

Beyaz Cevher Lezyonları ve Migren / White Matter Lesions and Migrain

M. Fahrettin Över,¹ Şebnem Bıçakçı,¹ Yakup Sarıca,¹ Yaşar Sertdemir²
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Biyoistatistik² Anabilim Dalı, ADANA

ABSTRACT

White Matter Lesions and Migrain

Scientific background: There are close correlations between subclinical ischaemic strokes and white matter lesions (WML) in migraineurs as shown by imaging studies. T2-weighted images of migraine patients displayed hyperintense lesions in 6-29% of the cases in different studies. It is well known that the presence of migrain, especially migrain with aura, is an important risk factor for ischaemic stroke.

Objective: The aim of this study is to investigate the clinical and diagnostic features of migrain patients with and without WML in T2-weighted MR images.

Method: Patients, according to the criteria of ICD-II, diagnosed as migrain with and without aura were subjected in this prospective study. Following to obtain informed consents, patients were grouped according to the presence or absence of WML as group 1 and group 2, respectively. Each group has been evaluated considering their demographic data, medical history, physical and neurological findings, the features of headache, hemogram, biochemical analysis and the level of homosistein.

Results: When the headache characteristics and demographic data were compared, no differences were encountered between two groups. However, mean homosistein level was found to be higher in patient with WML in MRI.

Conclusion: Except the higher levels of homosistein, the presence of WML in migrain patient did not differ for the vascular risk factor and other clinical features. Hence, the association between migrain and ischaemic stroke seems to be hypothetical rather than evidence based although there seem to be a proximity between migraine with aura and white matter lesions in our subjects.

Keywords: migraine, white matter lesions (WML), ischaemic stroke

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Şebnem Bıçakçı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA
Tel: 0322 338 64 23
sebnemb@cu.edu.tr

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 08.02.2007
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2007

ÖZET

Bilimsel zemin: Migrenli olgularda, posteriyor sirkülasyonda subklinik inmeler ve beyaz cevher lezyon (BCL) yüküklüğü arasında birebir ilişki vardır. T2 sekanslı görüntülerde bu hiperintens lezyonlar migrenli olgularda %6-29 arasında değişen oranlarda görülmüştür. Olgu kontrollü çalışmalarda ve popülasyon çalışmalarında migren öyküsü, özellikle de aural migren öyküsü iskemik inme için bir risk olarak kabul edilmektedir.

Amaç: Migren tanılı ve T2 sekans-MRG'de BCL saptanan ve saptanmayan olguların klinik ve tanısal açılarından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Prospektif bir çalışma olup Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'nde Haziran 2004-Ağustos 2006 yılları arasında ICD-II sınıflaması ölçütlerine göre migren tanısı alan kişiler çalışmaya alınmıştır. MRG'de BCL belirlenen ve belirlenmeyen hastalar olarak iki farklı grupta ve kişisel onayları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Olguların demografik verileri, öz ve soygeçmiş özellikleri, alışkanlıkları, başağrısı özellikleri, ayrıntılı fizik ve nörolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Olguların hematolojik incelemeleri (tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmesi) ve homosistein düzeyleri değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Hasta ve kontrol grubunda, klinik özellikleri açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiş, BCL olan olgularda kontrol grubuna göre homosistein ortalama düzeyi yüksek olarak saptanmıştır.

Yorum: Bulgularımız, migrenli olgularda, MRG'de BCL'nin varlığı, vasküler risk faktörleri ve olguların klinik özellikleri açısından bir fark ortaya koymamaktadır. Bu noktadan hareketle, migren ile iskemik inme birlikteliği için etiyolojik ortak bir açıklama getirmek ve BCL'leri bir belirteç olarak tanımlamak olası görünmemektedir. Ancak aural migren ile BCL'ler arasında bir yakınlık olabileceği öngörüsüne varılmıştır.

Anahtar kelimeler: migren, beyaz cevher lezyonları (BCL), iskemik inme

GİRİŞ

Migren, genel popülasyonda çok yaygın kronik ve multifokal nörovasküler bir hastalıktır. Disabilitenin eşlik ettiği baş ağrısı ve otonomik sinir sistemi disfonksiyonu yanında, olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aura ya da assosiyе semptom niteliğindeki nörolojik belirtiler tipik özellikleridir.¹ Nörolojik hastalıklar içerisinde, yetişkinlerde yaşam boyu prevalansı kadınlarda %33, erkeklerde ise %13 olarak bildirilmektedir.² Migren genetik olarak da multifaktöriyel bir hastalıktır, nitekim çok sayıda genetik geçiş formu tanımlanmıştır.

Son on beş yıl içerisinde yapılan çalışmalarda, migrenli olgularda kronik seyir sırasında sublinik posteriyör sirkülasyon inmeleri ve beyaz cevher lezyon (BCL) yükünlüğü arasında birebir bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Yine hastane tabanlı çalışmalarda, inme gelişen gençlerde migren prevalansı daha yüksek saptanmıştır.³ Olgu kontrollü ve popülasyon temelli çalışmalarda da gelinen noktada, iskemik inme için migren öyküsü, özellikle de auralı migren öyküsü bir risk olarak kabul edilmektedir.⁴⁻¹⁰

Bugüne kadar pek çok olgu migrene bağlı infarkt ya da migrenin tetiklediği inme olarak tanımlanmıştır. 40 yaş altında migrenöz infarktlar %1,4-14 arasında tahmin edilmektedir.^{6,10} İnme gibi ağır semptomatik olguların izlendiği hastane popülasyonunda yapılmış olan çalışmalarda, migren -göreceli olarak- daha sık tanımlanmıştır. MRG'de hiperintens BCL olarak saptanan ve nedeni tam olarak anlaşılamayan bu lezyonlar, %6-29 arasında değişen oranlarda migren ile ilintilendirilmiştir.¹¹⁻¹⁵

Bu çalışmada, migrenli olgularda, T2 sekans-MRG'de BCL saptanan ve saptanmayan olguların klinik değerlendirme ile karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı Polikliniği'nde, Haziran 2004-Ağustos 2006 yılları arasında prospektif olarak planlanmıştır. Öyküsünde sadece migren niteliğinde baş ağrıları saptanarak migren tanısına varılan, incelemeleri sırasında BCL görülen olgular yanında, yine migren tanılı, fakat normal MRG saptanmış, önceki grup ile demografik ve klinik olarak benzer özellikler gösteren olgular da çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların kişisel onayları alınmıştır.

Olguların ilk aşamada demografik verileri, öz geçmiş ve soygeçmiş özellikleri, alışkanlıkları kaydedildikten sonra, baş ağrısı özellikleri değerlendirilmiştir. Baş ağrılarının öykü süresi, tetikleyicileri, sıklığı, varsa prodromal, aural belirtileri, ağrı tipi, şiddeti ve süresi, eşlik eden semptomlar, atak sırasında kullanılan kurtarma ilaçları ve alınan yanıt belirlenmiştir. Ayrıntılı fizik ve nörolojik değerlendirme yapıldıktan sonra, olguya, öykü özellikleri göz önüne alınarak ICD-II sınıflaması ölçütlerine göre migren alt tiplerinden uygun tanı konulmuştur.¹⁶

Çalışmaya alınan olgulardan tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme yanı sıra, homosistein düzeyleri ve MRG incelemesi istenmiştir. BCL saptanan olgularla benzer yaş aralığında kontrol grubundan elde edilen veriler, Excell data programında dökümanite edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS ve 14.0 paket programı kullanılmıştır. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-kare, sürekli değişkenlerin ve skorların ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney, üçlü grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Migren tanılı ve MRG ile BCL gözlenen 34 olgu ile (Grup 1), yine migren tanılı fakat normal MRI

bulguları gösteren 29 olgu (Grup 2) olmak üzere toplam 63 olgu incelenmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin yaş ortalaması $39,50 \pm 10,66$ ve $36,03 \pm 10,66$ yıl olup, gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Kadın/Erkek oranı da sırasıyla 30/4 ve 24/5 olarak belirlenmiş, her iki grupta cinsiyet açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir.

Öz geçmiş ve alışkanlıkları değerlendirildiğinde, kafein sık kullanımı BCL olan grupta %48,4, normal MRG gösteren Grup 2'de %51,6 gibi yüksek bir değerdir. Sigara kullanımı, Grup 2'de Grup 1'e göre çok yüksek orandadır (Grup 1: %31,8; Grup 2: %68,2). BCL tanımlanan olgularda 1/3 oranında aşırı analjezik kullanıldığı ve bu ilaçların da %80 oranında kafein içeren kombine analjezikler olduğu görülmüştür. Ergo ve triptan kullanımı, BCL saptanan olgularda %16,7, BCL olmayan olgularda ise %20,6 oranında saptanmıştır; iki grup arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır.

Hipertansiyon (HT) BCL olan olguların %29,4, BCL olmayan olguların %20,7'sinde saptanmıştır. Diabetes Mellitus (DM) Grup 1'de %5,9 oranında belirlenmiştir. Grup 2'de ise diyabetik olgu yoktur. Vasküler kalp hastalığı, vaskülit ve geçirilmiş inme öyküsü, her iki grupta da bulunmamaktadır.

Aile öyküleri değerlendirildiğinde, ailede migren öyküsü Grup 1'de %47,2, Grup 2'de ise %52,8 oranında saptanmıştır. BCL grubunun tamamının birinci dereceden yakınlarında, Grup 2'deki olguların %78,9 oranında birinci dereceden yakınlarında migren öyküsü tanımlanmıştır. Olguların aile öykülerinde vasküler risk faktörleri (DM, hipertansiyon, vasküler kalp hastalığı, inme) arasında farklılık gözlenmemiştir. Bu oran, BCL grubunda %47,7, Grup 2'de ise %52,3 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da nörolojik muayenede anormal bulgu saptanmamıştır.

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de ve tanı özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Tanısal değerlendirme, ICD-II ölçütlerine göre yapılmıştır. Buna göre, olgularda aurasız migren, auralı migren, olası aurasız migren, kronik migren, baziler migren, ağrısız aura, sporadik hemiplejik migren tanılarına varılmıştır. Auralı migren tipi baş ağrılarının, aurasız migren tipi ağrılara göre daha genç bir popülasyonda gözlemlendiği saptanmıştır ($p < 0,05$). BCL'leri auralı migren tanımlanan olgular da, istatistiksel olarak daha anlamlı olmamasına karşın, daha sık gözlenmektedir ($p > 0,05$). Aurasız migrenli olguların da baş ağrısı öykü süresi, atak süresi, istatistiksel olarak anlamlı olmaksızın, daha yüksek

Tablo 1. Baş ağrılarının genel klinik özellikleri

Parametreler	BCL olan hastalar N: 34 olgu	BCL olmayan hastalar N: 29 olgu
Baş ağrısı süresi (ortalama yıl)	$12,00 \pm 9,468$	$11,76 \pm 10,2$
Prodrom %	%52,5	%47,5
Aura %	%59,3	%40,7
Şiddet (VAS)	$8,03 \pm 1,56$	$8,41 \pm 1,57$
Taraf çoklukla (Unilateral – Bilateral)	%43,2, %68	%56,8, %30,8
Ağrı tipi (pulsatil)	%88,2	%93,1
Ağrı süresi (saat)	$34,38 \pm 24,35$	$25,32 \pm 23,59$
Ağrı sıklığı		
Haftada 1-2	%64,7	%55,2
Ayda 1-2	%23,2	%17,2
Yılda birkaç kez	%14,7	%24,1
Bulantı %	%88,2	%96,6
Kusma %	%48,1	%51,9
Fonofobi %	%54,8	%45,2
Fotofobi %	%55,0	%45,0
Analjeziğe yanıt %	%55,9	%48,3

Tablo 2. ICD-II'ye göre olguların tanı özellikleri

Sınıflama	Tanı	BCL olan hastalar		BCL olmayan hastalar	
		% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
1.1	Aurasız migren	41,9 (13)		58,1 (18)	
1.2.1		73,3 (11)		26,7 (4)	
1.2.3	Auralı Migren	100 (1)		0 (0)	
1.2.5	ve	0		100 (1)	
1.2.6	Alt Tipleri	75 (3)		25 (1)	
1.5.1	Kronik Migren	33,3 (1)		66,7 (2)	
1.6.1	Olası Aurasız Migren	75 (6)		25 (2)	

1.2.1: Migren başağrılı özgün aura, 1.2.3: Başağrısız özgün aura, 1.2.5: Sporadik hemiplejik migren, 1.2.6: Baziler migren

oranda gözlenmektedir. Her iki grupta ağrı şiddeti (VAS) yönünden farklılık gözlenmemiştir.

Tam kan sayımı, kan biyokimyası (glukoz, total kolesterol, total lipid, HDL kolesterol, LDL kolesterol) ve homosistein düzeyine bakılmıştır. İki grupta kan sayımı ve kanda biyokimyasal değerler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, homosistein ortalama değerleri hasta grubunda 18,93 umol/L, BCL bulunmayan olgularda ise 11,33 umol/L olarak saptanmış, BCL olan hastalarda migren alt grupları göz önüne alınmaksızın homosistein değerleri yüksek olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenli hastalarda bir MR bulgusu olarak BCL'ler normal popülasyona göre daha sık saptanmıştır.¹¹⁻¹⁵ Bu lezyonlar bazen hiçbir vasküler risk faktörü tanımlanmayan veya oral kontraseptif, ergotamin ve triptan kullanımı bildirilmeyen genç popülasyonda da saptanmaktadır. Öyle ise "Migren hastalarında bu lezyonların klinik ve tanısız anlamı var mıdır?" sorusunun yanıtı aranmalıdır. Nitekim son birkaç yılda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle, bu lezyonların büyük bir çoğunlukla beyaz cevherde olmakla birlikte gri cevherde de yer alabildiğini ve daima bir nörolojik hastalığın belirteci anlamına gelmediğini biliyoruz.¹⁷ Lezyonların neden(ler)i de açıklanamamış değildir.

Diğer taraftan, bugüne değin yapılan çalışmalar sonucu tanımlanan subklinik lezyonlara, özellikle migrenli olgularda normal popülasyona göre daha sık rastlanmakta olduğu belirlenmiştir. Kruit ve arkadaşları, popülasyon temelli 435 olguya dayanan çalışmada (CAMERA), migren tipi ve atak özellikleri dikkate alınmaksızın, migrenli olgularda BCL ve serebellar infarkt benzeri lezyonları anlamlı yüksek bulmuşlardır.¹² Swartz ve arkadaşlarının, 1991-2001 yılları arasında yapılan 7 prospektif çalışmayı irdeledikleri analizde, migrenli olgularda BCL görülme riski, migrensiz olgulara göre daha yüksek oranlardadır.¹⁵ Bu olguların genç ve hiçbir serebrovasküler risk faktörü taşımayan olması, oldukça dikkat çekicidir. Araştırmacılar, komorbid vasküler risk faktörlerini dikkate almaksızın, migren ve BCL arasında güçlü bir ilişki olduğunu iddia etmişler ve normal popülasyon ile karşılaştırıldığında migrenli olgularda dört kat yüksek oranda BCL saptamışlardır.¹⁵

Migren ve BCL lezyonları arasındaki ilişki özellikle migren-inme birlikteliği açısından önemli bir veri olarak değerlendirilmektedir: Tanımlanan lezyonlar serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü ve belirteç olarak ileri sürülmüştür ve migren inme için bir risk faktörü gibi görünmektedir. CAMERA Çalışması'nda elde edilen datarlarla migren, kronik, epizodik ve zaman zaman progresif bir hastalık olarak yorumlanmıştır.¹² Milhaud ve arkadaşları, aktif migrenli 45 yaş altındaki özellikle auralı migrenli kadınlarda ve Kurth ve arkadaşları Women's Health Çalışması'nda, 55 yaşın altındaki migrenli kadınlarda iskemik inme

riskinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir.¹⁸⁻¹⁹ Etminan ve arkadaşları, oral kontraseptif kullananlarda, kullanmayanlara göre iskemik inme riskini sekiz kat daha yüksek saptamışlardır.²⁰

Bu çalışmadaki amacımız, BCL olan olgular ile BCL olmayan olguların vasküler risk faktörleri, aile öyküleri ve klinik özellikleri ile birlikte migren tanısı alt başlıkları düzeyinde karşılaştırılmasıdır. İstatistiksel olarak vardığımız sonuçta, BCL olan olgularla BCL olmayan olgular arasında, baş ağrısında yaşanan klinik seyir ve eşlikçiler açısından korelasyon saptanmamıştır. Büyük bir çoğunlukla bayan olan olgularımızda, iskemik inme risk faktörleri içerisinde yer alan uzun süreli oral kontraseptif ya da triptan ve ergo kullanımı bildirilmemiş, öte yandan sigara kullanımı BCL olan hastalarda daha az oranda bulunmuştur. Benzer şekilde, ailede vasküler hastalık sıklığı (inme, ASKH gibi) ve ailesel migren baş ağrısı öyküsü arasında ilişki bulunamamıştır. Tanısal değerlendirmede, istatistiksel bir anlamlılık taşıyamamakla birlikte, BCL olan olgularda, özellikle auralı migren ve baziler migren daha sık saptanmış ve tek ağrısız aura tanılı olgu da yine BCL olan olgular arasında yer almıştır.

Olgularda biyokimyasal değerlendirmelerin yanı sıra homosisteine bakılmış ve BCL olan olgularda homosistein ortalama düzeyi anlamlı oranlarda yüksek bulunmuştur. Hiçbir olguda nutrisyonel kayıp ve renal hastalık saptanmamıştır. Çalışmamızda, genetik homosisteinemi değerlendirilememiştir. Özellikle sağlıklı yaşlı popülasyonda BCL ile homosistein arasında ilişkinin varlığı bilinmektedir,²¹ ancak bugüne kadar migren ile homosistein arasında yapılan çalışmalarda bir ilişki belirlenmemiştir.²² Olgularımızın yaş grubunu dikkate aldığımızda, olgularımızda görülen BCL'lerin, yaşlılarda gözlediğimiz homosisteinemiye bağlı BCL'lerden farklı mekanizmalarla oluşmuş olabileceği daha uygun görünmektedir.

Sonuç olarak, BCL olan ve normal MRI gösteren olgular da karşılaştırıldığında, migrenin klinik olarak

benzer özellikler taşıdığı görülmüştür. İskemik inme-migren birlikteliği için BCL'ler bir belirteç olamamaktadır. Ancak, auralı migren ile BCL'ler arasında bir yakınlık olabileceği öngörüsüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferrari MD. Migraine. Lancet 1998;351:1043-1051.
2. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology 1994;44(Suppl. 4):17-23.
3. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. Arch Neurol 1992;49:825-27.
4. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke young women. BMJ 1995;310:830-833.
5. Carolei A, Marini C, De Matteis G. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. Lancet 1996;347:1503-1506.
6. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study: the World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999;318:13-18.
7. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. Journal of Clinical Epidemiology 1989;42:773-780.
8. Lampl C, Marecek S. Migraine and stroke – why do we talk about it? European Journal of Neurology 2006;13:215-219.
9. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. Archives of Neurology 1997;54:362-368.
10. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2002;73:747-750.
11. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. Headache 1992;32:287-291.
12. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004;291:427-34.
13. De Benedittis D, Lorenzetti A, Sina C, et al. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. Headache. 1995;36:264-248.
14. Gozke E, Ore O, Dortcan N, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. Headache 2004;44:166-169.
15. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with MRI white matter abnormalities: a meta-analysis. Arch Neurol 2004;61:1366-1368.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Headache Disorders, 2nd edn. Cephalalgia 2004;24(Suppl. 1):9-160.
17. Monika Bekiesińska-Figatowska. T2-hyperintense foci on brain MR imaging. Med Sci Monit, 2004;10(Suppl. 3):80-87.
18. Milhaud D, Bogousslavsky J, Van Melle G, et al. Ischemic stroke and active migraine. Neurology 2001;57:1805-18115.
19. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Headache, migraine and the risk of stroke in women [abstract]. Neurology 2004;62(Suppl. 5):187 (Abstract).

-
20. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
 21. Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A et al. Is Blood Homosisteine elevated in migraine? *Headache* 2001;41:779-781.
 22. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.