsantrasyonlarında artış gösterilememiştir. Buna karşın migrenli olgularda, başağrısı atağı sırasında serum LTB4 konsantrasyonlarında artışı gösteren çalışmalar ve bizim çalışmamız LTB4'ün migrendeki trigeminal aktivasyon ve steril nörojenik enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kemoatraktan bir madde olan LTB4, lokal olarak vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliği arttırarak lökositlerin birikimini kolaylaştırır. Biriken lökositler de lokal patolojik değişiklikleri arttıran ve ağrıya neden olan birçok mediatörün salınmasına neden olurlar. Migren atakları sırasında steril nörojenik enflamasyonun bir belirteci olan ve lökositlerden ağrıya neden olabilecek mediatörlerin salınımına neden olan LTB4'ün antagonize edilmesi migren ataklarının sağaltımı konusunda yeni yöntemler ve stratejiler geliştirilmesi yönüyle dikkate değer olabilir.

Bu çalışmada görsel stimülasyon ile tetiklenmiş migren atakları sırasında trigeminovasküler aktivasyon sonrası beyin sapında olası migren jeneratörü olduğu düşünülen yapılardaki değişikliklerin kranial venöz dolaşıma olan biyokimyasal yansımalarının yanı sıra, MR spektroskopideki metabolit değişiklikleri de incelenmiştir. Migrenli olgularda başağrısı atağı sırasında beyin sapı laktat alanları yine migrenlilerin referans beyin bölgelerindeki laktat alanlarına göre anlamlı artış gösterdi. Migrenlilerde beyin sapında daha belirgin olarak etkilendiği düşünülen bozulmuş bir oksidatif metabolizma vardır ve bu durum nöronal hücrese düzeyde enerji açığına neden olmaktadır. Görsel stimülasyonla başağrısı tetiklendiğinde, beyin sapında, artmış enerji gereksinimine karşı enerji açığının olması anaerobik glikolizasyona ve sonuçta laktat ürünlenmesine neden olur. İşte bu nedenle bu çalışmanın verileri ışığında, migrenlilerde başağrısı atağı sırasında MR spektroskopik incelemede beyin sapında artmış olarak bulunan laktat yükseklikleri; oksidatif fosforilasyon bozukluğu ve enerji defisitinin, bir başka deyişle 'mitokondriyal disfonksiyonun' bir nörogörüntüleme belirteci olarak kabul edilebilir. Ayrıca migrenlilerde başağrısı atağı sırasında gösterilmiş olan beyin sapı disfonksiyonu ve beyin sapında artmış BKA'nın karşılığı olabilir. Çalışmamızda nöronal canlılık ve işlev ile ilgili bir belirteç olan NAA miktarı da beyin sapında artmış olarak bulunmuştur. Migrenlilerde zaten var olan, beyin sapı ve trigeminal sinir nükleuslarında diğer beyin bölgelerine göre daha belirgin olan oksidatif metabolizma bozukluğu olasılıkla akut migren atağı sırasında daha da belirginleşiyor ve enerji yetmezliğini kompanze

edebilmek için artmış bölgesel kan akımı ile birlikte nöronal düzeyde oluşan işlev artışı MRS incelemesinde NAA miktarının artmış olarak görülmesine neden oluyor olabilir. Bir başka MRS parametresi olan ve hücre zarı fosfolipit metabolizmasının bir belirteci olan Cho de migrenlilerde başağrısı atağı sırasında ponsta artmış olarak bulunmuştur. Migren başağrısı sırasında beyin sapında daha da belirginleşen artmış enerji gereksiniminin kompanse edilmeye çalışılması hücrelerin organellerinde ve membranlarda metabolizma artışının ortaya çıkmasına ve Cho miktarının yükselmesine neden oluyor olabilir. Migren başağrısı atağı sırasında sinir hücrelerinin metabolik nedenlerle uyarılması ve aktive edilmesi hücre membranındaki fosfolipitlerin fosfolipaz enzimi tarafından parçalanarak araşidonik asite dönüşmesine, ardından araşidonik asidin lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere dönüşmesine neden olmaktadır. Bu çalışmanın verileri ışığında migren başağrısı atakları sırasında venöz kanda konsantrasyonu anlamlı olarak artan LTB4 ve MRS incelemesinde beyin sapında anlamlı artışı gösterilen Cho' nin artmış enerji gereksinimini karşılamak amacıyla hızlanan fosfolipit metabolizmasının birer ürünü olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünce bağlamında LTB4 yalnızca nörojenik enflamasyonun değil aynı zamanda migrenlilerde artmış enerji imbalansının da dolaylı bir göstergesi olarak düşünülebilir. Bir başka deyişle Cho, LTB4'ün MR spektroskopik karşılığı, LTB4 de Cho'nin venöz kandaki eşdeğeri olarak yorumlanabilir. Artmış enerji gereksiniminin yansıması, hızlanmış fosfolipit metabolizmasının kandaki kimyasal değişikliği ve MR görüntülemeindeki değişen metabolik profili olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışma, belirtilen özellikleri ile günümüze değin literatürde bildirilenlerin içinde bu denli geniş kapsamlı ilk çalışmadır. Sonuçları ilginç ve çarpıcıdır. Bununla birlikte yeni yapılacak çalışmalarla desteklenme ve doğrulanmaya gereksinimi vardır. Ayrıca yeni çalışmalara ışık tutacak nitelik ve özellikler taşımaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Görsel stimülasyon yöntemi ile migrenli bireylerde baş ağrısının tetiklenebileceği görülmüş ve bu yöntemin insanda deneysel baş ağrısı modeli oluşturmada başarılı olduğu görülmüştür.
2. GS ile hiçbir olguda aura oluşmamıştır. Bu bulgu GS ile aura oluşturulmadığını ve auralı migreni olan kişilerde günlük pratikte de rastladığımız biçimde her zaman aura ile eşlik etmeyebileceğini göstermiştir.
3. Bu veri ve gözlemler, migrenlilerde, baş ağrısının kaynağının temel olarak beyin olduğunu düşündürmekte ve 'beyin sapı jeneratörü' hipotezini desteklemektedir.
4. GS ile tetiklenmiş migren atağı sırasında CGRP, substans P, nörokinin A serotoninin, juguler venöz kanda anlamlı artışının olmadığı görülmüştür. Bu nedenle nöromediatörlerin migren tanısı için biyolojik bir belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmüştür.
5. Buna karşın migrenlilerde, baş ağrısı atağı sırasında serum LTB4 konsantrasyonlarında artış görülmesi, çok az sayıdaki çalışma da göz önünde bulundurulduğunda LTB4'ün migrendeki trigeminal aktivasyon ve steril nörojenik enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.
6. Kemoatraktan bir madde olarak lökositlerden ağrıya neden olabilecek mediatörlerin salınımına neden olan LTB4'ün antagonize edilmesi migren ataklarının sağaltımı konusunda yeni yöntemler ve stratejiler geliştirilmesi yönüyle dikkate değer olabilir.
7. Migrenlilerde beyin sapında artmış olarak bulunan laktat miktarları oksidatif fosforilasyon bozukluğu ve enerji defisitinin, bir başka deyişle 'mitokondriyal disfonksiyonun' bir nörogörüntüleme belirteci olarak kabul edilebilir. Ayrıca

migrenlilerde başağrısı atağı sırasında gösterilmiş olan beyin sapı disfonksiyonu ve beyin sapında artmış BKA'nın karşılığı olabilir.

8. Migrenlilerde zaten var olan ancak migren atağı sırasında daha da belirginleşen enerji yetmezliğini kompanze edebilmek için artmış bölgesel kan akımı ile birlikte nöronal düzeyde oluşan işlev artışı MRS incelemesinde NAA miktarının artmış olarak görülmesine neden oluyor olabilir.
9. Migren başağrısı sırasında beyin sapında daha da belirginleşen artmış enerji gereksiniminin kompanze edilmeye çalışılması hücrelerin organellerinde ve membranlarda metabolizma artışının ortaya çıkmasına ve Cho miktarının yükselmesine neden oluyor olabilir.
10. NAA ve Cho hücresel işlevsellik ve hücre zarı fosfolipit metabolizmasının yanısıra, migrenlilerde başağrısı atakları sırasında beyin sapında enerji yetmezliğinin dolaylı nörogörüntüleme belirteci olarak kabul edilebilirler.

Bütün bu sonuçlar; migren ataklarının nöroenflamatuvar bir süreç olduğunu ve beyin sapının migren başağrılarında aktive olan, olasılıkla jeneratör işlevi gören bir yapı olduğunu destekler niteliktedir. Özellikle atak dönemindeki değerlendirmelerde bazı mediatörlerin serum düzeylerinin ve MR spektroskopide bazı metabolitlerin kreatine oranlanmış alan değerlerinin tanıya yardımcı belirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stang PE, Sternfeld B, Sidney S. Migraine headache in a prepaid health plan: ascertainment, demographics, physiological and behavioral factors. *Headache* 1996;36: 69-76.
2. Buzzi MG, Tassorelli C, Nappi G. Peripheral and central activation of trigeminal pain pathways in migraine: data from experimental animal models. *Cephalalgia* 2003 Jul; 23(6):483.
3. Ugurel B. Primer vasküler baş ağrısı olgularında görsel olarak tetiklenmiş baş ağrısı oluşturarak perfüzyon MRG ve MR spektroskopisi ile serebral değişiklikleri değerlendirmek. Uzmanlık Tezi İZMİR 2005.
4. Weiller C, May A, Limmroth V. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1995;1: 658-660.
5. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002;8: 136-142.
6. Iversen HK. Human Migraine Models. *Cephalalgia* 2001;21: 781-785.
7. Ommatı R. Perlinganit. *Vademecum* 2008.
8. Young WB, Oshinsky ML, Shechter AL, Wassermann EM. Consecutive transcranial magnetic stimulation induced phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Neurology* 2001;56 (Abstract).
9. Cao Y, Welch K.M.A, Aurora S, Vikingstad M. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 548- 55.
10. Sándor P.S. Neurology Department, University Hospital Zürich; Ulrike Dydak, Institute for Biomedical Engineering University. SWOCH, 12 september 2003 Zürich
11. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik Uygulamada baş ağrısı, Ertaş M, Akman Demir G, Yelkovan yayıncılık, İstanbul (2004).
12. Silberstein SD. Review: Serotonin (5-HT) and migraine. *Headache* 1994; 34: 408- 417.
13. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headaches. *N Eng J Med.* 1994;331:1689-1692.

14. Cutrer FM, Sorenson AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol.* 1998;43: 25-31.
15. Ducros A, Deiner C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Eng J Med.* 2001;345: 17-24.
16. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 2006; 26: 361– 372.
17. Çakır F. Auralı migrende SLC1A3 gen mutasyon analizi. Uzmanlık tezi. İzmir 2008.
18. Daniela Pietrobon and Jörg Striessnig. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4: 386-98.
19. Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016–1017.
20. May A., Goadsby P. J. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*1999;19: 115-127.
21. Goadsby, P. J. Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it ? *Ann Neurol.* 2001; 49(1):4-6.
22. Tepper SJ. Future Therapeutic Targets: Beyond Triptans. *AAN* 2003
23. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Başağrsı Özel Sayısı Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003.
24. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8:1-96.
25. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1) : 16-151.
26. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalance of migraine headache in USA. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
27. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalance and burden of migraine in USA: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.

28. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cefalalagia* 1995; 15: 45-68.
29. Bank J, Marton S. Hungarian migraine epidemiology *Headache* 2000; 40: 164—9.
30. Molgaard CA, Rothrock J, Stang PE, Golbeck AL. Prevalence of migraine among mexican americans in San Diego, California: Survey 1. *Headache* 2002; 42: 878- 882.
31. Scher AI, Stewart WE, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 2001; 38: 497—506.
32. Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurol Clin*1996; 14: 421—34.
33. Davidoff RA. Migraine. In Gilmann S. *Neurology Med-Link*. Fourth Edition 2001.
34. Wolf HG. Headache and other head pain, 2 nd ed., Oxford University pres: 1963 Rasmussen BE, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12: 221-228
35. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am* 1991; 75 (3): 763-89.
36. Adams RD, Victor M. Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001; 10: 175-204.
37. Welch KMA, Barkley L, Tepley N, Ramadan NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993; 43 (suppl 3): 21-25.
38. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*, 2007;27: 1442-1453
39. Sanchez- del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Current Opinion in Neurology* 2006;19(3):294-8.
40. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol*. 2004; 55: 276-280.
41. Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? *Current Opinion in Neurology* 2006; 19: 277-280.
42. Smith J, Bradley D, James M, Huang C. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol. Rew.* 2006; 81: 457-481.
43. Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı* 2006; 18(4): 24-30.

44. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein like immunoreactivity within TNC via trigeminovasküler mechanism. *J Neurosci.* 1993;13: 1167-1177.
45. Andersen AR, Friberg L, Skyhoj – Olsen T, Olesen J. SPECT demonstration of delayed hyperemia following hypoperfusion in migraine. *Arch Neurol* 1988;45: 154-46.
46. Welch KMA, Aurora SK. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache and visual change in migraine sufferers. *Arch of Neurol.* 1999;56: 548-554.
47. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl acad Sci USA,* 2001;98: 4687-4692.
48. Sanchez Del Rio M, Bakker D. Perfusion weighted imaging during migraine spontaneous visual aura and headache, *Cephalalgia* 1999;19:701-707.
49. Barkley GL, Tepley N, Moran JE, Simkins R.T, et al. Magnetoencephalographic studies in migraine. *Headache* 1990;30: 428-434.
50. Bowyer SM, Aurora SK, Moran JE, Tepley N, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Annals of Neurology* 2001;50: 582-587.
51. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-2077.
52. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-434.
53. Harno H, Hirvonen T, Kaunisto MA, et al. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology* 2003; 61: 1748-1752.
54. Crawford JS, Konkol RJ. Familial hemiplegic migraine with crossed cerebellar diaschisis and unilateral meningeal enhancement. *Headache* 1997; 37: 590-593.
55. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, et al. A G301R Na⁺/K⁺-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 2004;5: 177-185.
56. Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, et al. 1H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. *Neurology* 2005; 64:608-613.
57. Ebner TJ, Chen G. Spreading acidification and depression in the cerebellar cortex. *Neuroscientist* 2003; 9: 37-45.

58. Geraud G, Denuelle M, Fabre N, et al. Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol.* 2005; 161:666-670.
59. Somjen, G. G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression- like depolarization. *Physiol. Rev.* 2001;81: 1065–1096.
60. Chronicle, E. P. & Mulleners, W. M. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. *Cephalalgia* 1996;16: 525–535.
61. Brighina, F., Piazza, A., Daniele, O., Fierro, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain. Res.* 2002; 145: 177–181.
62. Giffin, N. J. , Kaube, H. The electrophysiology of migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 303–309
63. Afra, J., Mascia, A., Gerard, P., Maertens de Noordhout, A at al. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann. Neuro.* 1998; 44: 209–215.
64. Werhahn, K. J. et al. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 45–50.
65. Bocker, K. B., Timsit-Berthier, M., Schoenen at al. Contingent negative variation in migraine. *Headache* 1990; 30: 604–609.
66. Bender, S. et al. Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia* 2002; 22: 132–136.
67. Kropp, P. & Gerber, W. D. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia* 1993; 13: 37–41.
68. Wang, W. , Schoenen, J. Interictal potentiation of passive 'oddball' auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18: 261–265.
69. Ozkul, Y. & Uckardes, A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 227–232.
70. Wang, W., et al. Auditory evoked potentials and multiple personality measures in migraine and post-traumatic headaches. *Pain* 1999; 79: 235–242.
71. Hegerl, U., Gallinat, J. & Juckel, G. Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J. Affect. Disord.* 2001; 62: 93–100.

72. Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D. , Stephani, U. Migraine in childhood — are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neurosci. Lett.* 2000; 279: 1–4.
73. Gu, Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience* 2002; 111: 815–835.
74. Gartside, S. E. et al. Neurochemical and electrophysiological studies on the functional significance of burst firing in serotonergic neurons. *Neuroscience* 2000; 98, 295– 300.
75. Evers S. At al. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* 1999;19: 485–491.
76. Somerville BW Platelet -bound and free serotonin levels in jugular and forearm venous blood during migraine. *Neurology* 1976 ; 26(1):41-5.
77. Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol.*2008; 38(5):501-5.
78. Ferrari, M. D. & Saxena, P. R. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993; 13: 151–165.
79. Ferrari, M. D., Odink, J., Bos, K. D. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated inmigraine. *Neurology* 1990; 40: 1582–1586.
80. Welch, K. M. & Ramadan, N. M. Mitochondria, magnesium and migraine. *J. Neurol. Sci.* 1995; 134: 9–14.
81. Boska, M. D., Welch, K. M., Barker, P. B., Nelson, J. A. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–1233.
82. Gallai V, Sarchielli P, Coata G, et al. Serum andsalivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 1992; 32:132–135.
83. Lodi R, Iotti S, Cortelli P, et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Research Bulletin* 2001; 54: 437–441.
84. Mauskop A, Altura B, Burton M, et al. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calscium/ionized magnesium ratios in woman with menstruel migraine. *Headache* 2002; 42: 242–248.
85. Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, et al. Magnesium content of mononuclear blood cells in migraine patients. *Headache* 1994; 34: 160–165.

86. Demirkaya F, Vural O, Dora B, et al. Efficacy of intravenous magnesium sulphate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41: 171-177.
87. Akkaya OF, Tunalı G. Aurasız ve görsel auralı migren olgularında serum magnezyum düzeyi değişikliği. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 2007; 24(4): 113-120.
88. Mauskop A, Altura B, Cracco RQ, et al. Deficiency serum ionized magnesium but not total magnesium in patients with migraines. Possible role of ionized calcium/ ionized magnesium ratio. *Headache* 1993; 33: 135-138.
89. Tanji K, Kunimatsu T, Vu TH, Bonilla E. Neuropathological features of mitochondrial disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12:429-39.
90. Wallace DC. Mitochondrial defects in neurodegenerative diseases. *MRDD Res Rev* 2001; 7: 158-66.
91. Schapira AHV. Primary and secondary defects of the mitochondrial respiratory chain. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 207-14.
92. Oldfors A, Tulinius M. Mitochondrial encephalomyopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 217-2
93. Devoto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, et al. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalalgia* 1986; 6: 101-5.
94. Kalfakis N, Panas M, Vassilopoulos D, Malliara-Loulakaki S. Migraine with aura. Segregation and heritability estimation. *Headache* 1996; 36: 320-2.
95. Bonilla E, Sciacco M, Tanji K, Sparaco M, et al. New morphological approaches to the study of mitochondrial encephalomyopathies. *Brain Pathol* 1992; 2: 113-9.
96. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache* 1988; 28: 477-80.
97. Bresolin N, Martinelli P, Barbiroli B, Zaniol P et al. Muscle mitochondrial DNA deletion and ³¹P-NMR spectroscopy alterations in a migraine patient. *J Neurol Sci* 1991; 104:182-9.
98. Uncini A, Lodi R, Di Muzio A, Silvestri G et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* 1995; 129:214-22.
99. Chinnery PF, Howel D, Turnbull DM, Johnson MA. Clinical progression of mitochondrial myopathy is associated with the random accumulation of cytochrome c oxidase negative skeletal muscle fibres. *J Neurol Sci* 2003; 211: 63-6.

100. Taylor RW, Taylor GA, Durham SE, Turnbull DM. The determination of complete human mitochondrial DNA sequences in single cells: implications for the study of somatic mitochondrial DNA point mutations. *Nuc. Acids Res* 2001; 29: 74-5.
101. DiMauro S, Bonilla E, Lombes A, Shanske S, Minetti C, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990; 8: 483-506.
102. Majamaa K, Finnila S, Turkka J, Hassinen IE. Mitochondrial DNA aplogroup U as a risk factor for occipital stroke in migraine. *Lancet* 1998; 352:455-6.
103. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M et al. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985;17: 521-38.
104. Stadhouders AM, Sengers RC. Morphological observations in skeletal muscle from patients with mitochondrial myopathy. *J Inher Metab Dis.* 1987;10: 62-80.
105. Skinhoj E. Hemodynamic studies within the brain during migraine. *Arch Neurol.* 1973; 29: 95-8.
106. Okada H, Araga S, Takeshima T, Nakashima K. Plasma lactic acid and pyruvic levels in migraine and tension type headache. *Headache* 1998; 38: 39-42.
107. Littlewood J, Glover V, Sandler M, Peatfield R et al. Low platelet monoamine oxidase activity in headache: no correlation with phenolsulphotransferase, succinate dehydrogenase, platelet preparation method or smoking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 338-43.
108. Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, Cortelli P et al. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1994; 14: 21-3.
109. Kabbouche MA, Powers SW, Vockell A-LB, LeCates SL et al. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT2) deficiency and migraine headache: two case reports. *Headache* 2002; 43: 490-5.
110. Chance B, Clark BJ, Nioka S, Subramanian H et al. Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Circulation* 1985; 72 (Suppl. IV):103 - 10.
111. Arnold DL, Taylor DJ, Radda GK. Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol.* 1985; 18: 189-96.

112. Montagna P, Cortelli P, Barbiroli B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia* 1994; 14: 184–93.
113. Argov Z, Bank WJ, Maris J, Peterson P, Chance B. Bioenergetic heterogeneity of human mitochondrial myopathies: phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1987; 37: 257–62.
114. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T. Elevation of cerebral lactate detected by localized ¹H magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 1996; 47: 1093–5.
115. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by *in vivo* phosphorus ³¹ NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39: 538–41.
116. Sacquegna T, Lodi R, De Carolis P, Tinuper P et al. Brain energy metabolism studied by ³¹P MR spectroscopy in a case of migraine with prolonged aura. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 376–80.
117. Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G et al. ³¹P- Magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44: 666–9.
118. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992; 42: 1209–14.
119. Barbiroli B, Montagna P, Martinelli P, Lodi R et al. Defective brain energy metabolism shown by *in vivo* ³¹P MR spectroscopy in 28 patients with mitochondrial cytopathies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 469–74.
120. Eleff SM, Barker PB, Blackband SJ, Chatham JC et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of patients with mitochondrial cytopathies demonstrates decreased levels of brain phosphocreatine. *Ann Neurol* 1990; 27: 626–30.
121. Boska MD, Welch KMA, Barker PB, Nelson JA et al. Contrasts in cortical magnesium phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–33.
122. Montagna P, Cortelli P. A case of cluster headache associated with mitochondrial DNA deletions. *Muscle Nerve* 1998; 21: 127–9.
123. Schoenen J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 71–8.

124. Phelps ME, Kuhl DE. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science* 1981; 211:1445–8.
125. Prichard JW, Rothmann DL, Novotny E, Petroff OAC et al. Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5829–31.
126. Welch KMA. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 193–7.
127. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligoemia and impaired activation of RCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–52.
128. Smith M, Cros D, Sheen V. Hyperperfusion with vasogenic leakage by fMRI in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2002; 58: 1308–10.
129. Goadsby PJ. Current concepts of pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15: 27–42.
130. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 226–33.
131. Sparaco M, Simonati A, Cavallaro T, Bartolomei L et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol* 2003;106:202–12.
132. Christiansen I, Thomsen LL, Daugaard D, Ulrich V et al. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia* 1999; 19: 660–7.
133. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol*. 2002; 137: 62–8.
134. Almeida A, Ciudad P, Delgado-Esteban M, Fernandez E et al. Inhibition of mitochondrial respiration by nitric oxide: its role in glucose metabolism and neuroprotection. *Neurosci Res* 2005; 79: 166–71.
135. Bolaños JP, Peuchen S, Heales SJR, Land JM et al. Nitric oxide-mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes. *J Neurochem* 1994; 63: 910–6.
136. Edvinssona L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches *Brain Research Reviews* 2005;48: 438– 456.

137. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL. Brainstem and cortical dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and PET studies. *Headache* 2007;47: 996-1003.
136. Edvinssona L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches *Brain Research Reviews* 2005; 48: 438– 456.
138. Williamson J, Hargreaves J. Neurogenic Inflammation in the context of migraine. *Microsc. Res. Tech.* 2001; 53: 167–178.
139. Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache* 2004;44: 961-968.
140. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine Patients Without Aura Assessed Ictally. *Headache* 2006;46: 200-207.
141. Perini F, D'Andrea G, Galloni E. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45: 926-931.
142. Mohammadian P, Hummel T, Arora C. Peripheral levels of inflammatory mediators in migraineurs during headache-free periods. *Headache* 2001;41: 867-872.
143. Gazzaniga PP, Ferroni P, Lenti L, et al. Identification of blood leukotrienes in classical migraine. *Headache.* 1987;27: 211-215.
144. LaMancusa R, Pulcinelli FM, Ferroni P, et al. Blood leukotrienes in headache: correlation with trombositi activity. *Headache.* 1991;31: 409-414.
145. Goadsby, P. J. The pharmacology of headache. *Prog. Neurobiol.* 2000; 62: 509–525.
146. May, A. et al. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998; 121: 1231–1237.
147. Cumberbatch MJ., Williamson DJ., Mason GS., Hill R. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126: 1478–1486.
148. Lassen, L. H. et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
149. Kruuse, C. Thomsen, L. L., Birk, S., Olesen, J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–247.

150. Limmroth, V. et al. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J. Neurol. Sci.* 1996; 138: 60–65.
151. Williamson, D. J., Hill, R. G., Shephard, S. L., Hargreaves, R. J. The anti-migraine 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133:1029–1034.
152. Goldstein, D. J. et al. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1230–1234.
153. Strassman, A. M., Raymond, S. A., Burstein, R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996; 384: 560–564.
154. Parsons, A. A. Recent advances in mechanisms of spreading depression. *Curr. Opin. Neurol.* 1998; 11: 227– 231.
155. Kaube, H. et al. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 58: 1234–1238.
156. Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J. et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 614–624.
157. Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A. & Strassman, A. M. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 964–982
158. Woolf, C. J. , Salter, M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–1769.
159. Knight, Y. E., Goadsby, P. J. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2001;106: 793–800.
160. Thomsen, L. Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 315–321.
161. Pardutz, A., Krizbai, I., Multon, S., Vecsei, L. et al Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport* 2000; 11: 3071–3075.
162. Jones, M. G. et al. Nitric oxide potentiates response of trigeminal neurones to dural or facial stimulation in the rat. *Cephalalgia* 2001; 21: 643–655.

163. Chu FSK, Cheng VCC et al. Efficacy and complications in peripherally inserted central catheter insertion: A study using 4-Fr non-valved catheters and a single infusate *Australasian Radiology* 2007; 51, 453–457.
164. Cananzi AR, D'Andrea G, Prini F. Platelet and plasma levels of glutamate and glutamine in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1995;15: 132-135.
165. Alam Z, Coombes N, Waring RH, Williams AC, et al. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J Neurol Sci.* 1998;156:102-106.
166. Rothrock JF, Mar KR. Cerebrospinal fluid analyses in migraine patients and controls. *Cephalalgia*, 1995;15: 489-493.
167. Bowyer S, Mason K, Moran JE. Cortical Hyperexcitability in migraine Patients before and after sodium valproate treatment. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2005;22: 11-18.
168. Van der Kamp W, Maassenvandenbrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci.* 1996; 139:106–110.
169. Pietrobon D. Familial hemiplegic Migraine. *Neurotherapeutics* 2007;4: 274-284
170. K.L. Gardner. Genetics of migraine: an Update. *Headache*, 2006;46: 19-24.
171. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-798.
172. Welch, K. M. Cao, Y. Aurora, S., Wiggins, G. Et al. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998; 51: 1465–1469.
173. Skinhøj E. Hemodynamic studies within the brain during migraine. *Arch Neurol* 1973; 29: 95–8.
174. Sándor P.S. Neurology Department, University Hospital Zürich; Ulrike Dydak, Institute for Biomedical Engineering University. SWOCH, 12 september 2003 Zürich
175. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M No Increase of Calcitonin Gene-Related Peptide in Jugular Blood during Migraine *Ann Neurol* 2005;58: 561–568.
176. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28: 183–187.

177. 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.
178. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15: 384–390.
179. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, et al. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000;20: 907–918.
180. Friberg L, Olesen J, Olsen TS, et al. Absence of vasoactive peptide release from brain to cerebral circulation during onset of migraine with aura. *Cephalalgia* 1994;14: 47–54.
181. Valdemarsson S, Edvinsson L, Hedner P, Ekman R. Hormonal influence on calcitonin gene-related peptide in man: effects of sex difference and contraceptive pills. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50: 385–388.
182. Belanger S, Ma W, Chabot JG, Quirion R. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. *Neuroscience* 2002;115:441–453.
183. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 2001;53: 167–178.
184. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22: 54–61.
185. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin generelated peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004; 350:1104 –1110.
186. Gulbenkian S, Uddman R, Edvinsson L. Neuronal messengers in the human cerebral circulation. *Peptides* 2001;22: 995-1007.
187. Mantyh PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 11):S6-S10.
188. May, A. et al. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998; 121:1231–1237.

189. Longmore J, Hill RG, Hargreaves RJ. Neurokinin-receptor antagonists: pharmacological tools and therapeutic drugs. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997;75:612–621.
190. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Rev.* 2001;35(1):20–35.
191. Alessandro Panconesi. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008; 9: 267–276.
192. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neurosci Lett.* 2003 ;350: 56–60.
193. D'Andrea G, Cananzi AR, Perini F, Hasselmark L. Platelets models and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. *Cephalalgia* 1995; 15:265–271.
194. Kitano A, Shimomura T, Takeshima T, Takahashi K. Increased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: thrombosit hyperfunction in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 1994; 34:515–518.
195. Stronks DL, Tulen JH, Verheij R, Boomsma F et al. Serotonergic, catecholaminergic, and cardiovascular reactions to mental stress in female migraine patients. A controlled study. *Headache* 1998; 38:270–280.
196. Sheftell F, Rapoport A, Weeks R, Walker B, Gammerman I, Baskin S. Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers. *Headache.* 2000;40:158-163.
197. Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., Stephani, U. Migraine in childhood are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neurosci. Lett.* 2000; 279: 1–4.
198. Monkul S, Yıldız A, Soares JC. Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(2):138-147.
199. Freeman TW, Cardwell D, Karson CN, Komoroski RA. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of subjects with combat related posttraumatic stress disorder. *Magn Reson Med* 1998; 40: 66-71.

200. Abbott C, Bustillo J. Proton manyetik rezonans spektroskopiden sizofreni hakkında ne öğrendik ? Elestirel bir güncelleme. Current Opinion in Psychiatry TURKISH EDITION Vol 2. No 2 , 2006.
201. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. J Psychiatr Res. 1999; 33: 523-533.
202. Farber NB, Kim SH, Dikranian K, et al. Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. Mol Psychiatry 2002; 7: 32-43.
203. Theberge J, Bartha R, Drost D, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in nevertreated patients with schizophrenia and healthy volunteers. Am J Psychiatry 2002; 159:1944-1946.
204. Theberge J, Al-Semaan Y, Menon P, et al. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. Am J Psychiatry 2003; 160:2231-2233.
205. Hakyemez B, Yücel K, Bora İ. Temporal lob epilepsili olgularda kalitatif ve kantitatif MRG bulgularının klinik tanı değeri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2003; 9:157-16.
206. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. J Neurochem 1992; 59: 55-61.
207. Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and Nacetyl-L-asparty l glutamate in the vertebrate brain: role in glial cel lspecific signaling. J Neurochem. 2000; 75: 453-459.
208. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopyv and its application to neuropsychiatric disorders. Can J Psychiatry. 2002; 47: 315-326.
209. Glitz DA, Manji HK, Moore GJ. Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. Seminars in Clinical Neuropsychiatry. 2002; 7: 269-280.

