

Fonksiyonel Transkranyal Doppler ve Migren Baş Ağrısı

Nevzat Uzuner

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik bir çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda migrenin nöronal ve vasküler kökenli olduğu, atakların ortaya çıkışında beynin aşırı duyarlılığı düşünülmektedir. Olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların jeneratör rol oynayarak atağı başlattığı düşünülmektedir. Bunlardan lokus seruleus ve raphe nukleuslarından serotonerjik ve aminerjik uyarı ile serebral kan akımı düzenlenmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirlik etkilenmektedir.

Bu derlemede, fonksiyonel transkranyal Doppler incelemelerinin nasıl uygulandığı, baş ağrısız ve baş ağrılı dönemde migren hastalarında kortikal uyarılabilirlik, bilişsel alışkanlık fenomenini ile yapılan çalışmaların sonuçları gösterilmiştir.

Baş ağrısız dönemde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Migren hastalarının, ataklar arasında basit uyarı formlarına hipersensitif olduğunu gösteren çalışmaları yanısıra, basit ve komplike uyarılarla yapılan başka çalışmalarda normal sonuçlar da elde edilmiştir. Hasta seçimi, kullanılan yöntemlerin standart hale getirilmemesi önemli neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilişsel alışkanlık fenomeninin TCD ile değerlendirildiğinde; sağlıklı kişilerde basit ve komplike görsel uyarıya karşı elde edilen kan akım hızı değişikliklerinde alışkanlık fenomeninin gelişmekte ancak aurasız ve auralı migren hastalarında ataklar dışında bilişsel alışkanlık fenomeninin bozuk olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fonksiyonel transkranyal doppler, migren

Yazışma Adresi: Nevzat Uzuner

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Meşelik,
26480 ESKİŞEHİR

Tel: 0222 239 80 80 nuzuner@ogu.edu.tr , nevatuzuner@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 17.04.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.04.2004

Baş ağrılı dönemde aurasız migren hastalarında yapılan fonksiyonel TCD incelemesinde gerek maksimum gerekse göreceli kan akım değişimleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Auralı migren hastalarında ise, atak sırasında aura gelişen hemisferin arka dolaşım sisteminde vasküler hipertoniye ve/veya azalmış serebral uyarılmayı, veya her ikisinin birlikteliğini desteklemektedir. Bunun sonucunda atak sırasında, aura tarafında göreceli kan akım artışı yetersiz kalmakta ve aura semptomları gelişmektedir denilebilir. Ataklar arasında habituasyon kaybı, auralı migren patogenezinde nöronal komponentin daha ağırlıklı olarak rol oynadığına işaret edebilir.

Bunların ötesinde, bu çalışmalar elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilen bilişsel alışkanlık fenomeninin ortaya konmasında TCD'in de önemli yer tutabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Functional Transcranial Doppler and Migraine Headache

In recent years, a lot of studies have been performed in order to understand of migraine pathogenesis. All of these studies suggested that neuronal and vascular factors played important roles with a tight integration. Cortical hyper excitability was seemed to be a more important trigger factor for starting a migraine headache with a high probability of serotonergic and aminergic impulses coming from locus ceruleus and dorsal raphe nucleus which may have effect on regional

Keywords: functional transcranial doppler, migraine

blood flow in relation to cortical excitability.

In this review, general information of functional transcranial Doppler ultrasonography and the usage in migraine were mentioned. Briefly, cortical hyperexcitability and cognitive habituation phenomenon were analyzed and discussed in migraine patients during headache and headache-free period.

Studies in headache-free period gave inconsistent results. Normal or hyporeactivity to simple and complex stimuli were obtained in a few studies in patients with migraine during headache-free period in terms of functional transcranial Doppler, however, hyperactivity to simple stimuli was also suggested. Non-standardized methods, selection of patients and technical advances of Doppler instruments may be causative factors in these studies. When considering cognitive habituation phenomenon, it was demonstrated to either simple or complex stimuli using functional transcranial Doppler in healthy subjects similar as shown in the electrophysiological studies. While habituation phenomenon was not revealed in patients with migraine with or without aura during headache-free period, potentiation was demonstrated.

Functional transcranial Doppler examinations in patients with migraine without aura does not give any significant difference during headache period when comparing to headache-free period. However, lower vascular reactivity in the posterior circulation and/or hyporeactivity in the occipital neuronal structure was demonstrated during headache period in patients with migraine with aura. These observations are consistent with aura symptoms.

Finally, all of these studies by means of functional transcranial Doppler strongly suggested that, this simple investigating technique may be an important role in understanding the pathogenesis of migraine and similar disorders.

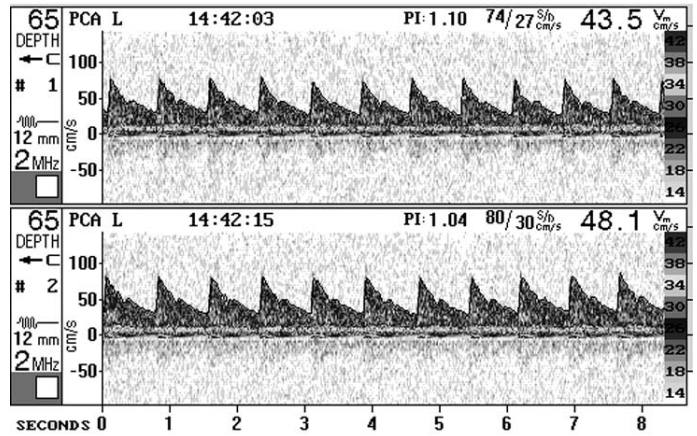
GİRİŞ

Nöron aktivitesi ile lokal serebral kan akımı arasında metabolik gereksinmeden dolayı fizyolojik bir bağlantı vardır. Buna vazonöronal coupling denir. Bu güne kadar vazonöronal coupling'i değerlendirmek için SPECT, PET ve fonksiyonel MRI gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır⁽¹⁻³⁾. Bu teknikler göreceli olarak yüksek uzaysal rezolusyona sahip olmalarına karşın düşük zamansal rezolusyonlara sahiptirler ve bu yüzden de anlık hemodinamik değişiklikleri göstermekte yetersizdirler. Ayrıca pahalı olmaları, kolay ulaşılabilir olmamaları, dışarıdan verilecek maddeye bağımlı olmaları, tekrarlanabilirliklerinin düşük olması, uygulama sürelerinin uzun olması ve bu sürede ileri derecede hasta uyumunun gerekliliği gibi olumsuz yönleri bulunmaktadır. Transkranyal Doppler sonografi (TCD), görsel uyarıya karşı gelişen kan akım değişikliklerini izlenen kan damarındaki kan akım hızı değişikliklerine karşılık olarak gösterebilmektedir^(4,5). Ayrıca, TCD yöntemi ile anlık cevaplar ölçülebildiğinden, hemodinamik değişiklikleri göstermekte diğer tekniklere üstünlük sağlamaktadır⁽⁶⁾.

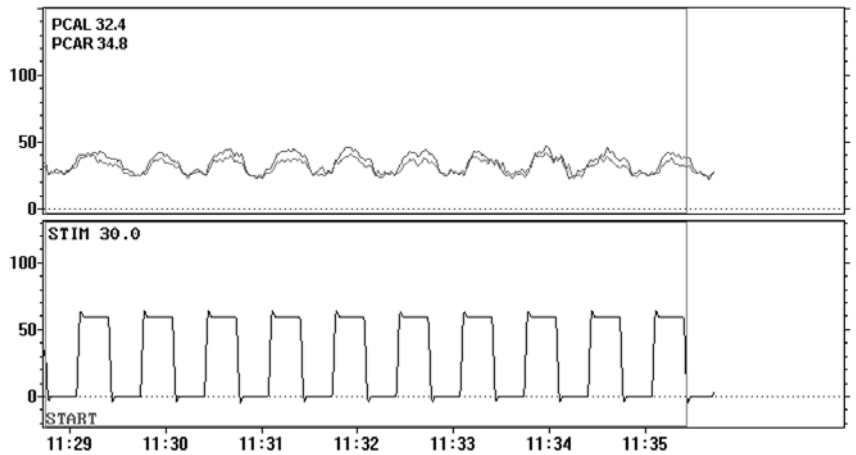
Günümüzde TCD, normal ve çeşitli patolojik durumlarda görsel uyarılara karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır⁽⁷⁻¹⁶⁾. Bu çalışmalarda uygulanan görsel uyarı teknikleri (gözler kapalı ve açık etrafa bakarken, farklı frekanslarda fotik uyarı, komplike hareketli objeleri izleme) birbirlerinden farklıdır ve bundan dolayı da elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır.

TCD incelemesi nasıl yapılmaktadır?

Test sessiz bir odada yapılmalıdır ve hastanın rahat bir pozisyonda olması sağlanmalıdır. Her iki PCA'nın ikinci parçası, 2 MHz'lik Doppler probları (pulse wave) ile temporal kemik üzerinden 55-70 mm'lik derinliklerde saptandıktan (akım yönü probdan uzaklaşır) sonra kafa bandı ile sıkıca

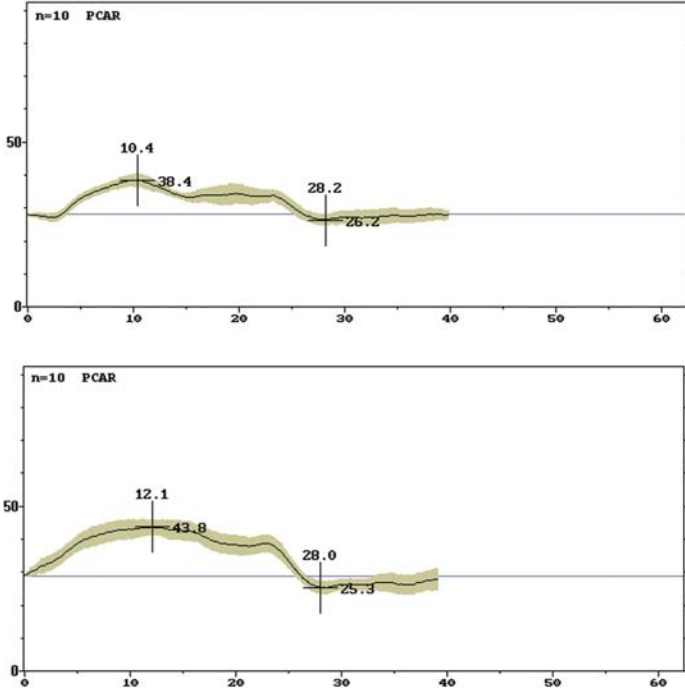


Şekil 1. PCA hız sinyalleri P2 segmentinden kaydedilmiştir. Üstteki spectra (gözler kapalı) dinlenme, alttaki ise (gözler açık) uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Göz açıldığında kan akım hızlarında artış olduğu görülmektedir. Depth, mm cinsinden derinliği, →[, akım yönünü; PI, pulsatilite indeksini; Vm, ortalama kan akım hızını; S/D, en fazla ve en düşük kan akım hızlarını göstermektedir.



Şekil 2. Her iki PCA'da 10 siklus boyunca eşzamanlı olarak ölçülen kan akım hızları. Her siklus 20 saniyelik dinlenme ve 20 saniyelik uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Gözlerin açılması düzenli olarak kan akım hızlarında artışa neden olmaktadır.

sabitleştirilirler. PCA'nın bulunup bulunmadığı, görsel uyarıya karşı kan akım hızında artış olmasına göre anlaşılır (Şekil 1). Basit görsel uyarı, 20 saniye süreyle gözler açık-parmak takip ederken ve 20 saniye gözler kapalı şeklinde uygulanır (Şekil 2). Komplike uyarı, 20 saniye süreyle renkli hareketli objeleri



Şekil 3. Üstteki şekil, 10 siklus boyunca uygulanan basit görsel uyarı sırasında PCA'nın P2 parçasından elde edilen ortalama kan akım hızlarını göstermektedir. Altındaki şekil ise komplike uyarıya karşılık gelmektedir. Her iki şekilde de görsel uyarının belirgin kan akım hızı artışına yol açtığı görülmektedir (ortalama±2standart hata). Ortalama teknik uygulaması, uyarıdan bağımsız istenmeyen faktörlerin sonucu etkilemesini engellemektedir⁽¹⁰⁾.

izleme ve 20 saniye gözler kapalı şeklinde uygulanabilir. Reaktivite, göreceli olarak kan akım hızlarındaki değişimler olarak hesaplanır [DBFv=100*(vs-vr)/vr]. D, göreceli kan akım hızı değişimini; Vs, en fazla kan akım hızını; Vr, en düşük kan akım hızını göstermektedir (Şekil 3).

Tablo 1. Basit ve komplike görsel uyarı ile oluşturulan kan akım hızı değişiklikleri

n=14	r-vr (cm/s)	r-vs (cm/s)	1 p değeri	l-vr (cm/s)	l-vs (cm/s)	2 p değeri
Basit uyarı	34,7±1,7	45,9±2,3	<0,001	36,4±1,8	47,8±2,7	<0,001
Komplike uyarı	34,7±1,9	49,8±2,8	<0,001	36,8±1,8	52,6±2,8	<0,001

1 paired t-testi (r, sağ taraf), 2 paired t-testi (l, sol taraf)

Basit ve komplike uyarı arasındaki farklılıkları gösteren önceki bir çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir⁽¹⁷⁾. Tablo 1'de görüldüğü gibi kan akım

hızları görsel uyarı ile belirgin olarak artmıştır (p<0.001). Hem basit hem de komplike uyarı sırasında sol-sağ taraflar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Dinlenme sırasında elde edilen kan akım hızları basit ve komplike uyarı sırasında hemen hemen aynı olmasına karşın, komplike uyarıda maksimum kan akım hızları beklendiği gibi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001 ve p=0.001, sırasıyla sol ve sağ PCA). Bunun sonucunda da göreceli kan akım hızı değişiklikleri komplike uyarıda basit uyarıya göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0.008 ve p<0.005, sırasıyla sol ve sağ PCA) (Tablo 2).

Tablo 2. Basit ve komplike görsel uyarıyla oluşturulan kan akım hızı verileri

n=14	Basit uyarı	Komplike uyarı	1 p değeri
r-vmean (cm/s)	40,3±1,9	42,6±2,2	<0,002
r-vs (cm/s)	45,9±2,3	49,8±2,8	<0,001
r-vr (cm/s)	34,7±1,7	34,7±1,9	AD
r-Dbfv (%)	33,0±3,7	44,8±2,2	<0,005
l-vmean (cm/s)	41,6±2,2	44,9±2,2	<0,001
l-vs (cm/s)	47,8±2,7	52,6±2,8	<0,001
l-vr (cm/s)	36,4±1,8	36,8±1,8	AD
l-Dbfv (%)	31,3±3,4	43,5±5,0	<0,008

1 unpaired t-testi; (r, sağ taraf; l, sol taraf)

AD; anlamlı değil

Sonuç olarak, görsel uyarı her iki PCA'da belirgin kan akım hızlarına neden olmaktadır. Uyarı komplike hale geldikçe kan akım hızlarındaki artışta yüksek olmaktadır. Mekanizmasına kısaca bakacak olursak; nöron fonksiyonuna, metabolik ihtiyaçtan dolayı artmış bölgesel kan akımı eşlik eder. Buna vazonöronal coupling denir. Kısaca, snaptik aralıkta artan K⁺ iyonu astrositler aracılığı ile snaptik aralıktan alınmakta ve afinitesi daha yüksek olan endotel hücrelerine yönlendirilmektedir⁽¹⁸⁾. Ca⁺⁺'a bağımlı K⁺ kanalları esas yolu oluşturmakta, endotel hücrelerinden salınan NO radikallerinin etkileşimi⁽¹⁹⁾ sonucunda cAMP ve cGMP seviyelerindeki artış⁽²⁰⁾ kaslarda gevşemeye ve arteriollerde dilatasyonu gerçekleştirmektedir. Böylece bölgeye gelen kan akımı artmakta ve metabolik ihtiyaç karşılanmaktadır.

Otoreglatuvar vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon küçük kortikal damarlarla sınırlı olduğu düşünüldüğünde, kan

akım hızlarındaki değişim ile kan akımı değişimi lineer ilişki göstermektedir⁽²¹⁾. Böyle bir durumda, bazal serebral arterlerin çaplarındaki ufak değişimler ihmal edilebilir düzeydedir ve bundan dolayı, TCD ile elde edilen göreceli kan akım hızı değişiklikleri göreceli kan akım değişikliklerine karşılık gelmektedir⁽²²⁾. Görsel uyarıya karşı posterior cerebral arterlerde kan akım hızındaki değişiklikler ve ilişkili oksipital korteks bölgesinde ortaya çıkan perfüzyon değişikliklerini doğrulama çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde; sağ-sol taraflar arasında anlamlı farklılık olmaksızın kan akım hızlarında %35 artış ve oksipital bölgede %25 perfüzyon artışı sağlanmıştır. Kan akım hızları artışı ile perfüzyon artışı arasında da anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir ($r=0,833$; $p<0.01$)⁽²³⁾.

Bundan başka, bölgesel kan akım değişiklikleri verilen uyarının karışıklığına ve kalitesine bağlıdır⁽²⁴⁾. Eğer, kişi sadece etrafa bakıyor ise uyarılan görsel korteks sınırlı bir alanda kalır ve bunun sonucunda elde edilen sonuçlar da beklendiği gibi düşüktür. Buna karşın, karmaşık uyarılar yalnızca oksipital korteksi uyarmakla kalmaz, beraberinde yardımcı oksipital kortekside uyarır. Sonuçta daha yüksek veriler elde edilir. Ayrıca, basit görsel uyarı çeşitli şekillerde yapılabildiği gibi, uygulanan kişinin kooperasyonundan fazla etkilenmemektedir. Buna karşılık, karmaşık uyarı daha yüksek cevaplar sağlamasına rağmen daha fazla hasta kooperasyonu gerektirmektedir.

Nörovasküler hipotez

Geleneksel olarak migren patofizyolojisindeki tartışmalar iki teori etrafında toplanmaktadır. Bunların ilki vazojenik teoridir. Buna göre vazokonstriksiyon sonucunda geçici iskemi olmakta ve bu da aura semptomlarına neden olmaktadır. Peşinden gelişen rebound vazodilatasyon ise trigeminal sinir liflerini uyararak baş ağrısının algılanmasına neden olmaktadır. Buna karşın nörojenik teoride; migrenin serebral bir bozukluk olduğu, vasküler değişimlerin ise nöron fonksiyon bozukluğunun bir yansıması olduğu ileri sürülmektedir. Bu gün iki teori birleştirilerek nörovasküler hipotez olarak güncellenmiştir.

Migren baş ağrısı atağının perivasküler trigeminal sinir terminallerinin uyarılması ile başladığı düşünülmektedir. Buradan vazoaaktif peptidler duramater içine salınmaktadır. Lokal olarak salınan bu maddelerden CGRP vazodilatasyona neden olurken, SP plazma ekstrasvazasyonuna ve plateletlerinin lizisine ve mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olmaktadır. Böylece ağrı oluşturan diğer maddelerin salınmasına ve komşu trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına

neden olmaktadır. Böylece ortaya çıkan nörojenik enflamasyon meninksler boyunca yayılmaktadır. Bu reaksiyon bulbar ve talamik yollar vasıtası ile duyuşal kortekse ulaşmakta ve migren ağrısı oluşmaktadır.

Santral nörotransmitterlerin hem ağrının iletilmesinde hem de vazomotor kontrol üzerindeki etkileri en önemli teorilerden birini oluşturmaktadır. Bu gün için migren fizyopatolojisinde en fazla 5HT1B ve 5HT1D reseptörleri üzerinde durulmaktadır. Hiposerotonin teorisi ile cerebral mikrovasküler yapının nitrik okside aşırı duyarlılığı açıklanabilmektedir⁽²⁵⁾. Serotonin reseptörleri düz kas hücrelerinde, damar duvarındaki endotel hücrelerinde ve perivasküler trigeminal sinir sonlanmalarında eksprese edilirler.

Bütün bu gelişmelere rağmen, migren fizyopatolojisinin altında yatan komplike mekanizmalar hala sırrını korumaya devam etmektedir. Üç klinik belirti ya da bulgu (ağrı, aura ve eşlik eden diğer belirtiler) ve üç klinik yapı (beyin, dural-meningeal yapılar ile intrakranyal damarlar ve trigeminal sinir etkilenen bu komplike yapının içinde yer almaktadır. Atak sırasında ortaya çıkan kan akım değişiklikleri, hücre (nöronal, periferik, trombositler) ve hücre içi seviyelerdeki (mitokondrial) değişiklikler birden fazla faktörü etkileyebilen santral nörotransmitterlerin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte migren atağı ile migren hastalığını birbirinden ayırt etmek de gerekir. Kriz mekanizmaları ile hastalık mekanizmaları birbirinden ayrı düşünülmelidir. Bu nedenle migren hastalarını atak sırasında ve atak dışında incelemek ve anlamak gereklidir.

Baş ağrısız dönemde yapılan çalışmalar

Migrenli hastalarda , baş ağrısız dönemde görsel uyarılmış cevapları inceleyen öncü TCD çalışması çok azdır^(26,27). Bununla ilgili ilk raporda, PCA'larda basit göz açma ve kapamaya kan akım hızı cevabı, migrenli hastalarda (%14.1), kontrollere (%11.4) göre daha belirgindir. Bu yazıda, migren hastalarındaki ışık uyarana bu belirgin cevaptan, damar tonusunun artışı ve instabilitesinin sorumlu olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Diğer çalışma da benzer sonuçlar göstermektedir. PCA'larda görsel uyarılmış kan akım cevabı oluşturmak için uyguladıkları, ışık uyarısı ve komplike imajların izlenmesidir. Migren hastalarında her iki PCA'da kan akım hızlarında, görsel uyarı ile (%17.4) ve komplike imajların izlenmesi ile (%20.3) artış gözlenirken; kontrol gruplarında bu değerler (sırasıyla %9.9 ve %10.2) daha düşük bulunmuştur. Özet olarak, farklı metotlar kullanılan bu iki çalışmanın sonuçları, migren hastalarının, ataklar

arasında bazı uyarı formlarına hipersensitif olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda kullanılan görsel uyarı basit uyarı tipindedir. Basit uyarı verilerek yapılan bizim bir çalışmamızda bu değerler daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda %32 oranında artış elde edilirken, atak dışında olan aurasız migren hastalarında bu artış baş ağrılı tarafta %32 ve baş ağrısız tarafta 34 oranında gerçekleşmiştir⁽¹¹⁾. Bizim çalışma sonuçlarımız, önceki çalışmaların aksine migren hastalarında atak dışında artmış vasomotor reaktiviteyi desteklememiştir. Kullanılan yöntemlerin farklılığı bu sonucu doğurabilir demekle beraber, yıllar içerisinde kullanılan cihazların teknik özelliklerinin farklılaştığı da göz önüne alınmalıdır.

Bilişsel alışkanlık fenomeni

Migren hastalarında uyarılmış ve olaya bağlı potansiyeller kullanılarak çok fazla sayıda yapılmış elektrofizyolojik çalışmalar, atak dışında iken kortikal bilgi işleme işlevinin bozuk olduğunu ve bilişsel alışkanlık fenomeninin bozulduğunu göstermektedir⁽²⁸⁻³¹⁾. Bunun nedeni olarak azalmış santral serotonerjik uyarım olduğu ileri sürülmektedir⁽³²⁾. Dorsal raphe nükleusundaki serotonerjik nöronların kortikal uyarılma üzerine düzenli ve yaygın etkinlikleri bilinmektedir⁽³³⁾. Ataklar arasında düşük plazma serotonin değerleri⁽³⁴⁾, ataklar arasında düşük santral serotonerjik aktiviteyi işaret edebilmektedir. Habitasyon defisitinin subkortiko-kortikal aminerjik yolaktaki hipofonksiyona bağlı sensoryal korteksin preaktivasyon düzeyindeki azalmaya bağlı olabilir. Habitasyon kaybı, migrende sensoryal süreçte interiktal anormallik en temel ve en önemli mekanizmadır. Atak sırasında ise plazma serotonin düzeylerindeki artışla birlikte santral serotonerjik aktivite artmakta ve bunun sonucunda da alışkanlık fenomeni normale dönmektedir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Santral serotonerjik aktivitedeki bu değişimlerin genetik olarak anormal kalsiyum

kanallarından dolayı olup olmadığı halen tartışmalıdır^(38,39).

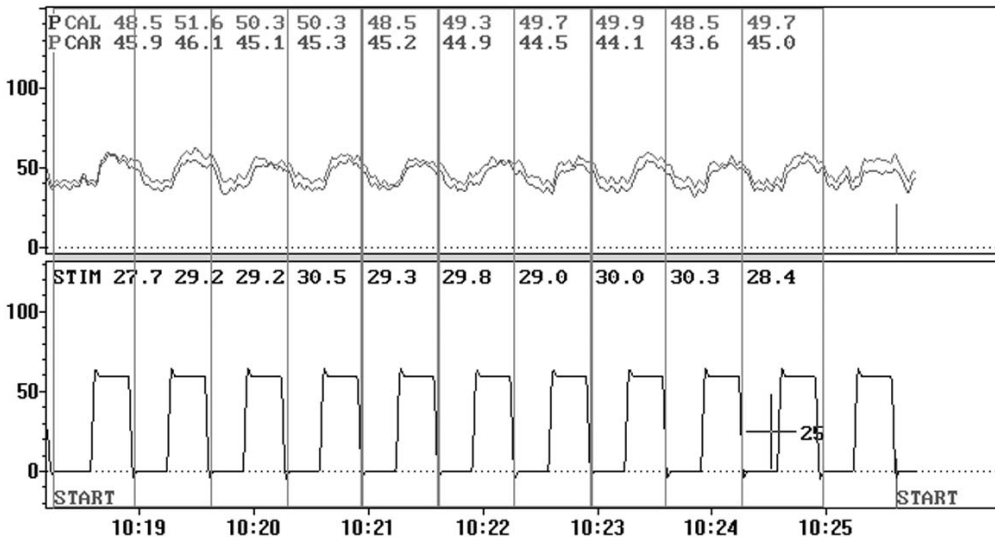
Bilişsel alışkanlık fenomeninin TCD ile değerlendirilmesi, kendi çalışmamız dışında yapılmamıştır⁽⁴⁰⁾. Bu çalışmamızda 14 sağlıklı bireye basit ve komplike görsel uyarı yukarıda anlatılan yöntemle uygulanmıştır. Daha sonra, 10 siklus boyunca elde edilen veriler, her bir siklus için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve her bir siklusta kan akım hızı artışının diğer siklulardaki kan akım hızı artışları ile karşılaştırılması yapılmıştır (Şekil 4). Veriler, univariate varyans analizi ile değerlendirilmiş ve post Hoc testte Tukey HSD analizi kullanılarak sikluslar arasındaki anlamlılık ölçülmüştür.

Tablo 3'de sağlıklı kişilerde basit ve komplike görsel uyarıya karşı elde edilen kan akım hızı değişiklikleri görülmektedir. Sağlıklı kişilerde basit ve komplike görsel uyarıya karşı elde edilen kan akım hızı değişiklikleri 4. siklustan itibaren alışkanlık fenomeninin geliştiğini göstermektedir.

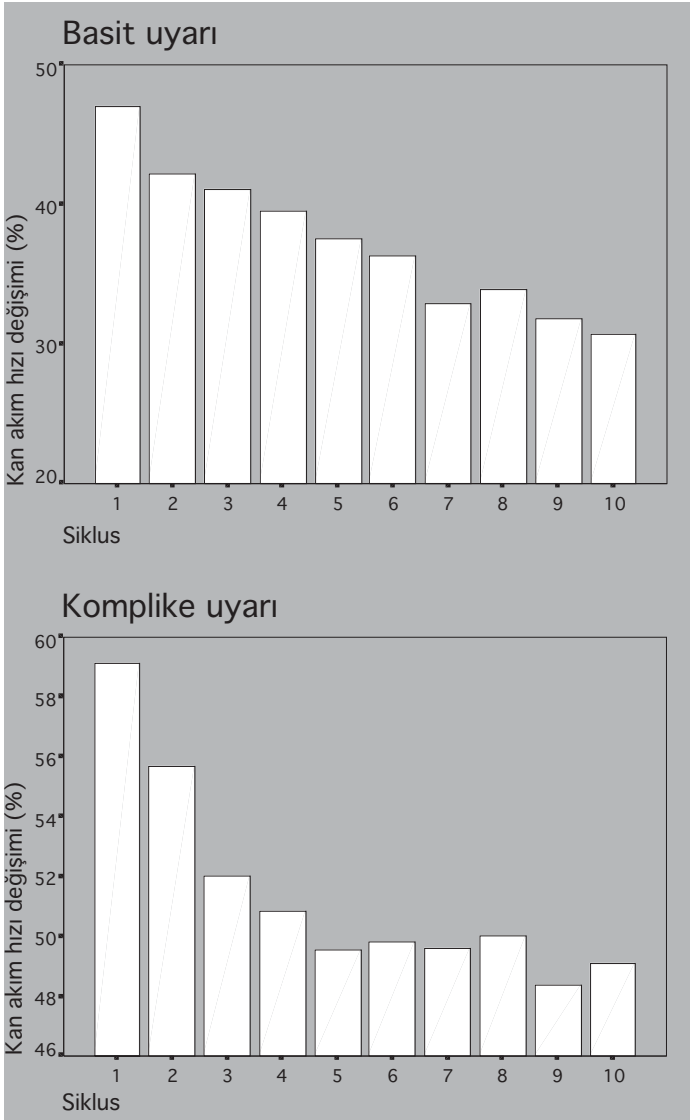
Tablo 3. Sağlıklı kişilerde basit ve komplike görsel uyarıya karşı elde edilen göreceli kan akım hızı değişikliklerinin 10 siklus boyunca dağılımı

Siklus	Basit uyarı	Komplike uyarı
1	47,070	59,115
2	42,145	55,653
3	41,096	52,007
4	39,520*	50,837*
5	37,569*	49,551*
6	36,339*	49,787*
7	32,892*	49,614*
8	33,948*	49,996*
9	31,755*	48,351*
10	30,656*	49,068*

Univariate analysis of variance, post hoc test (Tukey HSD)



Şekil 4. Her iki PCA'da 10 siklus boyunca eşzamanlı olarak ölçülen kan akım hızları. Her siklus 20 saniyelik dinlenme ve 20 saniyelik uyarı dönemine karşılık gelmektedir.



Şekil 5. Basit (üstteki) ve komplike (alttaki) uyarı ile elde edilen kan akım hızlarının ardı sıra gelen sikluslarda giderek azalması normal bireylerde uyarıya karşı gelişen alışkanlığı göstermektedir.

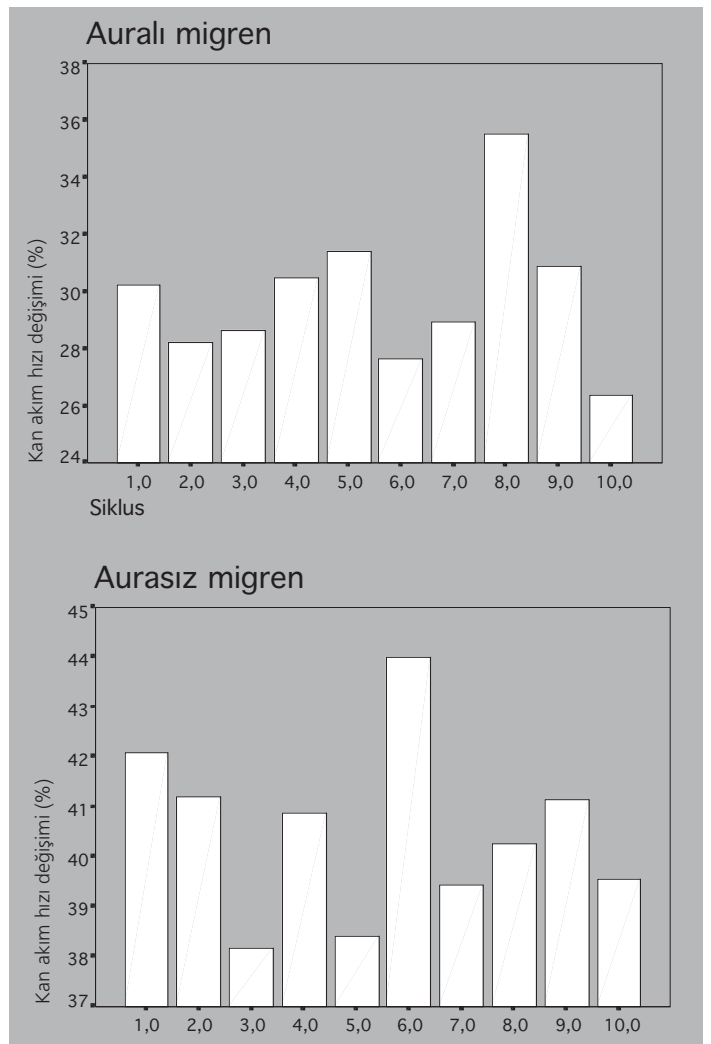
Basit uyarıda elde edilen kan akım hızı değişiklikleri ilk siklusta %47 olmasına karşın, giderek azalarak 10.siklusta %30 düzeylerine inmektedir ($p<0,05$). Aynı durum komplike uyarıda da görülmüş olup; %59'luk bir artış ile başladıktan sonra 10.siklusta artış %49 olarak elde edilmiştir ($<0,05$) (Şekil 5).

Aurasız ve auralı migren hastalarında her siklusta benzer oranda kan akım hızı artışı, hatta sonraki sikluslarda daha yüksek kan akım hızı artışları olduğu görülmektedir (Tablo 4 ve Şekil 6). Bu veriler, migren hastalarında ataklar dışında bilişsel alışkanlık fenomeninin bozuk olduğuna işaret etmektedir.

Tablo 4. Migren hastalarında görsel uyarıya karşı elde edilen göreceli kan akım hızı değişikliklerinin 10 siklus boyunca dağılımı

Siklus	Auralı migren	Aurasız migren
1	30,225	42,075
2	28,200	41,219
3	28,650	38,162
4	30,475	40,881
5	31,425	38,406
6	27,650	44,013
7	28,950	39,431
8	35,550	40,263
9	30,875	41,144
10	26,375	39,556

Univariate analysis of variance, post hoc test (Tukey HSD)



Şekil 6. Migren hastalarında 10 siklus boyunca PCA'lardan elde edilen kan akım hızları alışkanlık fenomenini göstermemektedir.

Ataklar arasında habituasyon kaybı, auralı migren patogenezinde nöronal komponentin daha ağırlıklı olarak rol oynadığına işaret edebilir. Habituasyon komplike nörobiyolojik fenomen olmasına rağmen kortikal uyarılmış

aktivasyon ve preaktivasyon eksitabilite düzeyine bağlı olması çok önemlidir. Burada kortikal eksitabilitenin preaktivasyon düzeyini belirleyen beyinspındaki noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmitterlerdir. Özellikle raphe-kortikal seratonerjik yolakta düşük interiktal aktivite migrende elektrofizyolojik anormallikler yol açmaktadır. Kortikal aktivasyonda azalma sağlıklı kontrollerde habituasyon kaybına, artmış aktivasyon ise migrenlilerde habituasyon paterninin normale gelmesine yol açmaktadır.

Kortikal habituasyon tekrarlayan aşırı stimülasyona karşı koruyucu bir mekanizma olup, komplike, bölgesel ve fonksiyonla ilişkili mekanizmalara eşlik eden bir fenomendir. Serebral kortekste talamokortikal inputlarla gelen eksitör nöronlar, intrakortikal inhibitör internöronlar ve subkortiko-kortikal nörotransmitter iletişi (serotonin gibi) ile modüle edilir. Migrenlilerde visual korteks interiktal dönemde hipereksitabldır.

Ağrısız intervallerde migrenlilerde kognitif disfonksiyon mevcuttur. Hafıza defektleri bulunmuştur ve bu öğrenmedeki stratejik ve organizasyonel defekte bağlanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda da öğrenme defisitinin kortikal bilgiyi taşıyan yapıdaki habituasyon defisitinin neden olduğu gösterilmiştir. Uyarılmış potansiyel amplitütlerinin atak sırasında normale dönmesi ve habituasyon gelişmesi, migren atağı sırasında kortikal preaktivasyon düzeyindeki artış ve olasılıkla da raphe-kortikal seratonerjik yolakta aktivite artışına bağlıdır.

Kan akım hızı çalışmamız, elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilen bilişsel alışkanlık fenomeninin ortaya konmasında TCD'inde önemli yer tutabileceğini göstermektedir.

Baş ağrılı dönemde yapılan çalışmalar

Baş ağrılı dönemde migren hastalarında vazönöronal coupling anlamında yayınlanmış çalışma yoktur. Bizim tez çalışmamızın⁽⁴¹⁾ bir kısım sonuçları aşağıda gösterilmiştir. Aurasız migren hastalarında, atak sırasında ve atak

Tablo 5. Aurasız migren atak sırasında ve atak sonrasında karşılaştırma (birleştirilmiş veriler)

N=58	Atak sırasında		Atak sonrasında		¹ Anlamlılık
	Ortalama	± SS	Ortalama	± SS	
VMEAN	47.4	± 8.5	48.1	± 7.0	AD
VMAX	54.9	± 9.8	55.6	± 7.7	AD
VMIN	40.3	± 7.7	41.0	± 7.4	AD
BFV	36.8	± 10.1	37.0	± 11.8	AD

¹ Eşleştirilmiş t-testi (atak sırasında ve atak sonrasında)

sonrasında yapılan fonksiyonel TCD incelemesinde gerek maksimum gerekse göreceli kan akım değişimleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 5).

Atak sırasında sağ ve sol taraf arasında kan akım değişiminde farklılık bulunmamıştır. Buna karşın atak sonrasında sağ taraf kan akım değişimi normale dönerken, sol taraf kan akım değişimi atak dönemindekine benzer kalmıştır. Bu nedenle auralı migren hastalarının verileri birleştirilmeden analiz edilmiştir. Atak sırasında ve atak sonrası yapılan ölçümlerde de sağ tarafta belirgin farklılık gözlenmesine karşın sol taraf benzer bulunmuştur. Sağ taraf kan akım hızı atak sonrası artmış ve normale dönmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Auralı migren taraflar arası, atak sırasında ve sonrasında karşılaştırma

N=14	Atak sırasında		Atak sonrasında		Anlamlılık
	Ortalama	± SS	Ortalama	± SS	
LVMEAN	48.9	± 13.6	46.9	± 6.8	AD
LVMAX	55.8	± 15.9	53.5	± 8.7	AD
LVMIN	42.6	± 11.6	39.6	± 4.8	AD
LBFV	31.3	± 11.8	34.9	± 12.81	AD
RVMEAN	50.6	± 11.5	48.2	± 6.1	AD
RVMAX	57.9	± 13.2	56.4	± 8.2	AD
RVMIN	43.8	± 10.2	40.4	± 5.1	AD
RBFV	32.6	± 12.12	39.9	± 15.31	P=0.024
¹ Anlamlılık	AD		P=0.026		

¹ Wilcoxon Signed Ranks Test (atak sonrasında sağ ve sol taraf arasında)

² Eşleştirilmiş t-testi (atak sırasında ve atak sonrasında)

Bu sonuç auralı migren hastalarında atak sırasında aura gelişen hemisferin arka dolaşım sisteminde vasküler hipertoniye ve/veya azalmış serebral uyarılmayı, veya her ikisinin birlikteliğini desteklemektedir. Bunun sonucunda atak sırasında, aura tarafında göreceli kan akım artışı yetersiz kalmakta ve aura semptomları gelişmektedir. Bunun dışında, aurasız migren hastalarının auralı migren hastalarından ayrı düşünülmesi gerektiğini de işaret edebilir. Şöyleki, aurasız migren hastalarında nöronal patolojiler daha az rol oynayabilir. Hernekadar, vasküler değişiklikler daha fazlasıyla bilinse de nöronal fazın normal olması nörovasküler entegrasyonu normalleştirebilir.

Migren hastalarında artmış arteryal gerginlik arteryal tonustaki artışa bağlı olabilir. Arteryal tonusun regülasyonu ise komplike bir düzenleme ile olur ki burada otonomik, humoral ve endotelial mekanizmalar görev alır, migrende sempatik tonusta daha fazla artış, otonomik fonksiyonda bozulma ve serotonin gibi humoral faktörlerin hepsinin olaya katkısı olmaktadır. Ataklar arasında serotonin düzeyinde düşüş ve atak sırasında artış ile bifazik vasküler cevap oluşturmaktadır.

Baş ağrılı dönemde aural ve aurasız migren hastalarının görsel uyarıya karşı geliştirdikleri vasküler cevabın, atak dışındakinin aksine belirgin derecede azalmış olduğu görülmektedir. Bu durum, atak sırasında nöronal hipereksitabilitenin azalmış olduğu anlamına gelebilse de; dinlenme sırasında (Vr ile ifade edilen) elde edilen kan akım hızlarının kontrollere göre daha yüksek olması zaten artmış kan akımının (atak sırasında kortikal, meningeal damarlarda vazodilatasyon geliştiğinden) görsel uyarı ile daha fazla arttırılmadığı anlamına da gelebilir⁽⁴²⁾.

Son Sözler

Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik bir çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda migrenin nöronal ve vasküler kökenli olduğu, atakların ortaya çıkışında beynin aşırı duyarlılığı, yani uyarılma eşiğinde düşme ile ilişkili olabileceği ve olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların jeneratör rol oynayarak atağı başlattığı düşünülmektedir. Ancak migrenin farklı dönemlerini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Aura semptomları ağrının başladığı tarafın karşı tarafındaki hemisferde nöronal yoğunluğun en fazla olduğu oksipital lobdan başlayarak öne doğru yayılan önce interiktal jeneralize nöronal hipereksitabilite ve ardından nöronal metabolik gereksinmede azalma ile oluşan reaktif bir depresyon (spreading depresyon) ve oligemi sonucu gelişmektedir. Ağrı sırasında ise cingulat korteks, görsel ve işitsel kortikal alanlar ile beyinsapının karşı dorsolateral bölgelerinde kan akımında artış meydana gelmektedir. Fakat migrenin daha komplike mekanizmalara sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan lokus sereleus ve raphe nukleuslarından serotonerjik ve aminerjik uyarı ile serebral kan akımı düzenlenmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirlik etkilenmektedir. Bu nöromedyatörlerin periferik ve santral trigeminovasküler sistemi etkilemesi ile oluşan steril nörojenik inflamasyon ve vasodilatasyon ağrının oluşmasında rol almaktadır.

Fonksiyonel transkranyal Doppler incelemeleri ile baş ağrısız dönemde aural migren hastalarında kortikal aşırı uyarılabilirlik, aurasız ve aural migren hastalarında bilişsel alışkanlık fenomeninin bozukluğu; ataklar sırasında ise aurasız ve aural migren hastalarında kortikal uyarılabilirliğin azaldığı ve/veya zaten dilate olan lokal serebral damarların görsel uyarı ile daha fazla uyarılmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ataklar arasında santral serotonerjik aktivitenin azaldığı ve atak sırasında normale döndüğü teorisini kuvvetle desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991; 32:210-215.
2. Connelly A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993; 188:125-130.
3. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localisation of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989;12:282-284.
4. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke.* 1987; 18:771-775.
5. Sortenberg W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven Press Publishers; 1992:57-66.
6. Aaslid R, Lindegaard KF, Sortenberg W, Nornes H. Cerebrovascular autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989; 20:45-52.
7. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke.* 1990; 21: 1746-1748.
8. Urban PP, Allardt A, Tettenborn B, Hopf HC, Pfenningsdorf S, Lieb W. Photoreactive flow changes in the posterior cerebral artery in control subjects and patients with occipital lobe infarction. *Stroke.* 1995; 26: 1817-1819.
9. Becker VU, Hansen HC, Brewitt U, Thie A. Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction. *Stroke.* 1996; 27: 446-449.
10. Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke.* 1996; 27:2256-2261.
11. Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Assessment of vasoneuronal coupling in migraine patients. *J Neuroimaging.* 1997; 7(3): 271.
12. Nevzat Uzuner, Demet Gücüyener, Gazi Özdemir. Nöron Fonksiyonuna Eşlik Eden Bölgesel Kan Akımı Değişiklikleri (Vasoneuronal Coupling); Transkranyal Doppler Sonografi Çalışması, Kısım I. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi.* 1997; 3(1): 17-20.
13. Nevzat Uzuner, Demet Gücüyener, Serhat Özkan, Gazi Özdemir. Migren hastalarında yüksek dereceli görsel uyarı ile nöron fonksiyonlarına eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri. *Türk Nöroloji Derg.* 1998; 3-4: 133-139.
14. Panczel G, Daffertshofer M, Ries S, Spiegel D, Hennerici M. Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke.* 1999; 30: 619-623.
15. N Uzuner, O Erdinc, D Gucuyener, T Asil, G Ozdemir. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology.* 2000; 7: 88.
16. N Uzuner, S Ozkan, D Gucuyener, G Ozdemir. Visually evoked blood flow changes in patients with migraine without aura. *Cephalalgia.* 2000; 20: 321.
17. Uzuner N, Ozkan S, Ozdemir G. Assessment of vasoneuronal coupling using simple and complex visual stimuli. *J Neurol Sci.* 2001; 187: 446.
18. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte end feet regulate cerebral blood flow? *Science.* 1987;237: 896-898.

-
19. Kuschinsky W. Coupling of blood flow and in the brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1990; 1: 191-201.
 20. Paternò R, Faraci FM, Heistad DD. Role of Ca²⁺-dependent K⁺ channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat. *Stroke*. 1996; 27: 1603-1608.
 21. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Seargant LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound Med Biol*. 1986; 12:15-21.
 22. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986; 17:913-915.
 23. Uzuner N, Ak I, Gücüyener D, Asil T, Vardareli E, Özdemir G. Cerebral hemodynamic patterns with Technetium-99m-HMPAO SPECT and transcranial Doppler: A validation study using visual stimulation. *A J Ultrasound Med*. 2002; 21: 955-959.
 24. Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission computed tomography. *J Neurophysiol*. 1984; 54: 1109-1120.
 25. Srikiatkachorn A, Anuntasethakul T, Maneesri S, Phansuwan-Pujito P, Patumraj S, Kasantikul V. Hyposerotonin-induced nitric oxide supersensitivity in the cerebral microcirculation. *Headache* 2000 Apr;40(4):267-75
 26. Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, et al. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine: Ultrasonic features during headache-free period. *Headache*. 1990;30:201-208.
 27. Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, et al. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: A transcranial Doppler study. *J Neurol*. 1992;239:338-342.
 28. Kropp P, Gerber WD. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*. 1993; 13: 37-41.
 29. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol*. 1995; 2: 115-122.
 30. Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*. 1996; 46: 1404-1409.
 31. Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event related potentials. *Neurology*. 1997; 48: 108-113.
 32. Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neuroscience*. 1998; 5: 10-17.
 33. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physio Rev*. 1992; 72: 165-229.
 34. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol*. 1992; 40: 284-292.
 35. Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*. 1995; 15: 123-128.
 36. Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer K-H, Suhr B, Husstedt I-W. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia*. 1999; 19: 485-491.
 37. Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during migraine attack. *Cephalalgia*. 2000; 20: 714-719.
 38. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, Spagnalo M, Urrutia A, Tottene A et al. Functional consequences of mutations in the human alpha1A calcium channel subunit linked hemiplegic migraine. *J Neuroscience*. 1999; 19: 1610-1619.
 39. Sandor PS, Afra J, Proietti Cecchini AP, Albert A, Schoenen J. From neurophysiology to genetics: cortical information processing in migraine underlies familial influences—a novel approach. *Funct Neurol* 2000;15 Suppl 3:68-72.
 40. Uzuner N, Ozkan S, Ozdemir G. Cognitive habituation by means of visually evoked blood flow velocity changes in healthy subjects. *J Neurol Sci*. 2001; 187: 109.
 41. Fatma Üre. Aural ve aurasız migren, günlük süregelen baş ağrısı ve epizodik gerilim tipi baş ağrısında, atakta ve atak dışında transkranial doppler ile habituasyon fenomeninin araştırılması. 2003 (Uzmanlık Tezi).
 42. Demet Gücüyener, Nevzat Uzuner, Serhat Özkan, Gazi Özdemir. Transkranyal Doppler nöronal aktivasyonu direkt olarak değerlendirilebilir mi? *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2001; 7(1): 29-33.
-