

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AURASIZ MİGREN HASTALARINDA ATAK
DÖNEMİNDE VE ATAKLAR ARASINDA DUYUSAL
KAPILAMANIN P50 POTANSİYELİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Suat KAMIŞLI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Handan ÖZİŞİK KARAMAN**

MALATYA - 2006

II. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Migren.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Sınıflama.....	4
2.1.3 Patofizyoloji.....	5
2.1.4 Vasküler teori.....	6
2.1.5 Nöral teori.....	7
2.1.6 Hipoksik teori.....	9
2.1.7 Migrenöz endotelyopati teorisi.....	10
2.1.8 Birleşik teori.....	10
2.1.9 Santral inhibisyon teorisi.....	11
2.1.10 Klinik.....	13
2.1.11 Migrende laboratuvar bulguları.....	15
2.1.12 Migrende uyarılmış potansiyeller.....	16
2.2. P50 ve Gating.....	17
3. MATERYAL VE METOD.....	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ.....	32
7. ÖZET.....	34
8. SUMMARY.....	36
9. KAYNAKLAR.....	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı insanoğlunu uygarlığın erken dönemlerinden bu yana rahatsız etmiştir. Günümüzde ise giderek ağırlaşan ve hızlanan yaşam koşulları ile artan stres faktörleri sonucu insanlar daha fazla sıklıkta baş ağrısı ile karşılaşmaktadır. Hekimlere gelen hastaların birçoğu ve nöroloji polikliniklerine gelen hastaların yarısından çoğu baş ağrısından şikayet etmektedir. Migren hem sık görülen bir baş ağrısı hem de ataklarla giden, kronik seyirli ve günlük aktiviteyle birlikte işgücünü engelleyen bir hastalıktır. Buna rağmen migrenin etyopatogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır ve bu nedenle kesin tedavisi de bulunamamıştır. Uzun yıllardır migren patogenezi araştırılan çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamıştır. Objektif fizik ve nörolojik muayene bulguları ile laboratuvar yöntemlerinin bulunamaması nedeniyle migren tanısı tamamen hastanın kendi ifadesine dayanan subjektif sorgulama verilerine dayanılarak konulmaktadır. Günümüzde migren tanısı Uluslar arası Baş Ağrısı Topluluğunun 1988 yılında yayınlanan tanı kriterlerine göre konulmakta ve 2003 yılında yayınlanan sınıflamaya göre alt tipleri belirlenmektedir.

Gerek migren etyopatogenezi aydınlatmaya, gerekse tanıyı destekleyecek objektif laboratuvar metodlarının belirlenmesine yönelik elektrofizyolojik çalışmaların arasında uyarılmış potansiyeller yanı sıra, Elektroensefalografi (EEG), Elektromyografi (EMG) ve olaya ilişkin potansiyel incelemeleri (OİP) yer almaktadır.

Olaya ilişkin potansiyel incelemesi; bilgi işleme süreçlerini incelemekte yaygın olarak kullanılan ve beyin elektriksel aktivitesini saçlı deri üzerinden

kaydedilmesi esasına dayanan nörofizyolojik bir inceleme yöntemidir. Orta latanslı bir OİP olan P50 ise duysal kapılamayı değerlendirmekte en sık kullanılan elektrofizyolojik testtir. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda; post-travmatik stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda, Huntington Kore, Alzheimer tipi demans ve migrenli hastaların interiktal dönemlerinde duysal kapılamamanın bozulduğu bilinmektedir.

Biz bu çalışmada migren hastalarında atak dönemi ve ataklar arası dönemde ortaya çıkabilecek olası duysal kapılama değişikliklerini sağlıklı kontrol vakalarıyla karşılaştırmayı ve elde edilecek sonuçların migren patogenezinin aydınlatılmasında faydalı olup olmayacağını araştırmak amacıyla planladık.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma Şubat 2005- Mart 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniği nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya, denek grubu olarak Uluslararası Başağrısı Derneği'nin 1998 yılı migren tanı kriterlerine göre aurasız migren tanısı konulan 17 aurasız migren hastası ve 18 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Kendisinde ve birinci derecede akrabalarında migren dışında nörolojik hastalık ve psikiyatrik hastalık bulunmaması

- 15- 50 yaş arasında olmaları

- Çalışmaya gönüllü olarak katılıyor olması

- Normal fizik muayene bulgularının olması

- Normal nörolojik muayene bulgularının olması

- Sağ eli olmaları

- Denek olarak alınan olguların, aurasız migren tanısı almış olmaları, nonsteroid antiinflamatuvarlar ve triptanlar dışında ilaç kullanmıyor olmaları, atak çekimi sırasında ilaç alınmamış olması, interiktal çekimler için çekim öncesi- sonrası en az 3 gün atak geçirmemiş olmaları

Tüm olgular çalışmanın yapılış şekli, amacı hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

Denek grubunda atak ve interiktal çekimi olmak üzere 2 kez P50 kayıtlaması yapıldı.

İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25 derece sabit sıcaklıkta idi. Kayıtlama süresince olgular rahat bir koltuğa oturtuldu. Bu esnada rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. Kulaklık ve işitsel stimülatör yardımı ile her 2 kulağa eş zamanlı olarak çift klik sesi verildi. Her bireyin duyma eşiği ayrı ayrı belirlendi ve bunun üzerine 60 dB eklenerek (ortalama 85 ± 5 dB olarak) klik sesi verildi. İki klik arasındaki süre 500 msn, intertrial interval 10 sn olarak belirlendi. 60 çift klik verildi, test ortalama 15 dakika sürdü. Bu sırada kulaklarına gelen çift klik seslerini saymaları istenildi. Test sonrasında verilen klik sayısı ile denegın saydığı klik sayısının uyumlu olmasına dikkat edildi. Saydığı klik sayısı ile verilen klik sayısı arasında % 10'un üzerinde tutarsızlık olan çekimler çalışma dışı bırakıldı.

Elektrod yerleştirilmeden önce elektrod yerleştirilecek bölgeler temizlendi. Elektrodlar orta hatta (Fz), vertekse (Cz), sağ kulak memesine (A2) yerleştirildi. Verteks elektrodu (Cz), orta hat elektrodu (Cz) taban olarak alınarak ve sağ kulak memesi (A2) elektrodundan kayıtlama yapıldı. Sağ göz çevresi epikantus üzerinden eş zamanlı olarak, elektro-okülografik (EOG) aktivite kayıtlaması yapıldı. EOG aktivitede, kas artefaktı $40\mu V$ 'dan yüksekse dalgalar kayıtlama dışı bırakıldı. Toprak elektrod olarak el sırtına elektrod yerleştirildi.

Kayıtlar standart Nihon Kohden Neuropack 8 model EMG cihazında yapıldı. Alet 1- 100 Hz frekans bandında, 50mV/div amplifikasyona ve 100msn/div süpürme hızına ayarlandı. Tüm elektrod alanlarında impedansı 5 k Ω 'den küçüktü.

P50 dalgasının amplitüdü; tekrarlayan, yüksek şiddette ve kısa süreli, iki aynı işitsel klik cevabı ile ölçüldü. P50 komponentinin latansı, amplitüdü her iki klik için ayrı ayrı ölçüldü.

P50 dalgasının ilk komponenti (S1), birinci klik sonrasında 40-80msn. arasında pik yapan pozitif dalga olarak alındı. P50 dalgasının ikinci komponenti (S2) 500 ± 10 msn sonra oluşan pozitif dalga olarak alındı. Kayıtlama sonrasında ana dalga dört parçaya ayrılarak S1 ve S2 dalgaları genişletildi. S1 ve S2 dalgaları bilgisayar ekranı üzerinde üst üste getirilerek konfigürasyonlarının, latanslarının ve amplitüdlerinin daha net bir şekilde saptanılması sağlandı. Pozitif pik (p) ve sonraki negatif pik (n) latansları ve amplitüdüleri S1 ve S2 dalgaları için ayrı ayrı ölçüldü. $[1 - (S2 / S1)] \times 100$ formülü ile P50 kapılama oranı (duysal kapılama oranı) hesaplandı.

İstatistiksel analizler için bilgisayar ortamında Windows 98 uyumlu SPSS 11 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Pearson Chi-Square yöntemi ile test edildi. Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, gruplar arası sürekli değişkenlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Withney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

Migren terimi tarihte ilk kez Galen'in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca hemicrania kelimesinden türetilmiştir (1). Migren; genetik olarak yatkın bireylerde, aralıklarla gelen veya bazen sabit olabilen baş ağrılarıdır. Primer beyin disfonksiyonu sonucu gelişen nörovasküler bir reaksiyon olarak kabul edilmektedir (2).

Migren ağrıları, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte olan, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ve başın hareketleri ile artan ağrılardır. Ağrı sırasında bulantı ve zaman zaman kusma olur. Hastalar ışık ve ses gibi çevreden gelen uyarılardan rahatsız olabilir (2, 3).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnsanların %75-80'i hayatının bir döneminde herhangi bir baş ağrısı tipi ile karşılaşır (4). Migren sık karşılaşılan ve işlevsel bozukluğa yol açan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda olguların sosyodemografik özelliklerinin farklı olması ve migrenin tanımına ilişkin kesin kriterlerin olmaması nedeniyle prevalans tespitlerinde farklılık gözlenmiştir (4).

Bile (5), insidans tespiti için bir İsveç kasabasında 30yıl süre ile yaptığı çalışmada, migrenin ortalama başlangıç yaşının 6 olduğunu, 13 yaşından önce cinsiyet farkının olmadığını, puberte ile kadınlardaki sıklığının arttığını tespit etmiştir.

Çocukluk çağı hariç, migren her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden sık olup, kadın erkek oranı yaklaşık 3/1'dir. Hastaların %15'i yılda 8- 14, %9'u ise 14'ten fazla atak geçirir. Atak şiddeti hastaların %85'inde çok ciddi-ağır, %15'inde ise ılımlı-hafiftir(6).

Migrenin başlangıç yaşı adolesan çağı veya 20'li yaşlarda yoğunlaşır(5). ancak 40 yaşından sonra migren başlangıcı da bildirilmektedir (2,5). Remisyonlar genellikle 5.ve 6. dekalarda olup, kadınlarda menapoz ile büyük oranlarda düzelme görülür. Klasik migrenlilerde ağrı tamamen düzeldiği halde, prodrom ve auranın devam edebildiği gözlenmiştir (5).

Irklar arasında prevalansta belirgin farklılıklar vardır, örneğin migrenli kadınlar arasında, Kafkas kökenli beyazlarda oran % 20. 4 iken, siyahlarda %16. 2 ve Asyalılarda % 4. 8'dir (2).

Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15- 55 yaş grubunda migren prevalansı %16. 4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21. 8, erkekler için %10. 9'dur. Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30- 39 olarak bulunmuştur. Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz Bölgelerinde prevalans % 11. 4- 14. 7 arasında değişmekte, buna karşılık Ege, Akdeniz ve ilimizde içinde bulunduğu Doğu-Güneydoğu Anadolu'da artmakta ve %20. 6- 24 gibi değerlere ulaşmaktadır. (7)

2.1.2. Sınıflama

Migren, etyolojisi bilinmeyen ve çok farklı klinik fenomenleri olan bir sendromdur. Migrenin biyolojik tanı kriterleri olmadığından, araştırmaların sağlıklı yürütebilmesi için klinik tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla "Uluslararası Baş ağrısı Derneği Baş ağrıları Sınıflandırma Topluluğu" tarafından 1962 yılında ilk baş ağrıları sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre migren, klasik ve non-klasik (olağan, common) olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır.(8) Daha sonra migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1998 yılında Uluslararası Baş Ağrısı

Topluluğu (IHS) tarafından yayınlanmıştır. IHS sisteminin yeniden düzenlenmiş hali 2003 yılında yayınlanmıştır (1).

Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun 2003 yılı tanı kriterlerine göre migren alt tipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (9) (Tablo 1).

Tablo 1: Migren alt tipleri

<ol style="list-style-type: none">1. Aurasız migren2. Auralı migren<ul style="list-style-type: none">• Tipik auralı migren baş ağrısı• Tipik auralı migren dışı baş ağrısı• Baş ağrısız tipik aura• Familial hemiplejik migren• Sporadik hemiplejik migren• Baziler migren3. Çocukluk çağı migren prekürsörü periyodik sendromlar<ul style="list-style-type: none">• Siklik kusma• Abdominal migren• Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigo	<ol style="list-style-type: none">4. Retinal Migren5. Migren Komplikasyonları<ul style="list-style-type: none">• Kronik migren• Migren statusu• İnfarkta yol açmayan kalıcı aura• Migrenöz infarkt• Migrenin tetiklediği nöbet6. Olası migren<ul style="list-style-type: none">• Aurasız olası migren• Auralı olası migren• Olası kronik migren
--	---

2.1.3. Patofizyoloji

Migren kraniyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Migren prodrom ya da aura döneminde temel patofizyoloji intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyonun nasıl başladığı tam olarak bilinmemektedir. Genetik yüklülüğü ve kraniyal damarlarda vazomotor kontrol bozukluğu olan kişilerde iç ve dış stresler yada immun kompleks gibi bilinmeyen faktörler migren atağını tetiklemekte ve bir seri vasküler ve metabolik olaylar başlamaktadır. Migren atağının başlangıç noktası intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Genellikle bu durum belirgin şekilde unilateraldir. Vazokonstriksiyon serebral kan akımında (SKA) bölgesel bir azalmayı birlikte getirir. SKA' da ki azalma ile birlikte beyinde bir iskemi meydana gelir ve bu aura fazındaki fokal nörolojik belirtileri ortaya çıkarır. Beyin iskemisi sonucu beyin dokusunda karbondioksit (CO₂) miktarı artarak

arteriollerde genişlemeye ve dolayısıyla SKA' da artışa sebep olur. SKA'daki artış prodrom dönemini sonlandırır ve nörolojik belirtiler kaybolur. Ancak vazodilatasyonun başlamasıyla beraber ekstrakraniyal vazodilatasyon olayı da gelişir ve ağrı dönemine girilmiş olur(10, 11).

Son yıllarda geçerli olan teoriler, vasküler, nörojenik ve hipoksik teorilerdir. Birleşik teori, santral inhibisyon bozukluğu ve migrenöz endotelyopati de diğer tartışılan teorilerdir.(1, 4, 12, 13)

2.1.4. Vasküler teori

Migrenin patofizyolojik incelenmesinde vasküler teori yıllarca göz önünde tutulmuş olup, bugün de mekanizmanın anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Wolf 1963 de serebrovasküler olayların migren patogenezindeki etkisi konusunda ilk modern çalışmaları başlatmış ve migreni kendini sınırlayan nörojenik steril bir enflamasyon olarak tanımlayarak ataklardan dört dinamik olayın sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Bunlar;

- 1- Serebral vazokonstrüksiyon (aura ile birlikte ve migrenin habercisi)
- 2- Ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon(ağrı sebebi)
- 3- Steril enflamasyon(ağrı arttırıcı, atağı uzatıcı)
- 4- Sekonder kas kasılmadır.(4, 5, 12, 13)

Heyck (12, 13); migren atağının arteriovenöz anastomozların açılmasına sekonder olarak geliştiğini ve ağrılı dönemde kanın daralmış kapillerlerden dilate skalp damarlarına doğru yöneldiğini bildirmiştir. Heyck migren atağı esnasında arteriovenöz oksijen farkının baş ağrısının olduğu tarafta daha düşük olduğunu saptamıştır.

Farmakolojik çalışmalar sonunda migrenin vasküler teorisiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş, serotonin (5-HT), histamin, katekolaminler, prostoglandinler gibi birçok vazoaktif maddenin rolü üzerinde durulmuştur. Bu vazoaktif ajanların düzeyini değiştiren kalsiyum kanal blokleri gibi ilaçların semptomları değiştirmeleri bu görüşü desteklemiştir. Vazoaktif ajanlar

içerisinde en iyi çalışanlardan birisi 5-HT dir. Migren atakları esnasında 5-HT metaboliti olan 5-HIAA (5 Hidroksi İndol Asetik Asit) düzeyinin idrarda arttığı, trombosit 5-HT düzeyinin ise %40 düştüğü gösterilmiştir (14, 15). Bu değişikliklerin Serotonin Serbestleştirici Faktör'den kaynaklandığı veya bozulmuş trombosit fonksiyonundan oluştuğu, bunun da serebral damarlarda anormal vazomotor cevaplara sebep olduğunu ileri sürülmüştür(4). 5-HT vasküler düz kaslar üzerinde bifazik etkiye sahip olup, bu da migren ataklarında oluşan seri vazokonstriksiyon ve vazodilasyondan sorumludur (4, 13). 5-HT'nin etkisinin spesifik natürü açık değildir, fakat migren patofizyolojisinde rol aldığı kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda 5-HT reseptör alt tiplerinin tanımlanmasıyla patofizyoloji ve tedavi açısından büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (15).

Son yıllarda flunarizin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar, migrende vasküler patolojiye yeniden dikkat çekmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatör etkili olup vasküler düz kaslarda ekstrasellüler kalsiyum alımını azaltır ve semptomları düzeltir (16, 17).

Vasküler çalışmalardan; 1-Azalmış SKA'nın prodromal fazın karakteristiği olup, SKA artmasının ağrı ve düzelme fazlarında görüldüğü, 2-Migrenlilerde ataklı ve ataksız dönemlerde anormal vasküler cevaplar görüldüğü ve 3- Birçok vazoaaktif ajanın semptomları başlattığı, azalttığı veya kaldırdığı sonuçları çıkmıştır.

2.1.5. Nöral teori

Vasküler teori yıllarca en fazla dikkati çeken teori olduysa da birçok yazar bunun migren patofizyolojisi için yetersiz olduğunu düşünmüş ve primer bir nöral mekanizma arayışına girmişlerdir (4).

Nöral teorinin temel özelliği "yayılan depresyon"dur. Leao yayılan depresyonu korteksteki belirgin spontan elektriksel aktivitenin redüksiyonu olarak tanımlamıştır(4, 12, 13, 18).

Nöral hipoteze göre migrende primer bozukluk beynin kendisinde olup sekonder olarak vasküler fenomenler eklenir. Pearce, primer nöral olayların

yalnızca intranöral mekanizmayı değiştirmeyeceğine, aynı zamanda lokal mikrosirkülasyonu ve SKA' yı da etkileyeceğine dikkat çekmiştir(19). Nöral teoriyi destekleyen migren semptomları, beyin sapı ve beyinde multipl alan tutulumu ile seyreden klinik tablolarıdır (20).

Migrenli hastalardaki kortikal hiperksitabiliteden intrakortikal inhibitör proçeslerdeki yetmezliğin sorumlu olabileceği ve GABA' erjik ağların vizüel kortekste, primer inhibitör mekanizma gibi davrandığı bilinmektedir (21). Migren tedavisinde GABA(Gaba Amino Bütirik Asit) aktivitesini arttıran ilaçların yarar sağladığı da düşünöldüğünde migrenli hastalarda GABA disfonksiyonu olduğu söylenebilir (22),

Potasyum konsantrasyonunun yayılan depresyon oluşumunda ve devamında önemli rol oynadığı, atak sırasında sodyum, kalsiyum ve klonidinin ekstrasellöler bölgeden hücre içine geçişinden 10 kat fazla ekstrasellöler potasyum düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Ekstrasellöler bölgede potasyum birikiminin ana mekanizmasını oluşturan glial hücreler, depresyon yayılımı için bariyer oluşturmakta ve sulkuslarda geçişi önlemektedir. Yine atak sırasında beyinde magnezyum iyon

konsantrasyonunun düşük olduğu ve bununda serebral hipereksitabiliteye yol açtığı ileri sürölmüştür(15, 23, 24).

Serebral damarların norepinefrin içeren nöronları superior servikal ganglion, locus seruelus ve alt beyin sapında bulunup, otonomik kontrolün büyük düzenleyicisi olan hipotalamusla zengin bağlantılar yapar. Locus seruleustan kaynaklanan noradrenerjik eksitasyonun başlaması, kortekse ulaşması ve nöronlarda depresyon yaparak SKA' da azalmaya sebep olması migren prodromunun nörojenik teoriye göre patofizyolojik temelini oluşturur (12). Ağrı ise beyin sapı monoaminerjik nöronları, trigeminal sinirin spinal nukleusları ve ara yolların aşırı değarjına bağlanır. Bu değarj ile birlikte parasempatik aktivasyon yoluyla ekstrakraniyal vazodilastasyon oluşur. Ağrıyı ileten perivasköler sinir lifleri öncelikle trigeminal sistemden yükseldiği için "trigeminovasköler sistem" olarak adlandırılmıştır.(6, 12, 25, 26) Trigeminal sinirin uyarılmasıyla P maddesi ve Kalsitonin nörojenik enflamasyona sebep olduğu ve vazodilatasyon olayına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Migren

ağrısının başın diğer bölümleriyle birlikte boyun ve omuzlarda da hissedilmesi servikal köklerin trigeminal sinirin spinal bölümünün inen liflerini de taşımasına bağlanmaktadır (6, 13, 27, 28).

Nöral teori, vasküler teorinin migren patogenezini açıklamak için tek başına yetersiz olduğunu göstermiştir (12).

2.1.6. Hipoksik teori

Bu teoriye göre migren ataklarını başlatan olay serebal hipoksidir. Atak sırasında nöronal metabolizmanın oksidatif yolunda değişiklikler oluşur. Bu nöronların enerji ihtiyacı ile kullandığı enerji arasında dengesizliğe yola açar. Sonuçta nöronal hipoksi ile birlikte nörotoksinler açığa çıkar. Tetikleyen faktörler, beynin primer enerji maddesi olan glukozun temini ile oksijen desteğindeki yetersizliktir(12).

Hipoksinin en önemli sebebi yüksek irtifaya maruz kalmaktır. Yüksek yerleşim yerlerinde yapılan çalışmalar bu teoriyi desteklemiştir. Normal kişilerde de yüksek rakıma çıkma ile migren benzeri ataklar ortaya çıkabilir. Auralı ve aurasız migrende gelişen bazı semptomlar ile yüksek irtifada ortaya çıkan ve hipoksik koşullarda görülen bulgular arasında benzerlikler gösterilmiştir.(12)

Migrenlilerde tespit edilmiş olan trombosit fonksiyon bozuklukları, hipoksik teoriye göre fokal serebral hipoksinin sonucu olarak kabul edilmektedir(12).

Migrenlilerin sensorial uyarılara duyarlılığı ve strese karşı hassasiyeti iyi bilinir. Hipoksik teoriye göre muhtemelen beynin bazı bölgelerindeki metabolizma artışı kan akımında artış ile kontrol edilememekte ve oluşan bölgesel hipoksi strese ve sensorial uyarılara duyarlılığa sebep olmaktadır. Glukoz ve oksijen desteğindeki azalma beyinde disfonksiyon oluşturur. Açlık ve stresin atakları başlatmak için tetik çekmesi de buna bağlanır. Yapılan çalışmalarda atak sırasında intranöronal hipoksi olduğu tam olarak ispatlanamamıştır, ancak destekleyici bulgular vardır. Fokal veya generalize EEG değişiklikleri, BOS'da laktat ve bikarbonat düzeyindeki değişimler,

GABA ve cAMP'nin azalması, serebral iskemi lehine olan tomografi bulguları bunlardan bazılarıdır (12).

2.1.7. Migrenöz endotelyopati teorisi

Sinir sistemi, kan damarları ve dolaşım ile ortak yüzeye sahip olan; vasküler, santral ve otonomik sinir sistem fonksiyonlarının modülasyonunu sağlayan, genetik ve nörojenik etkilere hassas ve yaşla birlikte fonksiyonları değişebilen, yüksek aktiviteli metabolik organ gibi çalışan endotelial sistemin ve endoteliopatinin migren patogeneğinde önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Endotelial sistem vasküler ve nöral homeostasisi sağlayan, unstabil vazodilatatörleri ve güçlü vazokonstriktörleri üreten, bazı vazoaaktif maddelerin (serotonin, bradikinin vs.) inaktivasyonunda görevli endokrin organdır (12).

Endotel hücreleri sadece kan ile damar düz kasları arasında bariyer oluşturan semipermeabl bir membran değildir. Bu hücre sistemi aynı zamanda yüksek derecede aktif bir metabolit endokrin organdır. Vasküler ve humoral dengenin önemli maddelerin üretimi yanında, serotonin ve bradikinin gibi vazoaaktif maddeleri inaktive eder. Migren fizyopatolojisinde rol alan Endotelin-I, Anjiotensin-II, prostoglandinler ve diğer vazodilatör etkili lokal hormonların üretimine de katılır. Prostoglandin üretildiği, prostasiklin döngüsünün arttığı ve prostoglandin sentez inhibitörlerinin ağrıyı düzelttiği gösterilmiştir (12).

İskemi gibi patolojik durumlarda, vasküler tonüs kontrolünde ve fizyolojik şartlarda perivasküler innervasyon ve endotelial sistem yakın ilişkidir. Ancak migren sırrını çözebilecek düzeyde endotelial hücre fonksiyonları hakkındaki bilgiler henüz çok azdır (12).

2.1.8. Birleşik teori

Migrenin geniş ve kompleks özellikleri araştırmacıları etyolojik açıdan farklı alanlara yönlendirmiştir. Bütün teorilerin kabul edilen ve kabul edilmeyen yönleri vardır. Buna dayanarak Welch birleşik teori fikrini ileri sürmüş ve migreni "biodavranışsal bir hastalık" olarak tanımlamıştır. Birleşik

teori, nöral teori ile benzer olup her ikisi de migrenin MSS'nin bir hastalığı olduğunu ve sirkülasyonun nörojenik kontrolünün bozulmasının sekonder bir fenomen olarak ortaya çıktığını kabul etmektedir. Migren eşiği kavramı nöral teorinin olduğu gibi birleşik teorinin de temelini oluşturur. Her insanda migren için bir potansiyel mevcuttur. Migren yatkınlığı olan kişilerde atakları etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlardan bazıları; yaş, cins, hormonal değişiklikler, hamilelik, menstrüasyon, oral kontraseptifler, stres, psikojenik faktörler ve hereditedir. Bu faktörler orbitofrontal-hipotalamik beyinsapı aksına etki ederek migren ataklarını oluşturur (29).

Birleşik teoriye göre migren atağı nöronal aktivitenin ani alevlenmesi ve bunu takip eden depresyon ile ortaya çıkar. Yayılan depresyon ise deprese olan nöronal metabolizmaya sekonder olarak oluşur. Moskowitz yayılan depresyon ile baş ağrısı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve oluşan akım tarafından trigeminovasküler sistemin sensorial sinir liflerinin depolarizasyonunun P maddesi ve diğer ağrı oluşturan ajanların salınımına sebep olduğunu ileri sürmüştür. Auranın, depresyon dalgalarının kaynaklandığı yerden ağrıya duyarlı arterler ile kortikal alanlara yayıldığı zamana karşılık geldiğini ifade etmiştir. Beyin ödemi ise, yayılan depolarizasyonun intraparakimal kapillerin noradrenerjik intrinsik nöronları üzerine olan etkisine bağlamıştır. Trombosit fonksiyon bozukluğu, hem düşük akımlı alanlarda birikime hem de vazoaaktif maddelerin salınımına yol açarak sekonder olarak rol oynamaktadır. Baş ağrısı oluşumunda lokal ödemin tek başına yeterli olmayıp mutlaka vazoaaktif aminler, serotonin, histamin bradikinin ve P maddesi gibi vazoaaktif ajanların da olaya katılması gerektiğini belirtilmiştir (30).

2.1.9. Santral inhibisyon bozukluğu teorisi

Migrenin nörojenik hipotezinin bozulmuş santral inhibisyon varyantı ilk kez 1975'de bildirilmiştir. Burada serotonin metabolizma defekti suçlanmaktadır. Bu teoriye göre migren raphe nöronlarının ateşlenme hızının inhibe olmamış yükselişine bağlanmaktadır. Monaminerjik ve serotoninerjik nöronlar arasındaki bağlantı beyin MAO eksikliğiyle kurulmuştur. Beyinde MAO eksikliği Raphe nöronlarının ve locus seruleus'ta bulunan noradrenerjik

nöronların spontan ateşlenme hızını yükseltmektedir. Bu da noradrejik eksitasyonun kortekse yayılımına, sonuçta intraserebral vazokonstriksiyon ve migren aurasına neden olmaktadır (12).

Bu teori 5-HT' nin beyindeki fonksiyon ve metabolizmadaki bozukluklar üzerine kurulmuştur. Farmakolojik çalışmalarda birçok ilacın beyin 5-HT düzeyini raphe nükleuslarının ateşlenmesini yavaşlatarak azalttığı tespit edilmiştir. Beyindeki serotonin düzeyindeki azalma zararlı uyarılara beyin duyarlılığı artırır ve beraberinde hiperaljeziye sebep olur. Raphe bölgesindeki serotoninerjik nöronlar sadece ağrı duyusundan sorumlu olmayıp, aynı zamanda uyku, kişilik ve hormonal salınımın düzenlenmesinde de rol oynar. Santral serotoninerjik sistemin aktivasyonu çeşitli serebral yapılardaki nöronal ateşlenmeyle birlikte, serebral ve periferel vasküler yapıları da etkiler (12).

Migrende etkili olan tüm ilaçların beyindeki serotonerjik aktiviteleri, presinaptik, postsinaptik veya direkt olarak nöronlar üzerine etkisi ile oluşur. Sonuçta bunların hepsi serotoninerjik raphe nöronlarında inhibe edilememiş deşarjlarda bir azalma oluşturur. Böylece beyinde çok sayıda vazoaktif maddenin kritik düzeydeki birikimi anormal ateşlenmeler ve anormal metabolizmalar yoluyla atakları presipite eder. Ataklar raphe nöronlarının inhibe edilmemesinden veya intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarların kalibrasyon bozukluklarından oluşmaktadır (12). Weiler ve arkadaşlarının migrenli hastalarda yaptıkları bir PET çalışmasında beyin sapı nükleuslarının tutulumu gösterilmiştir. Akut atakta orta beyin ve ponsta lokal kan akım artışı saptanmıştır, bu artış sumatriptan enjeksiyonu sonrasında da devam etmiştir, bu bulgular nosisepsiyonu ve vasküler kontrolü sağlayan beyin sapı nükleuslarının aktivitesindeki dengesizlikle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca dorsal raphe nükleusu ve locus ceruleus aktivasyonunda gösterilmiştir (31).

Bozulmuş santral inhibisyon hipotezi, raphe nöron ateşlenmesindeki inhibisyon bozukluğunu, genetik bir defektle açıklamaktadır. Vasküler değişiklikler sekonder olup hem auralı hem de aurasız migrenin klinik görüntülerini ortaya çıkarır. Migrenlilerde klinik olarak çok sık rastlanılan

hiperaljezi de bozulmuş inhibisyon ile açıklanır. Ağrısız dönemlerde bile nörovasküler reflekslerin hipereksitabl olduğunu gösterilmiştir (12).

2.1.10. Klinik

Migren paroksizmal nitelikli bir nörolojik hastalık olup, bugün atakların beş fazdan oluştuğu kabul edilmektedir;

1-Prodrom Fazı

2- Aura Fazı

3-Baş ağrısı Fazı

4- Düzelme Fazı

5-Postdrom Fazı

Sadece klasik nörolojik aura dönemi (2.faz) belirgin başlangıç ve sonlanma gösterirken, diğer fazlar birbirleriyle iç içe olabilir.

Prodrom fazı genellikle hasta tarafından fark edilmez. Semptomlar siliktir ve yavaş ilerler, alkol alımı veya yorgunluk gibi faktörler tabloyu etkiler. Semptomlar bazen atak presipitani kabul edilir. Kişilik değişiklikleri gibi bazı prodromal belirtilere normallerde rastlanabileceğinden sıklıkla gözden kaçır. Prodrom insidansı %34'tür. Prodromun klasik nörolojik auradan daha sık olduğu ileri sürülmüştür. Prodromal semptomlar Merkezi sinir sisteminin (MSS) eksitasyonuna ve inhibisyonuna bağlı olarak oluşmalarına göre iki gruba ayrılır. Eksitatör olanlar irritabilite, hiperaktivite, obsesyonel davranışlar, hazır cevaplılık, aşırı esneme, fotofobi, fonofobi, osmofobi, deri irritabilitesi, ense sertliği, aşırı yeme isteği, barsak hareketlerinde artma, sık idrar yapma, aşırı susamadır. İnhibitör semptomlar ise içe kapanıklık, hareketsizlik, sakarlık, göz kapaklarında ağırlık, gözlerde çökme, yüzde solukluk, yorgunluk, dikkat dağılması, disfazi, konsantrasyon bozukluğu, düşüncede yavaşlama, genel kas güçsüzlüğü, üşüme hissi, iştahsızlık, kabızlık, karında şişlik ve su retansiyonudur. Semptomlar auranın veya baş ağrısının başlangıcından ortalama 3 saat önce başlar(13).

Aura ataktan önce gelen veya ona eşlik eden fokal nörolojik semptomlar kompleksidir. Aura fazının en sık rastlanan semptomu vizüel bozukluklar olup bunları yüz ve kolları etkileyen sensorial semptomlar izler. Motor semptomlara nadiren rastlanır. Pozitif vizüel bulgular fotopsi (ışık ve renk çakmaları), taikopsi(parlak titretilmiş dalgalı hat) veya zigzag görme, negatif vizüel semptomlar ise, skotomlar, hemianopsi veya metamorfopsi (bozuk hat illüzyonları)'dir. Aura semptomları ağrı fazından önce görülür, nadiren ağrı süresince devam edebilir. Baziler migrende ise atak süresince devam eder. Ortalama aura süresi 10- 30 dakikadır. Aurasız migrenli hastalar da ataktan 2- 72 saat önce ortaya çıkan ve auralı migrene göre 4 kat fazla rastlanan prodromal belirtiler nedeniyle atağın geleceğini hissederler (5).

Migren epizodlarının çekirdeğini baş ağrısı fazı oluşturur. Ağrı genellikle unilateral olup jeneralize hale dönüşebilir. Perioküler, retrooküler veya frontotemporal yerleşimine sık rastlanır. Atak süresince oksipital bölgeye, boyuna, omuzlara, sırtın üst bölgelerine yayılabilir. Bazen boynun alt kısmından başlayıp öne hatta yüze yayıldığı görülür. Ağrı önce künt olarak başlayıp sonradan zonklayıcı hale gelebildiği gibi, tüm atak süresince karakter değiştirmeden künt veya zonklayıcı olarak devam edebilir. Ortalama ağrı süresi 2- 72 saattir. 72 saat üzerindeki ağrılar "status migrenosus" olarak adlandırılır. Aylık atak sayısı ortalama 1- 4 olarak ifade edilir. Ağrı sırasında gastrointestinal semptomlar belirgindir. Gastrointestinal motilite azlığı iştahsızlık ve kabızlığa, artışı ise kusma ve ishale neden olur. Yüzde solukluk, ekstremitelerde soğukluk migrende ısı kontrolünün bozukluğunu düşündürür. Prodromal fazdaki hafif fotofobi ve artmış görsel persepsiyon ile daha da belirginleşebilir. Fotofobi olmaksızın bulanık görme ağrıya eşlik edebilir. Cisimleri odaklamadaki zorluk okuma güçlüğüne sebep olur. Fonofobi sinir sistemi irritasyonunun bir göstergesi olup, bazı hastalar atak sırasında daha iyi duyduklarını ifade ederler. Ağrı fazındaki hasta sessiz ve loş bir odada yatmayı tercih eder. Bulunduğu odaya girilmesine veya ayak seslerine tahammül edemez. Dokunmaya karşı aşırı hassasiyet gösterir (haptofobi). Kokuya karşı intolerans oluşur (osmofobi). Eksternal uyaranlara sinir sisteminin reaksiyonu olarak irritabilite gelişir. Konuşma güçlüğü, hatta disfazi görülebilir. Hasta kendi telefon numarasını ve adresini hatırlayamaz. Bazı migrenliler atak

sırasında nazal konjesyondan bahseder. Vertigo seyrek, diziness ise sık rastlanan bir semptomdur (5).

Ağrı fazının sonlanmasındaki en etkili ajan uykudur. Uyku serotonin salınımını inhibe ederek ve trigeminovasküler sistemin serotinine bağlı stimülasyonunu önleyerek atağı sonlandırır. Bu fazın süresi tedavi için kullanılan farmakolojik ajanlara, tedavi uygulanan faza ve kişilere göre değişiklik gösterir. Ağrı sonrasında birkaç saat hastalar kendilerini farklı hissederler. Öfori, konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, halsizlik, güçsüzlük, esneme ve sersemlik bu dönemin en sık rastlanan semptomlarıdır. Ağrının 24 saatten fazla sürdüğü ataklarda bu semptomların şiddeti daha da artar (6).

2.1.11. Migrende laboratuvar bulguları

Elektroensefalografi (EEG): Birçok migren hastasında EEG’de anormallik bulunmadığı halde bazı hastalarda çeşitli EEG değişiklikleri bildirilmiştir. Ancak migren tanısı koyduracak spesifik EEG paterni yoktur. Farklı serilere göre migren hastalarında %36- 59 arasında anormal EEG bulguları görülür ki bu oran sağlıklı populasyondan 2- 3 kat daha yüksektir (32). Migrenlilerde epilepsi insidansının ve epileptiklerde migren insidansının hafifçe artmış olduğu bilinmektedir. Bazı migren hastalarında klinik olarak epilepsi bulunmadığı halde epileptik düzeyde EEG bozukluğu görülebilir (33).

Baş ağrısız dönemde: Diffüz yavaş dalga aktivitesi, keskin dalgaların eşlik edebildiği çeşitli hızlı dalgalar, nadiren fokal yavaş dalgalar ve 4- 12 Hz’lik dikenler görülebilir(33).

Baş ağrısı atakları sırasında çekilen EEG’de: Geçici fokal yavaş dalgalar, aura sırasında ataklar arası dönemdeki EEG anormalliklerinin şiddetlenmesi, çeşitli diffüz teta-delta bandında yavaş dalgaların görülebildiği bildirilmiştir (33).

2.1.12. Migrende Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller, dışarıdan verilen bir ışık, ses veya elektrik uyarısına karşı beynin elektriksel olarak tespit edilebilen bir cevabıdır. Saçlı deriden kaydedilen bu elektrik potansiyelinin büyüklüğü çok az olup 0.1- 20 mV arasındadır. Bu potansiyel binlerce kez büyütülerek ve bilgisayar yardımıyla birçok potansiyelin ortalamaları alınarak EEG aktivitesinden ve gürültülü sinyallerinden arındırılır(34).

Klinik kullanımı olan başlıca üç çeşit uyarılma potansiyeli vardır (33,34)

1. Klik sesi ile elde edilen beyin sapı ve serebral işitsel uyarılma potansiyeli
2. Görsel uyarı verilerek elde edilen görsel uyarılma potansiyeli
3. Periferik sinirlerin elektriksel kısa şoklarla uyarılmasıyla elde edilen somatosensoryel serebral ve spinal uyarılma potansiyeli

Migrenli hastalarda yapılan beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli (BAEP) çalışmalarında latans ölçümleri yapılmış ve çeşitli sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmaların pek çoğunda interiktal dönemde latanslar normal saptanmış iken, atak sırasında latansta uzama tespit edilen çalışmalar da vardır (35).

Görsel uyarılma potansiyeli (VEP) ile yapılan çalışmalar da; flash VEP ile yapılan çalışmalarda migren hastalarında kontrollere göre daha yüksek amplitüdü potansiyeller elde edilmiştir. Patern-reverseal VEP de ise heterojen sonuçlar elde edilmiş olup yapılan çalışmalarda VEP amplitüd ve latanslarında semptomatik olan (aura oluşan göz) tarafta asimetri saptanmıştır (35).

Migren de yapılan P300 çalışmalarında ise birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. İşitsel uyarı ile yapılan bir çalışmada P300 amplitüdünde azalma ve latans uzaması saptanmışken görsel uyarı ile yapılan çalışma da P300 amplitüd ve latanslarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (35).

2.2. P 50 ve Gating (Kapılama)

Günlük hayatta sayısız uyarana maruz kalan canlı beyinleri bunların büyük çoğunluğunu kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle dışlamak ve işleme tabi tutmamak için kapılamak zorundadır (36).

Duysal kapılama bilgi işlemenin dikkat öncesi döneminde ilk basamaktır. Duysal kapılama gereksiz uyarılarının filtrelenmesinde sinir sistemi tarafından önemsiz olarak değerlendirilen uyarıların seçilip atılabilmesinde ve uyarı fazlalığının ortaya çıkarabileceği karmaşadan beyin korunabilmesinde temel fizyolojik mekanizmadır(37, 38, 39, 40, 41, 42). Duysal kapılama tekrarlayan işitsel uyarı sonrasında, işitsel uyarılmış potansiyelin amplitüdündeki değişikliklerin gözlemlendiği P50 supresyon oranı ile ölçülebilir (37, 39, 40, 42). Tekrarlayan işitsel uyarı sonrasında oluşan birinci pozitif dalga P30, ikinci pozitif dalga P50'dir. P50'den sonra gelen negatif dalga N100'dür. Bu dalgaların odaklanmış dikkat altında uyarının seçimi ile ilgili olduğu düşünülür. Duysal kapılamayı değerlendirmede en sık kullanılan test P50 testidir (37, 39, 40, 41). GABA'erjik ve diğer inhibitör sinapslar, piramidal hücreler aracılığıyla internörinal inhibisyona neden olurlar, bu da ikinci kliğe karşı oluşan cevabın inhibe edilmesine neden olur, P50 supresyonunun (duysal kapılamanın) bu yolla sağlandığı düşünülür(43).

Duysal kapılamada, kısa süre içerisinde (250- 500-1000msn) ardı sıra verilen iki işitsel uyarı ile oluşan birinci P50 dalgası (S1) ile ikinci P50 dalgasının (S2) amplitüdü ve latansları karşılaştırılır. İkinci P50 dalgasının (S2) amplitüdünün birinci dalganın (S1) amplitüdüne oranı ile P50 supresyonu tanımlanır. Normalde ikinci dalga birinci dalganın yavaş inhibitör etkisi ile suprese olur, kapılanır. Beyin bu şekilde bir uyarının erken işleme sürecinde ikinci uyarının karıştırıcı etkisinden korunmuş olur (45, 46). Nagamoto ve arkadaşlarının şizofrenler ve sağlıklı kontrol gruplarında yaptıkları araştırmada uyarılar arası süre değişimlerine göre kapılamayı araştırmışlar ve 500 msn' de uyarılar arası sürede kapılamanın en iyi ortaya çıktığını göstermişlerdir (36).

İntrakraniyal hayvan kayıtları ve bilgisayar modellemeleri P50 dalgasına yansıyan kapılamada medial septum ve hipokampusun CA3 bölgesinin sorumlu olduğunu düşündürmüştür (46). Ancak son zamanlarda

yapılan alışmalar Asendan Retiküler Sistemin kolinerjik komponentini oluşturan Pedinkülopontin nukleusun (PPN) aktivitesi ile de ilişkili olabileceğini göstermiştir (47). Nikotin kapıdan içeri almamayı sağlarken, dopamin ve noradrenalin içeri almada etkilidir (48)

P50 dalgasının aynı kayıt seansı içinde farklılık göstermesi tek uyarın verildiğinde, ikili klik uyarınlarına ait test uyarını ve koşullu uyarına karşı yanıtardan daha büyük genlikte elde edilmesi, modifiye odball dzenesinde az sıklıktaki uyarınlara karşı daha yüksek genliğe sahip olması ve streten etkilenmesi; P50'nin prosesleme talebine ve uyarınların geliş şeklinde göre değişen dikkat regulasyon mekanizmalarıyla ilişkisini düşündürmektedir (46, 49, 50).

şizofreni, obsesif kompülsif bozukluk, post travmatik stres bozukluğu gibi bir çok psikiyatrik bozuklukta ve akut stres durumlarında, uyku siklsn etkileyen durumlarda P50 supresyonunda bozulma saptanmıştır (39,40). Ayrıca Huntington hastalığı ve Alzheimer demansı gibi nörolojik hastalıklarda da P50 supresyonunda bozulma tespit eden çalışmalar vardır (51, 52).

Migren hastalarında interiktal dönemde yapılan çalışmalarda tekrarlayan uyarılarla oluşan görsel ve işitsel uyarılmış potansiyellerde habituasyon defekti saptanmıştır (53, 54). Bunlara sebep olarak beyin sapından duysal kortekse olan serotonerjik projeksiyonların hipofonksiyonu düşünülmüştür (47, 53). P50 ile ölçülen kısa dönem habituasyon uyarın yoğunluğundan, uyarının fizyolojik karakterinden ve dikkatten bağımsızdır, güçlü genetik kontrol altında olduğu düşünülmektedir (47). Habituasyon fenomeni ile ilgili şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda; habituasyon defekti sıklıkla mitokondriyal enerji metabolizması anormalliklerine veya serotonerjik ve noradrenerjik disfonksiyonlara bağlanmıştır (47). Farelerde yapılan bir çalışmada insanlardaki P50'nin eşdeğeri olan P13 kapılamasının serotoninden etkilendiği gözlenmiştir (47).

Migren patogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda üzerinde en çok durulan beyin sapı nukleusları ve nrotransmitterlerinin aynı zamanda duysal kapılamının oluşumunda da önemli yer tuttuğu, bunun da P 50

kapılama oranı ile araştırılarak migren patogeneğinde yeni görüşler ortaya koyabileceğini düşündük.

4.BULGULAR

Çalışmaya; denek grubu olarak aurasız migren tanısı almış 17 hasta (10 kadın, 7 erkek) ve kontrol grubu olarak 18 sağlıklı gönüllü (10 kadın, 8 erkek) alındı. Denek grubu yaş ortalaması 28.88 ± 8.54 , kontrol grubu yaş ortalaması $25,44 \pm 3,36$ olarak saptandı. Denek ve kontrol grubu yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında farklılık yoktu ve bu ortalamalar migren epidemiyolojisine uygundu.

Tablo 2: Denek ve kontrol grubu demografik bulguları

	Denek Ortalama \pm SD (min- maks)	Kontrol Ortalama \pm SD (min- maks)	p
Yaş	28,88 \pm 8,54	25,44 \pm 3,36	AD
Cinsiyet (Erkek/kadın)	7/10	8/10	AD
Toplam	17	18	

AD: Anlamli değil

Denek grubunda; atak sırasında ve interiktal dönemde(çekim öncesi ve sonrası en az üç gün atak geçirmemiş olmak) P50 kayıtlaması yapıldı.

S1 ve S2 latansları, negatif(n) ve pozitif (p) pikleri, amplitüdüleri bulundu. $[1 - (S2 / S1)] \times 100$ formülü ile P50 supresyon oranı (kapılama oranı) hesaplandı.S1 amplitüdünden S2 amplitüdü çıkarılarak P50 amplitüd farkı

hesaplandı. S1 ve S2 dalgalarının latansları, amplitüdüleri, P50 kapılama oranları, S1-S2 dalgalarının amplitüd farkları denek grubunun kendi içerisinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Deneklerin, atak ile interiktal dönemlerinde ve kontrol grubunda P50 kayıtlaması yapıldı.

Deneklerin atak ve interiktal dönemleri P50 kapılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber interiktal dönemde P50 kapılama oranı daha düşük bulundu.

Deneklerin atak ve interiktal dönemleri ile kontrol grubu P50 kapılama oranları arasında azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3). Bu fark S1 amplitüdün denek grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşüne bağlandı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 3: Denek grubu atak ve interiktal dönem test sonuçları ortalama değerleri

	Atak (n:17)	İnteriktal	P*
	Mean±Std. Deviation	Mean±Std. Deviation	
S1 Amplitüd	2,66±1,44	2,29±1,36	0,17
S2 Amplitüd	1,93±1,35	2,40±1,58	0,59
N100 1. Amplitüd	5,32±3,65	6,46±3,05	0,22
N100 2. Amplitüd	2,72±1,86	2,27±1,68	0,32
S1 Latans	59,65±5,93	60,24±6,27	0,70
S2 Latans	59,41±4,61	60,71±6,11	0,47
N100 1. Latans	93,65±9,05	98,00±11,50	0,07
N100 2.Latans	92,94±10,10	96,56±12,09	0,17
P50 Kapılama Oranı	24,30±31,87	14,62±21,96	0,27
N100 Kapılama Oranı	46,67±34,00	56,66±33,61	0,47

Tablo 4:Denek ve kontrol grubu test sonuçları ortalama değerleri

	Kontrol (n:16)	Atak	İnteriktal	P K&A**	P K&İ**
		Mean±Std. Deviation	Mean±Std. Deviation		
S1 amplitüd	5,40±4,12	2,66±1,44	2,29±1,36	,034	,008
S2 amplitüd	2,26±1,78	1,93±1,35	2,40±1,58	,736	,657
N100 1.amplitüd	6,05±4,51	5,32±3,65	6,46±3,05	,657	,533
N100 2. amplitüd	4,38±4,76	2,72±1,86	2,27±1,68	1,00	,564
S1 Latans	57,50±10,79	59,65±5,93	60,24±6,27	,287	,195
S2 Latans	56,83±11,16	59,41±4,61	60,71±6,11	,258	,110
N100 1. Latans	102,76±7,92	93,65±9,05	98,00±11,50	,002	,073
N100 2. Latans	98,29±8,11	92,94±10,10	96,56±12,09	,11	,581
P50 KapılamaOram	54,48±30,40	24,30±31,87	14,62±21,96	,017	,001
N100 Kapılama Oram	41,77±40,60	46,67±34,00	56,66±33,61	,92	,36

**Mann-Whitney U Test

? Pearson Chi-Square

*Wilcoxon Signed Ranks Test

5.TARTIŞMA

Günümüzde giderek ağırlaşan ve hızlanan yaşam koşulları ve artan stres faktörleri sonucu insanlar sıklıkla baş ağrısı ile karşılaşmaktadır. Migren hem sık görülen bir baş ağrısı, hem de ataklarla giden, kronik seyirli ve günlük aktivite ile birlikte işgücünü engelleyen bir hastalıktır. Migrenin etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Uzun yıllardır migren etyopatogenezini araştıran çok sayıda çalışma yapılması ve büyük bilgi birikimi sağlanmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamıştır.

Bugüne kadar yapılan sayısız çalışmaya rağmen migren etyopatogenezini tek bir teoriyle açıklamak hala mümkün değildir. Migren patofizyolojisinin açıklanmasında önemli bir yer tutan nöral hipoteze göre; primer bozukluk beynin kendisinde olup, sekonder olarak vasküler fenomenler eklenir. Nöral teoriyi destekleyen migren semptomları, beyin sapı ve beyinde multipl alan tutulumu ile seyreden klinik tablolardır (19,20).

Nöral teorinin temel özelliği “ yayılan depresyondur”. Leao yayılan depresyonu korteksteeki belirgin spontan elektriksel aktivitenin redüksiyonu olarak tanımlamıştır (4, 18). Olesen aurada hissedilen semptomların sadece kan akımındaki düşüklüğe bağlı olmadığını, hipoperfüzyon ve oligeminin nöral depresyonu yansıtabileceğini ifade etmiştir. Yayılan depresyonun korteksle sınırlı kalmayıp, hipotalamus ve beyin sapında da görülmesi migrenin klinik tablosu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Atakların uyku ile başlaması veya sonlanması, bulantı ve kusmaların eşlik etmesi beyin sapı etkilenmesi ile olur, atak öncesi dönemlerde görülen kişilik, istek ve libido değişiklikleri ve somnolans ise hipotalamik tutulum ile açıklanmaktadır. Aynı zamanda stres, hormonal

değişiklikler ve diyetteki bazı faktörlerin de kortikal uyarılabilme eşiğini düşürüp, hipotalamik ve beyin sapı aktivitelerini değiştirerek etkili olduğu kabul edilmektedir (55). Ağrı ise beyin sapı monoaminerjik nöronları, trigeminal sinirin spinal nukleusları ve ara yolların aşırı deşarjına bağlıdır (6, 12).

Gerek migren etyopatogenezini aydınlatmaya, gerekse tanıyı destekleyecek objektif laboratuvar metodlarının belirlenmesine yönelik elektrofizyolojik çalışmaların arasında uyarılmış potansiyeller yanı sıra, EEG ve EMG yer almaktadır.

Uyarılmış potansiyellerin kognisyon, muhakeme, bellek ve davranış ile bağlantılı olanlarına olay ilişkili potansiyeller (OİP) denir (41). Olaya ilişkin potansiyel incelemesi; bilgi işleme süreçlerini incelemekte yaygın olarak kullanılan ve beyin elektriksel aktivitesini saçlı deri üzerinden kaydedilmesi esasına dayanan nörofizyolojik bir inceleme yöntemidir (38). Olay ilişkili potansiyeller bilinçli duyuşal ayırt etme işlemlerini oluşturan sinir işlevlerini yansıtır (56).

Duyusal kapılama; bilgi işlenmesinin dikkat öncesi döneminde ilk basamaktır. Duyusal kapılama uyarılar arasından gerekli olanların seçilmesi, bilgi işleme süzgecinden geçirilmesi ve gereksiz olanların dışlanarak atılması olarak adlandırılır. Duyusal kapılama, beyni uyarıların fazlalığından koruyan bir mekanizmadır (37, 39, 57).

Duyusal kapılama, tekrarlayan işitsel uyarılar sonrasında, işitsel uyarılmış potansiyelin amplitüdündeki değişikliklerin gözlemlendiği, P50 supresyon oranı gibi değerlerle ölçülebilir (37, 39, 57). Ayrıca P30, N100 gibi orta latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller ile de objektif olarak değerlendirilebilir. Duyusal kapılamayı değerlendirmede en sık kullanılan elektrofizyolojik test ise P50 testidir (37, 39, 57).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda P50 dalgasının olası kaynağının hipokampal C3 alanı olabileceği belirtilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar asendan retiküler sistemin kolinerjik komponentini oluşturan pedinkülopontin nukleusun da (PPN) P50 oluşumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (47).

Weiler ve arkadaşlarının migrenli hastalarda yaptıkları Pozitron Emisyon tomografi (PET) çalışmasında beyin sapı nükleuslarının tutulumu gösterilmiştir. Akut atakta orta beyin ve ponsa lokal kan akım artışı saptanmıştır. Bu artış sumatriptan enjeksiyonu sonrasında da devam etmiştir, bu bulgular; nosisepsiyonu ve vasküler kontrolü sağlayan beyin sapı nükleuslarının aktivitesindeki dengesizlikle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca dorsal raphe nükleusu ve locus ceruleus aktivasyonunda gösterilmiştir (31).

.Migren hastalarında yapılan bir başka PET çalışmasında ise; ataklar sırasında beyin sapı nükleuslarını kapsayan bölgelerde aktivasyon artışı saptanmıştır. Bu nükleuslar eksitabilite ve habituasyonu kontrol etmek için duysal kortekse ve PPN' ye projekte olurlar. P50 kapılamasında bu nükleuslarla birlikte pedunkulopontin nükleus da yer alır. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada farelerin pedunkulopontin nükleuslarına serotonin reseptör agonistleri enjekte edilmiş ve insanlardaki P50-S1 dalgasının eşdeğeri olan P13 dalgasının amplitüdünde azalma saptanmıştır. Farelerde yapılan bir başka çalışma da ise PPN' ye Gabaerjik ajanların enjeksiyonu sonrası da S1 dalgası eşdeğeri P13 cevabı azalmış veya bloke olmuştur. Bu bulgular bize P50 dalgasının en azından bir kısmının Retiküler aktive edici sistemin (RAS) kolinerjik kpmponenti olan PPN' ye kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (31,47).

Pedunkulopontin nükleus; Pars compacta (PPNc) ve pars dissipatus (PPNd) olmak üzere iki alt birimden oluşur. PPNc, kolinerjik nöronların çoğunlukta olduğu, PPNd ise glutaminerjik ve kolinerjik nöronların birlikte yer aldığı kısımdır. PPNd subtalamik nükleus, globus pallidus internus, Substantia Nigra Pars reticulata'dan girdiler alırken, PPNc ise primer spinal girdileri hedef alır. Diğer PPN afferentleri ise locus ceruleus, rostral raphe nükleusu, striatum ve limbik sistemdir. Locus ceruleus'tan salgılanan noradrenalin ve rostral raphe nükleusun'dan salgılanan serotonin PPN için inhibitördür (70). Migren prodromunun ve aurasından, locus seruleustan kaynaklanan noradrenerjik eksitasyonun, ağrı ise rostral raphe nükleusunun ateşlenme hızının inhibe edilemeyen artışlarının bir sonucu olduğu düşünüldüğünde; migren hastalarında .PPN inhibitör girdilerinde, bir artış olacağı söylenebilir(12). Glutaminerjik PPNd nöronları; spinal kord pojeksiyonlarının primer kaynağını oluşturur ve programlanmış hareketlerin başlangıcıyla ilişkilidir. PPNc'den asendan RAS'ın

bir komponenti olan talamusa inen kolinerjik projeksiyonlar yoluyla uyku ve uyanıklılık kontrolünü sağlar. PPN aynı zamanda nosisepsiyon ve startle reaksiyon modulasyonunu sağlar (51).

GABA'erjik ve diğer inhibitör sinapslar, pyramidal hücreler aracılığıyla internörial inhibisyona neden olurlar, bu da ikinci kliğe karşı oluşan cevabın inhibe edilmesine neden olur, P50 supresyonunun (duysal kapılamanın) bu yolla sağlandığı düşünülür (43).

Migrenli hastalardaki kortikal hiperksitabileden intrakortikal inhibitör süreçlerdeki yetmezliğin sorumlu olabileceği ve GABA'erjik ağların vizüel kortekste, primer inhibitör mekanizma gibi davrandığı bilinmektedir (21). Migren tedavisinde GABA aktivitesini arttıran ilaçların yarar sağladığı da düşünüldüğünde migrenli hastalarda GABA disfonksiyonu olduğu söylenebilir (22).

Duyusal kapılama; uyku siklusu, uyarılabilirlik ve anksiyete ile ilişkilidir. Bu durum da Retiküler aktive edici sistem tarafından düzenleniyor olabileceğini göstermektedir (43, 58, 59). Migren patogeneğinde, nöronal teorinin bir varyantı olan, santral inhibisyon teorisine göre; Raphe bölgesindeki seratonerjik sistemin ateşlenme hızının inhibe edilememiş yükselişi ağrıdan sorumlu tutulmaktadır. Raphe bölgesindeki seratonerjik nöronlar sadece ağrı duyusundan sorumlu olmayıp, aynı zamanda uyku, kişilik ve hormonal salınımın düzenlenmesinde de rol alır. Bütün bunlar seratonerjik sistemin duysal kapılamada rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir (12).

P50 dalgasının amplitüdünün monaminerjik subkortiko-kortikal yollarla module edildiğine dair bazı kanıtlar da vardır (47).

Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda; post-travmatik stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda, akut stres durumlarında ve uyku siklusunu etkileyen durumlarda, Huntington Kore, Alzheimer tipi demans ve migrenli hastaların interiktal dönemlerinde ve müzisyenlerde yapılan bir çalışmada duysal kapılamanın bozulduğu bilinmektedir (39, 47, 51, 52, 57, 60).

Şizofrenik hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında P50 S1 amplitüdünde anlamlı azalma olduğu ancak P50 S2 amplitüdünde anlamlı farklılık olmadığı, S2/S1 oranındaki artışın ise S1 deki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu

bulguya dayanarak S1 amplitüdündeki değişikliğin, kapılama oranını belirleyen S2 amplitüdü kadar önemli olduğu ileri sürülmüştür (61).

Biz bu çalışmada migren hastalarında atak dönemi ve ataklar arası dönemde ortaya çıkabilecek olası duyuşal kapılama değişikliklerini sağlıklı kontrol vakalarıyla karşılaştırmayı ve elde edilecek sonuçların migren patogenezinin aydınlatılmasında yardımcı olabileceğini düştündük.

Migren hastalarında yapılan bir çalışmada duyuşal kapılama ataklar arası dönemde araştırmış, işitsel cevapların kapılanmasında azalma olduğu gösterilmiştir. Migrenli hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında iki homolog uyarandan ikincisine karşı oluşan P50 kortikal cevabın inhibisyonun daha az olduğu görülmüş, P50 S1 amplitüdü ise normal bulunmuştur (62).

Migren de duyuşal kapılama bozukluğu ve ardışık uyaranlara habituasyon kaybının, gelen bilgilerin kontrolünün disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düştünülmüştür. Bu durumun interiktal dönemde Raphe nukleusu veya olası locus ceruleusun hipofonksiyonu ile de ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (47).

Bizim çalışmamızda ise denek grubunda; atak sırasında ve interiktal dönemde P50 kayıtlaması yapıldı. S1 ve S2 latansları, negatif(n) ve pozitif (p) pikleri, amplitüdüleri bulundu. $[1 - (S2 / S1)] \times 100$ formülü ile P50 supresyon oranı (kapılama oranı) hesaplandı.S1 amplitüdünden S2 amplitüdü çıkarılarak P50 amplitüd farkı hesaplandı. S1 ve S2 dalgalarının latansları, amplitüdüleri, P50 kapılama oranları, S1-S2 dalgalarının amplitüd farkları denek grubunun kendi içerisinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Deneklerin atak ve interiktal dönemleri P50 kapılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber interiktal dönemde P50 kapılama oranı daha düşük bulundu. Deneklerin atak ve interiktal dönemleri ile kontrol grubu P50 kapılama oranları arasında azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu fark S1 amplitüdünün denek grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düştüşüne bağlandı ($p < 0.05$)

Bizim bulgularımız, migren hastalarında iktal ve interiktal dönemdeki S1 amplitüdü düştüklüğünün, PPN disfonksiyonuna bağlı olabileceğini, bu durumunda, locus ceruleus ve dorsal raphe nukleusundan kaynaklanan PPN inhibitör girdilerinin artışından kaynaklanabileceğini ayrıca S2 amplitüdünün

yeterince süprese edilememesinin ise GABA'erjik disfonksiyon sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak migren hastalarının iktal ve interiktal dönemlerinde yapılacak çalışmalara ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılacağı yeni elektrofizyolojik ve nöroradyolojik incelemelere ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Duyusal kapılama, bilgi işleme süreçlerinin dikkat öncesi döneminde gereksiz uyarıların süzülmesi bir işlem basamağıdır. Duyusal kapılama yeterince yapılamazsa merkezi sinir sistemi uyarı bombardımanına maruz kalır ve sağlıklı işlem yapamaz duruma gelir.

Çeşitli patolojik durumlarda, özellikle şizofrenlerde duyuşal kapılamanın yeterince yapılamadığı bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde; müzisyenlerde, akut stres ve benzeri durumlarda da duyuşal kapılamanın bozulduğu bildirilmiştir.

P50, kafa derisinden kaydedilen orta latanslı bir potansiyeldir ve duyuşal kapılamayı değerlendirmekte en sık kullanılan elektrofizyolojik testtir.

Biz migrenli hastalarda atak döneminde ve ataklar arası dönemde ardı sıra verilen iki klik sesi ile oluşan iki P50 potansiyelindeki amplitüd değişikliğinin yüzdesi, dolayısıyla duyuşal kapılamada değişiklik olup olmadığını araştırdık

Çalışma Şubat 2005- Mart 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniği nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya, denek grubu olarak Uluslararası Başığrısı Derneği'nin 1998 yılı migren tanı kriterlerine göre aurasız migren tanısı konulan 17 aurasız migren hastası ve 18 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Denek grubunda; atak sırasında ve interiktal dönemde P50 kayıtlaması yapıldı. Deneklerin atak ve interiktal dönemleri P50 kapılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber interiktal dönemde P50 kapılama oranı daha düşük bulundu.

Deneklerin atak ve interiktal dönemleri ile kontrol grubu P50 kapılama oranları arasında azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bu fark S1 amplitüdün denek grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşüne bağlandı .

Çalışmamızın sonunda migrenli hastaların atak ve ataklar arası dönemlerde duyuşsal kapılamalarında bozulma olduğunu saptadık.

7.ÖZET

Migren; genetik olarak yatkın bireylerde, aralıklarla gelen veya bazen sabit olabilen, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ve başın hareketleri ile artan baş ağrılarıdır. Ağrı sırasında bulantı ve kusma olabilir. Hastalar ışık ve ses gibi çevreden gelen uyarılardan rahatsız olabilirler. Bugüne kadar yapılan sayısız çalışmaya rağmen migren etyopatogenezini tek bir teoriyle açıklamak hala mümkün değildir. Migren etyopatogenezinin aydınlatılmasında, objektif laboratuvar metodlarının belirlenmesine yönelik elektrofizyolojik çalışmalar yapılmıştır.

Duyusal kapılama gereksiz uyarıların filtrelenmesinde sinir sistemi tarafından önemsiz olarak değerlendirilen uyarıların seçilip atılabilmesinde ve uyarı fazlalığının ortaya çıkarabileceği karmaşadan beyin korunabilmesinde temel fizyolojik mekanizmadır. Duyusal kapılama, tekrarlayan işitsel uyarılar sonrasında, işitsel uyarılmış potansiyelin amplitüdündeki değişikliklerin gözlemlendiği, P50 supresyon oranı gibi değerlerle ölçülebilir. Duyusal kapılamayı değerlendirmede en sık kullanılan elektrofizyolojik test ise P50 testidir.

Migren patogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda üzerinde en çok durulan beyin sapı nukleusları ve nörotransmitterlerin aynı zamanda duyusal kapılamanın oluşumunda da önemli yer tuttuğu, bunun da P 50 kapılama oranı ile değerlendirilerek migren patogenezi ve tedavisinde yeni görüşler ortaya koyabileceğini düşünerek bu çalışmayı yaptık.

Çalışma Şubat 2005- Mart 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniği nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya, denek grubu olarak Uluslararası Başağrısı Derneği'nin 1998 yılı migren tanı kriterlerine göre aurasız migren tanısı konulan 17 aurasız migren hastası ve 18 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Denek grubunda; atak sırasında ve interiktal dönemde P50 kayıtlaması yapıldı. Deneklerin atak ve interiktal dönemleri P50 kapılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmama ile beraber interiktal dönemde P50 kapılama oranı daha düşük bulundu.

Deneklerin atak ve interiktal dönemleri ile kontrol grubu P50 kapılama oranları arasında azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3). Bu fark S1 amplitüdün denek grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşüne bağlandı ($p<0.05$).

Bu çalışma, migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemlerinde duyu kapılamada azalma olduğunu, bununda hem duyu kapılamada hemde migren hastalarında ortak bazı beyin sapı nükleusu patolojilerini yada nörotransmitter düzeyindeki anormalliklerin var olabileceğini düşündürdü.

8. SUMMARY

Migraine is increased headaches related to the movements of head in genetically predisposed persons, which comes periodically or sometimes constantly, generally shows unilateral settlement and throb character, and can also hinder daily life activities. During the headaches, nausea and vomit can occur. Patients can be disturbed from environmental stimulants such as light and voices. Despite many studies up to date, it is still impossible to explain the etiopathogenesis of migraine with one unique theory. In the classification of etiopathogenesis of migraine, electrophysiologic studies which aimed to determine the objective laboratory methods were done.

Sensory gating is the basic physiologic mechanism in the filtration of unnecessary stimulants, in selecting and throwing the stimulants evaluated unimportant by the nervous system, and in protecting the brain from the chaos that may cause from stimulant excess. Sensory gating, after the repeated auditory stimulants, can be measured by the values such as P50 suppression ratios, observed in the alternations of amplitude of auditory stimulated potential. The most frequently used electrophysiological test used for evaluating sensory gating is the P50 test.

Brainstem nucleuses and neurotransmitters that are mostly emphasized in studies, aiming to clarify migraine pathogenesis, are also paramount in the formation of sensory gating. Thus, it was assumed by the researcher that the evaluation of brainstem nucleuses and neurotransmitters by P50 gating ratio would yield a new approach in migraine pathogenesis and its treatment.

The research was carried on the neuro-physiology laboratories of Neurology Clinic at İnönü University between the period of February 2005 and March 2006. The subjects of the treatment group (n=17) were diagnosed migraine patients without aura

according to the criteria defined by the International Headache Association in 1998. The control group was composed of healthy volunteers (n=18).

In the treatment group, P50 values were recorded during the attacks and interictally phase. Although there was no significant difference between the P50 gating ratios during the attacks, and the interictally phase of the subjects in the treatment group, P50 gating ratio was found to be lower during interictally phase.

Therefore, the P50 gating ratios of the subjects of the treatment group during the attacks and interictally phase were found to be lower than those of the subjects in the control group. This decrease was found to be significant ($p < 0.5$). The difference was thought to be related to significant decrease of S1 amplitude in the treatment group subjects ($p < 0.5$) comparing to the control group subjects.

According to the findings of the research, it can be interpreted that there would be a decrease in sensory gating of migraine patients during the attacks and periods between the attacks. So, it would be assumed that there would be some similar brainstem nucleus pathologies both in sensory gating and migraine patients or some abnormalities would exist at neurotransmitter levels.

9. KAYNAKLAR

1. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı; Türkçe birinci baskı. Yelkovan yayıncılık. İstanbul 2004
2. Gilroy J. Temel Nöroloji. Türkçe birinci .baskı. Güneş kitabevi. Ankara 2002
3. Oğul E. Klinik Nöroloji. Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevleri. Bursa 2002
4. Olsson, J.E.; Neurologic finding in basilar migraine. Laryngoscope, 1991; Jan 1001: 1-40
5. Seymour, D.; Migraine headaches, Med Clin Noth Am, 1991; May 75(3): 545-565
6. Solomon, G.D.; Therapeutic advances in migraine. J Clin Pharmacol, 1993;33: 200-209
7. Siva A. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No:30.Mayıs 2002; s 9-14
8. Rapaport, A.M.;The diagnosis of migraine and tension-type headache, than and now. Neurology,1992; 42 (suppl 2): 11-15
9. Cephalalgia 2003. International Headache Association in 2003
10. Adams and Victor's. Principles of Neurology. Seventh edition. McGraw –Hill componies, Inc. 2001
11. Ertekin, C.; Ağrılı Senromlar, Başağrıları ve nevraljiler: Nörolojide Fizyopatoloji ve tedavi, Lannig, B.K, and James J.C.; Visual Disturbances ofmigraine,Surv Ophtalmol, 1989;33: 221-236
12. Appenzeller, O.;Pathogenesis of Migraine. Headache, 1991;75(3): 763-789

13. Silberstein, S.D.; Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology*; 1992;42 (Suppl 2): 6- 10
14. Humphrey, P.P.A., 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *JNeurol*, 1991; 238:38- 44
15. Lance, J.W; The pathophysiology of migraine: A tentative synthesis. *Path Biol*, 1992; 4: 355-360
16. Bulut, S.; ve Müngen, B.; Migren baş ağrılarının profilaktik tedavisinde flunarizine'nin etkileri: Bir klinik çalışma. *F.Ü. Sağlık Bil Dergisi*, 1993; 7(1): 17-21
17. Isler, H.; Flunarizine in migraine attack. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991; 18(Suppl 18): 15-16
18. Edmeads, J.; What is Migraine? Controversy and stalemate in migraine pathophysiology. *J Neurol*, 1991; 238:2- 5
19. Pearce, J.M.S.; Neural aspects of migraine. *The John Hopkins University Pres*, Baltimore, 1987;247- 264
20. Saxena, P.R.; 5-HT in migraine- an introduction. *J Neurol*, 1991; 238: 36- 37
21. Palmer J.E, Chronicle E.P, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000 Jul;20(6):525- 32.
22. Leniger T., Wiemann M., Bingmann D. Different effects of GABAergic anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced spontaneous GABAergic hyperpolarizations of hippocampal pyramidal cells--implication for their potency in migraine therapy. *Cephalalgia*. 2000 Jul;20(6):533- 7
23. Mc Lachlan, R.S.; Suppression of spreading depression of Leao in neocortex by an N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist. *Can J Neurol Sci*, 1992; Nov 19 (4): 487-491
24. Leibowitz, D.H.; The glial spike theory. 1. On an active role of neuroglia in spreading depression and migraine. *Proc R Soc Lond (Biol)*, 1992; Dec 22.250(1329): 287-295

25. Goadsby, P.J., and Edvinsson, L.; the trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*, 1993; 33: 48-56
26. Moskowitz, M.A.; Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*, 1993; 43(Suppl 3): 16- 20
27. Goadsby, P.J., Edvinsson, L., and Ekman, R.; Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*, 1990; 28: 183-187
28. Goadsby, P.J., Zagami A.S., and G.A.; Neural processing of craniovascular pain: A synthesis of the structures involved in migraine. *Headache*, 1991; 31: 365-371
29. Welch, K.M.A.; Migraine: A behavioral disorder. *Arch Neurol*, 1987; 44: 323-327
30. Moskowitz, M.A.; Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*, 1993; 43(Suppl 3): 16- 20
31. Edvinsson L. Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005 Jun; 48(3): 438- 56. Epub 2004 Nov 18. Review
32. Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH. Difference of steady-state visual evoked potentials in classic and common migraine. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1989; 73 (4): 285- 294
33. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *Jama* 1991; 265: 2831- 2835
34. Kayan A. Başın dışındaki damarlardan ve kaslardan kaynaklanan baş ağrıları, migren ve gerilim baş ağrısı. Baş ağrısı ve yüz nevraljileri. Ege üniversitesi matbaası 1981
35. Ambrosini A., AM de Noordhout, Sandor PS. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia*, 2003, 23 (1), 13- 31

36. Nagamoto H T, Adler L E, Waldo M C, Freedman R: Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulus interval. *Biological Psychiatry* 25:5 549-561(1989)
37. Kisley MA, Olincy A, Freedman R. The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clinical Neurophysiology* 2001;112; 1154-1165
38. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2000
39. Gilles van Lujelaar. The effects of diazepam on sensory gating in healthy volunteers. *Neuroscience Letters* 2003;341;65-68
40. Kristin S, Cadenhead Md, Gregory A, Light BA, Mark A, Geyer PhD, and David L, Braff MD. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157;55-59
41. Özesmi Ç. Sinir sisteminin elektrofizyolojisi ve kayıt yöntemleri. TÜBİTAK Beyin dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu: Nörofizyolojisi ve Kognitif süreçlerde Entegrasyon. Diyarbakır, 19-30 Temmuz, 1999
42. Siegel JM; Mechanisms of sleep control, *J Clin. Neurophysiology*, 7;49- 65, 1990
43. White PM, Yee CM. effects of attentional and stressor manipulations on the P50 gating response. *Psychophysiology* 1997; 34; 703- 711
44. Adler LE, Hoffre LD, Wiser A and Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150:1856-1861, 1993.
45. Erwin RC and Buch Wald JS. Midlatency auditory evoked responses: Differential recovery cycle characteristics. *Elektroencephalogr Clin Neurophysiol.* 64:417-423, 1986.
46. Guterman Y, Josiassen R C, Bashore T R: Attentional influence on the P50 component of the auditory event-related brain potential. *International Journal of Psychophysiology* 12:2 197-209 1996
47. Ambrosini A., DePasqua V, Afra J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neuroscience Letters* 306(2001)132-134

48. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Haris JG, Griffith J. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin* 24: 2, 189- 202 (1998)
49. Lamberti J S, Schwartzkopf S B, Boutros N, Crily J F, Martin R: Within-session changes in sensory gating assessed by P50 evoked potentials in normal subjects. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 17:5 781- 791 (1993)
50. Woldorf M G, Hillyard S A, Galen C C, Hampson S R, Bloom F E: Magnetoencephalographic recordings demonstrate attentional modulation of mismatch-related neuronal activity in human auditory cortex. *Psychophysiology* 35:3 283-292 (1998).
51. Ergun Y. Uc, Robert D. Skinner, Robert L. Rodnizky. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 212 (2003),1- 5
52. Jessen F., Kucharski C., Fries T., Papassotiropoliuos A. Sensory Gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event related potential in patients with Alzheimer disease. *Am J Psychiatry* 158:8, August 2001:1319- 1321
53. Wang W., Timsit-Berthier M., Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996;46:1404-1409
54. Miyazato H., Skinner RD, Crews T, Williams K and Garcia Rill E. Serotonergic modulation of the P 13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Brain Research Bulletin*.51 (5); 387- 391
55. Blau JN.; *Migraine*. 1987; Baltimore, the John Hopkins University Press
56. Yaltkaya K., Balkan S., Oğuz Y. *Nöroloji ders kitabı. Üçüncü baskı. Palme yayıncılık. Ankara 1998*
57. Kristin S, Cadenhead MD, Gregory A, Light BA, Mark A, Geyer PhD and David L, Braff MD. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157;55-59

58. Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: Comparison with schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 18:989-1005,1983
59. Garcia- Rill E. Disorders of the reticular activating system. *Medical Hypotheses*.49:379-387,1997
60. Kizkin S, Karlıdağ R, Ozcan C, Ozisik HI. Reduced P50 auditory sensory gating response in Professional musicians. *Brain and Cognition*.2006
61. Vanderwolf CHand Stewart DJ. Thalamic control of neocortical activation: a critical re-evaluation. *Brain Res Bull*, 20:529-538,1988
62. Jin Y, Potkin SG, Potterson J, Sandman CA, Hetrick WP, Bunney WE. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 70:71-81, 1997

IV. KISALTMALAR

EEG:	Elektroensefalografi
EMG:	Elektromyografi
OİP:	Olaya İlişkin Potansiyel
IHS:	Uluslar arası Baş Ağrısı Topluluğu
SKA:	Serebral Kan Akımı
CO2:	Karbondioksit
5-HT:	Serotonin
5 HIAA:	5 Hidroksi İndol Asetik Asit
GABA:	Gaba Amino Bütirik Asit
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
BAEP:	Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeli
VEP:	Görsel Uyarılmış Potansiyel
PPN:	Pedinkülo Pontin Nukleus
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
RAS:	Retiküler Aktive edici Sistem
PPNc:	Pedinkülo Pontin Nukleus pars compacta
PPNd:	Pedinkülo Pontin Nukleus pars dissipatus

III.TABLO LİSTESİ

- Tablo 1 : Migren alt tipleri
- Tablo 2 : Denek ve kontrol grubu demografik bulguları
- Tablo 3 : Denek grubu atak ve interiktal dönem test sonuçları ortalama değerleri
- Tablo 4: Denek ve kontrol grubu test sonuçları ortalama değerleri