

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN, AURA, PATENT FORAMEN OVALE
VE VAZOMOTOR REAKTİVİTE**

Dr. Ferid Hasiyev

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGREN, AURA, PATENT FORAMEN OVALE
VE VAZOMOTOR REAKTİVİTE**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferid Hasiyev

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi yıllarım boyunca Türkiye’de uzmanlık eğitimi almak karşıma koyduğum en büyük hedefimdi. İlk teşekkür borcum olan kişiler, bu süre zarfında manevi ve maddi desteğini hiçbir zaman esirgememiş, onlardan uzakta kalmamı göze almış, bazen istemeden de olsa ihmal ettiğim değerli annem ve babamdır.

Asistanlık hayatıma başladığım ilk günden beri sadece bir nörolog değil, iyi hekim ve en az onun kadar önemli iyi insan olmam için çok büyük emeği olan, hep kendimi geliştirmek için düzgün şekilde motive eden ve kendisinden çok şeyler öğrenme şansı yakaladığım sevgili hocam, değerli abim Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu’na,

Çömezlik dönemimden itibaren serebrovasküler hastalıklar ve beyin MR görüntülemesine olan ilgimin oluşmasına neden olmuş, günün hangi saati olur olsun kapısını ya da telefonunu çalarak, sorduğum sorulara her zaman sabır ve özenle yanıtlayan, bilgisi, soğukkanlılığı ile örnek aldığım bir insan, sevgili hocam, değerli abim Prof.Dr. Ethem Murat Arsava’ya,

Nöroloji eğitimimdeki tüm katkılarından, öğretilerinden dolayı Nöroloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresinde desteği, yardımı ve verdiği emek için değerli ablam Gülsen Çağlar’a ve tüm Nöroloji Yoğun Bakım hemşire ekibine,

TUS’a girmeden 1 yıl önce tesadüfen tanıştığım ve sayesinde ilk tercih olarak Hacettepe Nöroloji yazmama neden olmuş, çömezlik dönemimden başlayarak bugüne kadar devam eden destek ve yardımı için değerli ablam Dr. Nergiz Ağayeva’ya,

Hacettepe Nöroloji gibi yoğun asistanlık hayatımı güzel yapmış, eşsiz dostluğu, içtenliği, güzel ve zor anlarımı paylaşacak kadar çok sevdiğim, değerli dostum Dr. Esra Özkan’a,

Asistanlık yıllarımda kıdemliden öte kardeşim, abim olarak gördüğüm, kişiliği, çalışkanlığı ile örnek, çok şeyler öğrendiğim değerli insan Dr. Mehmet Yasir Pektezel’e,

Tatlı sohbetleriyle yüzümü her zaman güldürmeyi başaran, birçok konudaki düşüncelerinden çok şey öğrendiğim ve nihayetinde sahip olduğu içtenlikten dolayı iyi ki tanımışım dediğim sevgili kardeşim Dr. Serhat Okar’a,

Esrarengiz sohbetlerine doyum olmayan, eşkıdemliden öte çok iyi arkadaşım olan değerli kardeşim Dr. Erdal Kurt’a,

Birçok konuda tam antagonistim olan, aramızdaki dostluğu farklı kutupların birbirini çekmesiyle açıklayabileceğim sevgili kardeşim Dr. Umur Türkyılmaz’a,

Ülkenden binlerce kilometre uzakta olsam bile ister hastanede, ister hastane dışında varlığı, desteği ve kişiliği ile gerektiğinde çok iyi arkadaşım, gerektiğindeyse ailem olmuş Dr. Sabina Aslan’a,

Asistanlık süresinde kendilerinden çok şeyler öğrendiğim değerli kıdemli abilerim ve ablalarım, bu sürede tüm paylaştıklarımız ve yaşadıklarımız için tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Hasiyev F, Arsava EM, Topçuoğlu MA. Migren, Aura, Patent Foramen Ovale ve Vazomotor Reaktivite. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Bu, migrenli kişilerde geniş debili sağdan sola şant (RLS) olan patent foramen ovalenin (PFO) serebral vazomotor reaktiviteye (CVMR) olan etkisine bakılmış ilk çalışmadır. Bununla beraber, çalışmamızda “Bubble” TCD testi sırasında enjekte edilmiş mikro hava kabarcıklarının (MB) CMVR üzerine etkisi de araştırılmıştır. Çalışmaya 38 migrenli (19 tanesi auralı migren) ve 18 kontrol biray alındı. Bu kişilerin 26 tanesinde geniş debili PFO vardı, hafif veya orta debili PFO (+) kişiler çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda TCD ile bilateral orta ve arka serebral arterlerde (MCA ve PCA) breath holding index (BHI, vazodilatör kapasitesi-vdCVMR) ve hiperventilasyon sırasında azalmanın yüzdesine (vazokonstriksiyon kapasitesi-vdCVMR) bubble testi öncesi ve sonrası bakıldı. PFO (+) olan migrenli kişilerde BHI MCA’da belirgin (1.43 ± 0.39 vs. 1.04 ± 0.67 , $p=0.032$), PCA’da ise hafif azaldığı (1.01 ± 0.39 vs. 1.25 ± 0.46 , $p=0.090$) gösterdi. vdCVMR azalması özellikle ağrı tarafının kontralateralinde daha belirgindi. BHI parametrelerinin ajite salin bolusunu takiben PCA’da tüm gruplarda belirgin azaldığı görüldü. Bu azalmanın PFO açısından bakıldığında, geniş debili şantı olanlarda (1.03 ± 0.40 ’dan 0.78 ± 0.38 ’e, $p=0.007$), olmayanlara oranla (1.15 ± 0.42 ’dan 0.91 ± 0.45 ’e, $p=0.014$) daha belirgin olduğu görüldü. Azalma özellikle migren ve PFO birlikteliği olan kişilerde daha dikat çekici idi (1.01 ± 0.40 ’dan 0.76 ± 0.42 ’e, $p=0.023$). MCA’ın BHI parametrelerinde ajite serum fizyolojik enjeksiyonu sonrasında anlamlı değişiklik izlenmedi. PFO (+) ve PFO (-) gruplar arasında vcCVMR parametresinde fark saptanmadı. FLAIR sekansında sessiz iskemik lezyon veya lezyonları olan kişilerin VMR yanıtlarında bubble öncesi ve sonrası fark izlenmedi. Sonuç: Geniş debili PFO olan migrenli kişilerde vdCVMR belirgin düşüş göstermektedir. MB geçişini takiben PCA’ın vdCVMR’de olan düşüş migrenin başlamasında rolü olduğu düşünülen “mikroembolizm nedeniyle subklinik serebral iskeminin fasilitasyonu” hipotezini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Migren, patent foramen ovale, reaktivite, serebral mikrosirkülasyon, vazodilatasyon

ABSTRACT

Khasiyev F, Arsava EM, Topcuoglu MA. Interplay Between Patent Foramen Ovale, Migraine, Stroke And Cerebral Vasomotor Reactivity. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Neurology, Thesis, Ankara, 2017. The first data on influence of patent foramen ovale (PFO) with high-volume right-to-left shunt (RLS) on cerebral vasomotor reactivity (CVMR) in migraineurs are presented. In addition, immediate effect of air microbubbles (MB), injected for the bubble TCD test, on CVMR has been determined. Breath holding index (BHI, vasodilatory capacity- $vdCVMR$) and percent decrease during hyperventilation (vasoconstriction capacity- $vcCVMR$) tests were performed before and after bubble TCD test in bilateral middle and posterior cerebral arteries (MCA and PCA) in 38 migraine (19 with aura) and 18 control patients; 26 patients had large PFO while others had no RLS. Subjects with mild/moderate RLS were not enrolled. Presence of PFO was related to a significant decrease of BHI recorded in MCA (1.43 ± 0.39 vs. 1.04 ± 0.67 , $p=0.032$) and marginal reduction of PCA BHI (1.01 ± 0.39 vs. 1.25 ± 0.46 , $p=0.090$) in migraineurs. $vdCVMR$ reduction was more prominent in the contralateral side (to pain). PCA BHI significantly decreased after agitated saline injection in the bubble test. Decrease was greater in patients with PFO (from 1.03 ± 0.40 to 0.78 ± 0.38 , $p=0.007$) compared those without PFO (from 1.15 ± 0.42 to 0.91 ± 0.45 , $p=0.014$). The decrease was prominent in subjects with both migraine and PFO (from 1.01 ± 0.40 to 0.76 ± 0.42 , $p=0.023$). No significant difference was seen in BHI with MCA after bubble injection. No difference was noted for the parameters of $vcCVMR$ in subjects with/without PFO. Patients with FLAIR-determined silent ischemic lesion(s) had no difference in VMR before bubble test and VMR response to aerated bubble passage. The presence of PFO with high grade RLS is associated with reduced vasodilatory CVMR in migraineurs. Further decrease of $vdCVMR$ of PCA upon MBs passage may support the mechanism of " facilitation with subclinical cerebral ischemia caused by microembolism", one of the hypotheses explaining the onset of migraine.

Key words: migraine, patent foramen ovale, reactivity, cerebral microcirculation, vasodilatation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
RESİMLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Migren Epidemiyoloji	1
1.2 Migrenin tanısı	2
1.3. Migrenin kliniği	4
1.4. Migrenin subtipleri	6
1.5. Migrenin patofizyolojisi	11
1.6. Migren genetiği	17
1.7. Migren ve nörogörüntüleme	18
1.8. Migren ve PFO	22
1.9. Migren ve inme	27
1.10. Serebral vazomotor reaktivite	30
1.11. Hipotezler, sorular ve planlar	34
2. YÖNTEM VE HASTALAR	36
2.1 Birey seçimi: grupları ve tanısal süreçler:	36
2.1.1. Temel dışlama kriterleri	36
2.1.2. Tanımlayıcı parametreler	37
2.1.3. Migren değerlendirme	37
2.1.4. Patent foramen ovale tanısı ve derecelendirmesi	37
2.1.5. Vazomotor reaktivite testleri	40
2.1.6. VMR ölçüm prosedürü	42
2.2. İstatistik	43
3. SONUÇLAR	44
3.1. Tanımlayıcı özellikler	44

3.2. Vazomotor reaktivite	46
3.2.1.BHI	46
3.2.2. Hiperventilasyon	50
3.2.3. Diğer parametrelerin VMR-PFO ile ilişkisi	51
3.3. Aerojenik mikroembolilerinin vazomotor reaktiviteye etkisi	56
3.3.1.BHI	56
3.3.2. Faz-II dip	57
3.3.3. Hiperventilasyonda akım hızı azalması	58
3.4. Aerojenik mikroembolizm ve migrenöz baş ağrısı	58
5. TARTIŞMA	72
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ICHD-3	: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition – Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin Sınıflaması, 3cü edisyon
GİA	: Geçici İskemik Atak
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
TG	: Trigeminal Ganglion
TCC	: Trigeminoservikal Kompleks
LC	: Locus Coeruleus
PAG	: Periaqueductal Gri Madde
CGRP	: Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid
PACAP	: Pitüiter Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid
NTG	: Nitrogliserin
SSRI	: Selektif Serotonin Reseptör İnhibitörü
GWAS	: Genome Wide Association Studies – Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
DTI	: Diffusion Tensor Imaging - Difüzyon Traktografi Görüntüleme
FA	: Fraksiyon Anizotropi
VBM	: Voksel Bazlı Morfometri
PFO	: Patent Foramen Ovale
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TCD	: Transkranyal Doppler
MB	: Mikrokabarcık
GA	: Güven Aralığı
DWI	: Diffusion-weighted Imaging - Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
BMI	: Body Mass Index – Vücut Kitle İndeksi

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy - Subkortikal İnfarktlar Ve Lökoensefalopati İle Birlikte Bulunan Serebral Otozomal Dominant Arteriopati

VMR : Vazomotor Reaktivite

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography – Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

CBF : Cerebral Blood Flow – Serebral Kan Akımı

CBFV : Cerebral Blood Flow Velocity – Serebral Kan Akım Hızı

ACEI : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor - Anjiotenzin  evirici Enzim İnhibitörü

ARB : Anjiotenzin Reseptör Blok r 

RDUS : Renkli Doppler Ultrasonografi

MCA : Middle Cerebral Artery – Orta Serebral Arter

PCA : Posterior Cerebral Artery – Arka Serebral Arter

ICA : Internal Carotid Artery – İnternal Karotid Arter

SF : Serum Fizyolojik

MES : Mikroembolik Sinyal

RLS : Right To Left Shunt – Sağdan Sola Şant

HPV : Hiperventilasyon

BHT : Breath Holding Technic – Nefes Tutma Tekniği

PSV : Peak Systolic Velocity – Pik Sistolik Hızı

EDV : End Diastolic Velocity – Diastol Sonu Hızı

PI : Pulsatilite İndeksi

RESİMLER

Resim 1.2.	Trigeminovasküler sistem-asendan projeksiyonlar	14
Resim 1.3.	Beyin MRG: Auralı (a) ve aurasız (b) migren hastalarındaki tipik beyaz cevher lezyonları	19
Resim 2.1.	“Bubble testi” düzeni	39
Resim 2.2.	Sağdan sola şantın derecelendirilmesi	39
Resim 2.3.	PCA insonasyonu ile elde olunmuş tipik bir kayıt örneği	41
Resim 2.4.	BHT ölçülen parametreler	41
Resim 2.5.	Hiperventilasyon reaksiyonu ve ölçülen parametreler	42
Resim 3.8a.	Ajite salin öncesi ve sonrası BHI değişimi I	63
Resim 3.8b.	Ajite salin öncesi ve sonrası BHI değişimi II	64
Resim 3.9.	Tüm gruplarda BHT dip, Apne pik ve HPV plato zaman ve amplitüd farkları (%)	69
Resim 3.10.	Migren ve/veya PFO ve BHT dip, Apne pik ve HPV plato zaman ve amplitüd farkları (%)	71

TABLÖLAR

Tablo 3.1.	Grupların tanımlayıcı özellikleri	46
Tablo 3.2.	Bazal VMR I	47
Tablo 3.3.	Bazal VMR II	53
Tablo 3.4.	Migrenli grupta bazal VMR	55
Tablo 3.5.	“Bubble test” sonrası VMR parametreleri	60
Tablo 3.6a.	Ajite salinin BHI’ne etkisi I	62
Tablo 3.6b.	Ajite salinin BHI’ne etkisi II	63
Tablo 3.7a.	Ajite salinin BHT faz-II dip yanıtına olan etkisi I	64
Tablo 3.7b.	Ajite salinin BHT faz-II dip yanıtına olan etkisi II	66
Tablo 3.8a.	Ajite salinin hiperventilasyon plato yanıtına olan etkisi I	67
Tablo 3.8b.	Ajite salinin hiperventilasyon plato yanıtına olan etkisi II	68
Tablo 3.9.	Ajite salinin Migren ve/veya PFO hastalarında VMR üzerine etkisi	70

1. GİRİŞ

1.1 Migren Epidemiyoloji

Migren tip baş ağrısı dünyada mülkiyetin altıncı en sık nedeni olarak bilinmektedir. [1]Ülkemizde yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada 2008-2013 yılları arasında migrenin yıllık insidansının % 2,38 olduğu görülmüştür. Kadınlarda yıllık insidans % 2,98 iken erkeklerde % 1,93 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada migren prevalansı ise % 16,4 olarak belirlenmiştir [2].

Dünyada migrenin epidemiyolojisine ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmış olup insidansa dair veriler göreceli olarak kısıtlıdır. Stewart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [3] erkeklerde insidans 6,6/1000 kişi/yıl, kadınlardaysa 10/1000 kişi/yıl olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde 20'li yaşlarda yeni vakalar çok sık görülmemekle beraber, kadınlarda auralı migren insidansı 12-13 yaş arasında (14,1/1000 kişi/yıl), aurasız migren ise 14-17 yaş arasında (18,9/1000 kişi/yıl) pik yapar. Bu çalışmadan ortaya çıkan sonuca göre migrenin başlama yaşı erkeklerde daha erken olup, kadınlar arasında ise auralı migren daha erken ortaya çıkar. Stang ve arkadaşlarının Minnesota ve Olmsted County'de tıbbi hizmet için başvurmuş kişilerin kayıtlarına dair yaptığı çalışmalarda, 30 yaşın altında migren insidansının 1,5-2/1000 kişi/yıl, kadınlardaysa 3-6/1000 kişi/yıl görülmüştür [4, 5]. Birleşik Krallıkta genel pratisyen kayıtlarından migren insidansının yıllık 1000 kişide 3,69 olduğu görülmüştür [6]. "American Migraine Prevalence and Prevention" kohort çalışması ise kadınlarda insidansın 20-24 yaş arası (18,2/1000 kişi/yıl), erkeklerdeyse 15-19 yaş arası (6,2/1000 kişi/yıl) en yüksek seviyede olduğunu göstermiştir. Erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 25, kadınlardaysa 24 yaş olarak görülmüştür. [7] Danimarka'da 1989-2001 yılları arası verileri toplanmış toplum tabanlı bir çalışmada ise migren sıklığı 8.1/1000 kişi/yıl olup, erkek/kadın oranı 1:6 olarak tespit edilmiştir [8].

Stewart ve arkadaşlarının yaptığı toplum bazlı çalışmada kadınların %17,6'sında, erkeklerin ise %5,7'sinde yılda 1 ve üzerinde migren atağının olduğu ortaya çıkmıştır. Her iki cinsiyet göz önüne alınınca, prevalansın en yüksek seviyeye 35-45 yaş arasında ulaştığı görülmüştür. Bu araştırmada

migrene bağılı orta ve ağır şiddetli yeti yitiminin yaş, cinsiyet, aylık gelir, yaşadığı çevre ile bir ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmaya dayanarak, Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 8,7 milyon kadın, 2,6 milyon erkeğin migrene bağılı orta veya ileri derecede yeti yitimi olduğu hesaplanmıştır. Yaklaşık 3,4 milyon kadın ve 1,1 milyon erkeğin ise yılda en az 1 kez migren atağı geçirdiği düşünülmektedir. 30-49 yaş arası, düşük gelirli ailelerde olan kadınların migren açısından en yüksek riskli grup olduğu gösterilmiştir. Bu kişilerin akut migren atağı nedeniyle en sık acile başvuran grup olduğu da saptanmıştır [9].

Migren epidemiyolojisi hakkında yapılmış bir diğer büyük toplum bazlı çalışma “American Migraine Study” olup prevalans kadınlarda %18,2 ve erkeklerde %6,5 bulunmuştur. Çalışmaya alınmış ailelerin yaklaşık %23’ünde en az 1 aile bireyinde migren olduğu belirlenmiştir. Migren prevalansının beyaz ırkta ve daha düşük gelirli aile bireylerinde yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle, 12 yaşından başlayarak 40 yaşa kadar prevalans artışı görülürken, sonrasında her iki cinste prevalansın azaldığı görülmektedir. Çalışmada soruları yanıtlayan kişilerin yaklaşık %53’de şiddetli baş ağrılarının günlük hayat aktivitelerini etkilediği ve yatarak istirahat etme ihtiyacı olduğu ortaya çıkmıştır. Yaklaşık %31 kişinin migren nedeniyle son 3 ayda en az 1 gün işe veya okula gidemediği; %51’de iş veya ders performansının en az %50 azaldığı; %62’in ayda 1 veya daha fazla atak geçirdiği ve %10,8’de en az haftada 1 kez şiddetli atağının olduğu saptanmıştır [10]. Copenhagen çalışmasında erkek kadın oranının 1:2-3 olduğu görülmüştür. Prevalansın erkeklerde %4-9,5 arasında, kadınlarda %11,2-25 arasında değiştiği gösterilmiştir. Prevalansın yaşla beraber 4. dekata kadar arttığı ve ardından düşüşe geçtiği izlenmiştir [11].

1.2 Migrenin tanısı

Migren için spesifik biyolojik belirteç veya nörogörüntüleme bulgusu yoktur. Migren tanısı hastadan alınmış ayrıntılı hikaye ve nörolojik muayene temelinde klinik kriterlere göre konulmaktadır. Migrenin tanı kriterleri ve sınıflaması “The International Classification of Headache Disorders, 3rd

edition (ICHD-3)”da belirtilmiştir [3]. Burada aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren ve migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar olarak sınıflandırılmıştır [12].

Aurasız migren ICHD-3 tanı kriterleri [3] aşağıdaki gibidir:

- A) Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak,
- B) Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C) Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerinden en az 2 ve fazlasını içermesi
 - 1. Tek taraflı yerleşim
 - 2. Zonklayıcı karakter
 - 3. Orta veya şiddetli ağrı
 - 4. Rutin fizik aktivitelerde ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D) Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi
 - 1. Bulantı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve sonofobi
- E) Altta yatan başka durum veya hastalığın olmaması

Auralı migren ICHD-3 tanı kriterleri [3] aşağıdaki gibidir:

- A) Geçmişte, B ve C kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmak,
- B) Tamamen geri dönen aşağıdaki aura semptomlarından en az 1 ve fazlasını içermesi :
 - 1. Görsel
 - 2. Sensör
 - 3. Konuşma ve/veya dil
 - 4. Motor
 - 5. Beyinsapı
 - 6. Retinal
- C) Aşağıdaki özelliklerden en az 2 ve fazlasını içermesi:
 - 1. En az 1 aura semptomunun 5 dakika ve üzerinde gelişerek yayılması ve / veya izlemde 2 veya üzerinde semptomun oluşması,

2. Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arası sürmesi,
3. En az 1 aura semptomunun unilateral olması,
4. Baş ağrının auraya eşlik etmesi ve izleyen 60 dakika içinde ortaya çıkması,

D) ICHD-3 sınıflamasındaki diğer tanılara uymaması ve geçici iskemik atak (GİA) tanısının dışlanmış olması

1.3. Migrenin kliniği

Migren rekürren ataklarla karakterize hastalıktır. Ataklar, birkaç saatten birkaç güne kadar devam eden olaylar dizisi olarak ortaya çıkmaktadır. Tipik migren atağının 4 dönemi vardır: Prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve postdromal dönem [13].

Prodromal dönem bulguları baş ağrısı atağından birkaç saat önce ortaya çıktığı bilinmektedir. En sık görülen prodromal bulgular yorgunluk, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu gibi ruhsal bulguların yanı sıra, esneme, konstipasyon ve boyun sertliği şeklindedir [14, 15]. Beraberinde piloereksiyon, beslenme alışkanlığı, vücut algılaması veya yüz ifadesinde değişiklikler görülebilir. Yapılmış retrospektif ve prospektif çalışmalarda migreni olan erişkinlerin yaklaşık % 80'e kadarında prodromal dönem olduğu gösterilmiştir [16, 17].

Aura migren hastalarının yaklaşık % 25 kadarında görülmektedir. Bunlar bir veya eşzamanlı birkaç fokal nörolojik bulgular şeklinde görülebilir. Daha önceleri auranın migren baş ağrısından önce görüldüğü düşünülmekteydi. Daha sonraki dönemde yapılmış prospektif çalışmalar, auranın baş ağrısı sırasında da görülebileceğini ortaya koymuştur [18].

Tipik migren aurası semptomları aşamalı şekilde başlayarak artar. Bunlar 1 saatten az süren, pozitif ve negatif fenomenlerin karışımından ibarettir. Bu bulguların tamamen geçtiği ve eski haline geri döndüğü görülür. Tipik pozitif semptomlar görsel (objeler, figürler, parlak çizgiler), işitsel (tinnitus, sesler, müzik), somatosensöriyel (yanma, ağrı, parestezi) veya motor (tekrarlayıcı ritmik hareketler) şeklinde olabilirler. Bunlar da tıpkı pozitif semptomlar gibi görsel, işitsel, somatosensöriyel ve motor olabilir [12].

Bunların arasında en sık görüleni görsel auralardır. Görsel aura genellikle, fiksasyon noktası lateralinden itibaren küçük görme alanı kaybı şeklinde başlamaktadır. Burada parlak nokta veya görme kaybı şeklinde görüntü oluşur. Takip eden 5-60 dakika süresinde ise görme bozukluğu genişleyerek bir kadrani veya görme alanının yarısını tutabilir. Bu genişlemenin yanı sıra, zig zag şekilli çizgiler ve geometrik figürler ortaya çıkabilirler. Bunun en yaygın ve klasik örneği fortifikasyon spektrumu olarak tarif edilen görsel fenomendir. Bazen orak şekilli ve ya C-şekilli periferik görme alanının kenarlarına doğru genişleyerek o alanda skotom veya görme kaybı oluşturabilir. Aura düzelmeye başladığı zaman görme alanının ilk kayb olduğu alanlar normale dönmeye başlar [19].

Duyusal auralar ise çoğu zaman ve tipik olarak görsel auradan birkaç dakika sonra ortaya çıkmaktadır. Bazen duyusal auraya herhangi görsel bulgular eşlik etmeyebilir. Genellikle duyusal aura hastanın yüzünün bir tarafı veya bir ekstremitesinde karıncalanma şeklinde başlar. Bu duyusal fenomen aşamalı olarak tüm vücuda yayılarak 1 saate kadar devam edebilir. Karıncalanma hissi ağzın içine yayılarak bukkal mukoza ve hatta dilin yarısını da tutabilir. Negatif semptomlar (skotoma veya uyuşma) sonrası pozitif semptomların (sintilasyon ve karıncalanma) ortaya çıkması migren aurası açısından karakteristik özelliştir. Bu klinik bulgular iskemik olaylar için karakter değildir [19].

Vizüel ve duyusal auraya oranla daha az rastlanan aura türü afazik auradır. Bu aura türü kişinin kelime bulmada zorlanmasından ağır parafazik hataların eşlik ettiği belirgin disfaziye kadar geniş spektrum şeklinde görülmektedir. Daha nadir görülen motor auralar bazen yüzün de dâhil olduğu vücudun bir yarısında olan güçsüzlük şeklinde episotlar olup [19] hemiplejik migren olarak adlandırılır. [12]. Aura semptomlarının hastalarda izole veya ardışık olarak ortaya çıkması beklenmekte olup eşzamanlı gelişmesi tipik değildir.

Aura bulgularının ortaya çıkma ve gelişme tarzı ayırıcı tanı açısından büyük öneme sahiptir. Bu tablolar özellikle GİA ve iskemik inme ile karışır. İskemik olaylarda ortaya çıkış akut olup, 5 dakikadan kısa sürede tablonun

yerleşmesibeklenir. Oysa, auralı migrenlilerin sadece % 2'sinde aura semptomları 5 dakikadan daha kısa sürede gelişir [20].

Bazı hastalarda ise baş ağrısı olmadan sadece aura semptomları olabilir. Bu klinik antite asefaljik migren olarak da bilinmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda bu semptomlar GİA veya iskemik inmeyle karışabilir [21]. Danimarka'da yapılmış olan çalışmada hastaların %38'de hem auralı, hem de asefaljik migren görülmüştür. Hastaların sadece %4'de ise izole olarak asefaljik migren izlenmiştir [20].

Migren baş ağrısı genellikle tek taraflı olup, zonklayıcı özelliktedir. Baş ağrısı atağı şiddeti artmaya başlayınca, bu bulgulara bulantı, bazen kusma da eşlik edebilir. Bazı hastalar ağrı sırasında fotofobi ve sonofobi tarif eder, o sırada sakin ve karanlık odada yatmayı tercih edebilirler. Hastalarda beraberinde osmofobi ve kutaneöz allodini de görülebilir. Erişkinlerde birçok atak tedavi edilmeden izlenirse birkaç saat, bazen birkaç güne kadar devam eder. Bu atakların bir kısmı uykuyla geçer [13, 22].

Baş ağrısı geçtikten sonra hastaların bir kısmında postdromal döneme geçilir. Postdromal dönem bulguları genellikle, baş ağrısının olduğu kısımda ani hareketle tetiklenen geçici ağrı, tükenme hissi veya öfori gibi davranışları içerir [16, 23, 24].

Migrenin farklı tetikleyicilerinin olduğu gösterilmiştir. Yapılmış farklı çalışmalarda stress, mensturasyon, görsel uyaranlar, nitratlar, açlık ve şarap "probable (olası)" uyaranlar olduğu gösterilmiştir. Uyku bozuklukları ve aspartam ise "possible (muhtemel)" tetikleyiciler arasındadır. Aspartam dışında diğer etkenler diğer tüm baş ağrıları açısından tetikleyici olarak kabul edilmektedirler. Sigara, kokular, çikolata ve tiramin migrenin kanıtlanmamış tetikleyicileridirler [25].

1.4. Migrenin subtipleri

Literatürdeki vaka raporlarında farklı nörolojik bulguların görüldüğü tablolar migrenle ilişkilendirilmeye çalıştırılmış veya migren varyantları olarak gösterilmiştir. Net olarak belirlenmiş migren subtipleri beyinsapı auralı migren,

hemiplejik migren, retinal migren, vestibüler migren, menstrüel migren ve kronik migrendir [12].

Retinal migren nadir görülen tablodur. Bu zaman 1 saatten kısa süren monooküler skotom veya görme kaybı şeklinde bulgular görülür. Bu bulgular sırasında ve sonrasında hastalarda migren baş ağrısı görülür. Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin yapmış olduğu son sınıflamada retinal migren terimi tercih edilse de [12], patofizyolojisinde retinal sirkülasyonun yanı sıra siliyer sirkülasyon da rol oynadığı için oküler migren terimi daha uygundur [26]. Semptomlar akut olarak ortaya çıktıkları için amaurosis fugax tablosu ile karıştırılabilir [27].

Beyin sapı auralı migren tablosundaki hastalarda beyin sapı kaynaklı semptom ve bulgular izlenir. Bu hastalarda motor semptom görülmez. İlk kez 1961 yılında Bickerstaff tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır [28]. Bundan sonra “Bickerstaff sendromu”, “baziler arter migreni” , “baziler migren” olarak isimlendirilse de, günümüzde beyin sapı auralı migren terimi kullanılmaktadır [12]. Herhangi yaşta görülebilen bu klinik tablodakı:erkek oranı 1,3:1’den 3,8:1’e kadar değişmektedir [29-31]. Hastalık en sık 7-20 yaşlar arasında ortaya çıkmakta olup ailede migren öyküsü sıktır (%86’ya kadar) [28, 30]. Danimarka’da yapılmış toplum bazlı auralı migren çalışmasında 362 hastanın %10’unda beyin sapı auralı migren saptanmıştır. Bu kişilerde migrenin başlangıç yaşı 14-17 arasında değişmektedir [29]. Diğer bir vaka serisinde 49 hastada (32 kadın, 17 erkek) beyin sapı auralı migrenin başlangıç yaşının 10-62 arası değiştiği ve yaklaşık % 65’de ilk atağının 3. dekatta çıktığı saptanmıştır. Bu atakların %77’sinde bilinç kaybı izlenmiştir. Hastaların ailelerinde %73 migren %12 epilepsi öyküsü olduğu belirlenmiştir [31].

İlk kez Bickerstaff’ın 34 hastalık vaka serisinde (26 kadın, 8 erkek) [28], 2-45 dakika arası süren, unilateral veya bilateral hemianopsi, vertigo, ataksi, dizartri, bilateral uyuşma ve karıncalanma şeklinde semptomlar rapor edilmiştir. Bu hastalarda aura sonrası oksipital alanda baş ağrısı ve bulantı hissi görülmüştür. Ayrıca, yaklaşık %25’inde 2-30 dakika arasında bilinç kaybı saptanmıştır [32]. Danimarka’da yapılmış toplum bazlı bir çalışmada incelenen

38 hastada vertigo (%61), dizartri (%53), tinnitus (%45), diplopi (%45), bilateral görsel semptomlar (%40), bilateral pareteziler (%24), azalmış bilinç durumu (%24) ve hipoakuzi (%21) yakınması saptanmıştır. Hastaların tamamına yakınında görsel aura bulguları olduğu belirlenmiştir Diğer aura bulguları afazi (%40), unilateral duysal bulgular (%37) dir.. Aura semptomlarına her zaman baş ağrısının eşlik etmesi %74 olarak tespit edilmiştir [29].

Beyin sapı auralı migrenli hastaların tanısı klinik olarak öykü, muayene bulguları ve normal görüntüleme bulguları (beyin MR ve beyin MR anjiyografi) sonrası konulur.

ICH-3 beta kriterlerinde beyin sapı auralı migren tanısı için tanı kriterleri aşağıdaki verilmiştir [12]:

- A) Geçmişte, B-D kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmak,
- B) Tamamen geri dönüşümlü görsel, duysal ve / veya konuşma bozukluğunun olması ama motor veya retinal semptomların olmaması,
- C) Aşağıdaki aura semptomlarından en az 2 veya daha fazlasını içermesi :
 - Dizartri
 - Vertigo
 - Tinnitus
 - Hipoakuzi
 - Diplopi
 - Ataksi
 - Gerilemiş bilinç durumu
- D) Aşağıdaki özelliklerden en az 2 ve fazlasını içermesi:
 - En az 1 aura semptomunun 5 dakika ve üzerinde gelişerek yayılması ve / veya izlemde 2 veya üzerinde semptomun oluşması,
 - Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arasında sürmesi,
 - En az 1 aura semptomunun unilateral olması,

- Baş ağrısının auraya eşlik etmesi ve izleyen 60 dakika içinde ortaya çıkması.
- E) ICHD-3 sınıflamasındaki diğer tanılara uymaması ve GİA tanısının ekartasyonu.

Hemiplejik migren ise, baş ağrısına eşlik eden veya öncesinde bulunan unilateral güçsüzlüğün olduğu migren türüdür. Hemiplejik migren nadir bir hastalık olup, Danimarka'da yapılmış toplum bazlı çalışmada prevalansının % 0,01 olduğu tespit edilmiştir [33]. Familial ve sporadik varyantların benzer prevalansı olup, ortalama başlangıç yaşının 12-17 arasında olduğu saptanmıştır [34]. Tüm diğer migren formlarında olduğu gibi hemiplejik migren de kadınlarda daha sık olup, kadın/erkek oranı 2,5:1-4,3:1 arasındadır. [34, 35]. Hemiplejik migren ailevi ve sporadik olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik olarak aralarında fark olmayan bu tablolar sırasında görsel, duyuşal ve konuşma ile ilişkili aura semptomları da tabloya eşlik edebilir [36]. Motor bulguların ağırlığı değişkendir [37, 38]. Bazı vakalarda aura bulguları akut (5 dakikanın altında) şekilde gelişip inmeyi taklit edebilir [34, 35]. Yapılan çalışmalarda, hemiplejik migren hastalarının % 41-58'e kadarında auranın 60 dakikanın, % 2-8'de ise 24 saatin üzerinde sürdüğü gözlemlenmiştir [34, 35, 37]. Nadiren aura bulguları 4 haftanın üzerinde sürebilir. [38]. Bu hastalarda her atağa baş ağrısı eşlik etmiş olup, klasik migren baş ağrısı özelliğindedir [34, 35]. Şiddetli atak zamanı ateş, nöbet, meningeal bulgular, beyin omurilik (BOS) pleositozu, beyin ödemi veya beyin enfarktı görülebilir [38]. Yıllık ortalama atak sayısı 3 olup, ömür boyu birkaç ataktan 250'e kadar atak görülebilir [39]. Birçok hastada atak sıklığı 50 yaştan itibaren azalmakta olup, zamanla hemiparezinin eşlik etmediği auralı migren şeklinde klinik gidişata sahip olmaktadır [38, 40]. Birçok hastada tetikleyici bulunmamakla beraber, akut stres, parlak ışık, ağır emosyonel değişiklikler, uyku düzensizliği, kafa travması ve serebral anjiografinin atakları tetikleyebileceği rapor edilmiştir [42]. Ataksırasında yapılan nörolojik muayenede ekstansör plantar yanıt ve unilateral hiperrefleksi görülebilir [40]. Hemiplejik migrenin ICHD-3 kriterleri aşağıdaki gibidir:

- A) Geçmişte, B-C kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmak

B) Aşağıdaki aura semptomlarından her ikisini içermesi :

- Tamamen düzelen motor güçsüzlük
- Tamamen düzelen görsel, duyuşsal ve/veya dil semptomları

C) Aşağıdaki özelliklerden en az 2 ve fazlasını içermesi:

- En az 1 aura semptomunun 5 dakika ve üzerinde gelişerek yayılması ve/veya izlemde 2 veya üzerinde semptomun oluşması,
- Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arası sürmesi,
- En az 1 aura semptomunun unilateral olması,
- Baş ağrısının auraya eşlik etmesi ve izleyen 60 dakika içinde ortaya çıkması,

D) ICHD-3 sınıflamasındaki diğer tanılara uymaması ve GİA tanısının ekartasyonu

Familyal hemiplejik migren tanısı için birinci veya ikinci dereceden akrabaların en az birinde hemiplejik migren kriterlerinin tamamı bulunmalıdır. Sporadik hemiplejik migren için ise aile öyküsü bulunmamalıdır.

Vestibüler migren terimi, migren öyküsü veya migrenin diğer klinik bulgularına eşlik eden epizodik vertigoyu tarif etmek için kullanılmaktadır. Prevalansı %1 olup [41] kadınlarda daha sıktır [41-46]. Hastalar tipik olarak gerçek vertigo epizotları ile başvururlar. Bunlar spontan görülmekle beraber, ani kafa hareketi ile tetiklenme sıktır[47]. Vertigo şikayetine baş ağrısı her zaman eşlik etmeye bilir. Migrene özgü baş ağrısı dışı semptomlardan (fotofofi, sonofobi, görsel aura) en az 1 tanesi eşlik eder. Sonofobi dışında diğer işitsel semptomlar sık eşlik etmese de, işitme kaybı, kulaklarda dolgunluk veya tinnitus görülebilir. Epizotlar sırasında santral veya periferik vestibüler bulguların yanı sıra nistagmus eşlik edebilir. Semptomların süresi bir kaç saniyeden 72 saate kadar değişmektedir. Epizot sıklığı günde bir ile yılda birkaç keze kadar olacak şekilde geniş yelpazede değişmektedir. Diğer migren formlarında olduğu gibi burada da benzer tetikleyici faktörler bulunabilir [41, 47, 48].

1.5. Migrenin patofizyolojisi

Güncel bilgiler ışığında migren baş ağrısının nöronal disfonksiyon sonucunda ortaya çıkan intrakranyal ve ekstrakranyal değişiklikler ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Migren baş ağrısının kliniğini oluşturan 4 dönemdeki (premonitor semptomlar, aura, baş ağrısı ve postdromal dönem) değişiklikler için farklı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.[49]. Daha önceleri migrenin vasküler teorisi çok popülerdi. Bu teoriye göre, aura vazokonstriksiyon, migrenin kendisi ise vazodilatasyon sonucu oluşmaktadır. Bu teori günümüzde eski önemini kaybetmiştir [50, 51].

Premonitör dönem ile ilgili hipotez dopamin ile ilişkilidir [52-55]. Dopaminerjik premonitör hipotezini destekleyen en önemli kanıt, ekzojen dopamin reseptör agonisti uygulanan kişilerde migrenin premonitor döneminde oluşan esneme, bulantı ve uykululuk gibi belirtilerin oluşmasına neden olmasıdır [53, 54, 56, 57]. Tam tersi olarak dopamin antagonistlerinin bu bulguların birçoğunu geriye döndürmekte ve sonraki baş ağrıların oluşmasını önleyebilmektedir. Ağrının premonitor belirtilerinin başladığı ilk 12 saat içinde dopamin antagonisti Domperidon uygulanmış kişilerde doz ilişkili etki olarak migren ağrılarını belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir [58]. Ancak Domperidonun santral sinir sistemine (SSS) geçmemesi premonitor bulguların intraserebral dopaminerjik sistem ile bağlantısına dair bazı sorular oluşturmaktadır. Buna karşın kan-beyin bariyerini aşarak SSS'e rahatlıkla geçen bir diğer ilaç olan metoklopramidin migrenin akut döneminde başarılı bir şekilde kullanılması dopaminerjik sistemin atağın başlangıcındaki önemini desteklemektedir [59-61]. Migrenli kişilerde dopamin agonistlerinin esneme, hipotansiyon ve bulantı gibi etkileri daha sık görülmektedir. Bu hassasiyet aslında migrenlilerde “dopaminerjik hipersensitivite” olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber hipersensitif kişilere uygulanan dopamin agonistleri migren baş ağrısına neden olmamaktadır. Bu da aslında dopaminin premonitor dönemle sınırlı bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir [53, 56].

Premonitor semptomların oluşmasına dair bir diğer geniş kabul görmüş hipotezler de hipotalamus aktivitesinde olan değişikliklerdir [62]. Klinik nörofizyolojik çalışmalarda baş ağrısı öncesinde beyinde yaygın eksitasyon

gösterilse de, davranış, beslenme alışkanlıkları ve enerji düzeyinde olan değişiklikler hipotalamusun rolünü işaret etmektedir [63]. Çalışmalarda nitrogliserinin migren atağı ile beraber premonitor bulgularını da tetiklediği gösterilmiştir [64]. Nitrogliserin uygulanmış kişilerde H₂O PET hipotalamik kanlanmada artış gösterr [65]. Bu aslında hipotalamus hipotezini desteklemekle beraber, premonitor semptomların ortaya çıktığı dönemde verilebilecek yeni tedavilerin de yolunu açmaktadır. Bu kapsamda hayvan deneylerinde oreksinin migrende yararının gösterilmiş olması örnek olarak verilebilir [66].

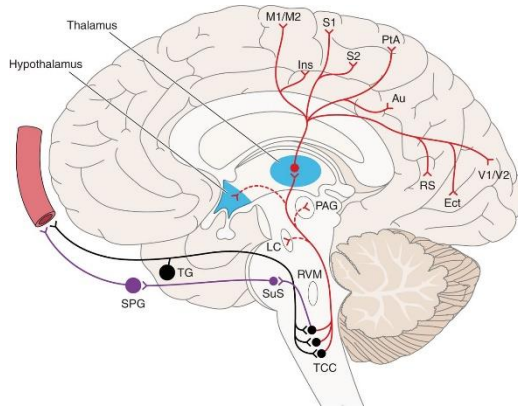
Migrenin aura fazının patogenezinde aynı zamanda baş ağrısının da oluşmasında rolü olduğu düşünülen kortikal yayılan depresyon (KYD) yer almaktadır [67]. KYD serebral korteks boyunca artarak yayılan nöronal ve glial depolarizasyonu olup, sonrasında uzun süren hiperpolarizasyon eşlik eder [68, 69]. Bunun sonucunda normal iyonik gradientlerin bozulur, kortikal mikroçevre etkilenir, ekstrasellüler potasyum ve hidrojen iyonlarının seviyesi yükselir, araşidonik asit, glutamat, serotonin ve nitrik oksit salınımı artar ve intrasellüler sodyum azalır [70]. Metabolit ve elektrolitlerdeki değişikliklerle beraber KYD esnasında beyin perfüzyonunda da değişiklikler görülmektedir. Önce serebral hiperperfüzyon görölse de, sonrasında uzun süren hipoperfüzyon gelişmektedir [71]. Bu değişikliğin nörovasküler kenetlenme ("coupling") sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Depolarizasyon ile oluşan metabolit ihtiyacını karşılamak amacıyla perfüzyon artışı gerekmele beraber, hiperpolarizasyon sırasında hipoperfüzyon gelişir [72]. KYD migren ağrısına trigeminal sinirin afferent dallarını stimüle ederek [73, 74] ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini sağlayan matriks metalloproteinazlarını aktive ederek neden olduğu düşünülmektedir [75]. Trigeminal sinirin KYD mekanizması üzerinden afferent dallarının aktivasyonuna ve ağrıya duyarlı meninkslerde inflamatuvar değişikliklere neden olmaktadır. Bu da, santral ve periferik refleks mekanizmaları üzerinden migren baş ağrısına yol açmaktadır [76]. Altta yatan moleküler mekanizmalardan biri nöronal pannexin-1 megakanallarının açılması ve sonrasında caspase-1 enziminin aktive olmasını içermektedir. Bunların sonucunda, proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, astrositlerdeki

nükleer faktör kappa-B'in aktivasyonu, inflamatuvar sinyallerin pial damarların etrafındaki trigeminal sinir liflerine transdüksiyonu olmaktadır [73].

Migren baş ağrısının oluşumunda trigeminovasküler sistemin aktivasyonunun önemi büyüktür. Bu sistem trigeminal gangliondaki küçük psödounipolar duyusal nöronlar ve üst servikal dorsal köklerden oluşur [77]. Bu duyusal nöronlar duramateri, büyük venöz sinüsleri, pial ve büyük beyin arterlerini inerve eder. Anterior anatomik yapılar genellikle trigeminal sinirin oftalmik divizyonu, posterior kısımlar ise üst servikal köklerle innerve edilmektedir. İnnerve edilen alanların, özellikle duramaterin, mekanik, kimyasal veya elektiriksel uyarımı sonucunda migrenöz baş ağrısı yanı sıra sonofobi ve fotofobi de gelişmektedir. Bu alanların uzağında kalan kısımların stimülasyonu daha az nosiseptif özellik taşımaktadır. İntrakranyal damarlar ile meninklerin nosiseptif innervasyonunu sağlayan lifler miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli Aδ lifleridir [78].

Üst servikal kökler ve trigeminal sinir lifleri projeksiyonlarının trigeminal nukleus caudalis'de konverjans yaptığı görülmektedir. Bunun sonucunda, migren ağrısının başın önü ve arkası kısmı yanı sıra, boynun üst kısmını tutabildiği düşünülmektedir [79, 80]. Trigeminal nukleus caudalise gelmiş santral sinyaller rostral trigeminal nukleuslar, periakvaduktal gri bölge, nukleus rafe magnus ve inen kortikal inhibitör yollar tarafından modüle edilmektedirler [81, 82].

Ağrının lokalizasyonu ile ilişkili lifler trigeminal nukleus caudalis'ten talamus ventroposterior medial nukleusuna ve de oradan da duyusal kortekse iletilir [83]. Diğer ikinci sıra nöronlar, trigeminal kompleksin rostral segmenti [84], beyin sapı retiküler formasyonu [85], serebellum [86, 87], mezensefalon, pontin parabrakial nukleuslar [88, 89], ventrobazal talamus [84, 87] ile posterior ve medial talamusa [90-92] iletilir. Daha rostral beyin sapı nukleuslarından nosiseptif enformasyon ağrının vejetatif ve emosyonel komponentlerini oluşturmak üzere beynin diğer alanlarına (örn. limbik alanlara) geçer [88, 93] (**Resim 1.1**).



Resim 1.2. Trigeminovasküler sistem-asendan projeksiyonlar

Trigeminal gangliyon(TG) intrakranyal ve ekstrakranyal damarlar ve spinal kord trigeminoservikal kompleksle (TCC) sinaps yapan psödonipolar trigeminal afferent sinirler çıkar. TCC'den çıkan ikinci sıra nöronlar trigeminalotamik yollarla çıkarak üçüncü sıra talamokortikal nöronlarla sinaps oluşturur. Direkt ve indirekt asendan yollar locus coeruleus (LC), periaqueductal gri madde (PAG) ve de hipotalamusa projekte olurlar. Üçüncü sıra talamokortikal nöronlar ise primer ve sekonder motor (M1/M2), primer ve sekonder somatosensör (S1/S2), primer ve sekonder vizüel korteks (V1/V2) gibi yaygın kortikal alanlarla diffüz şekilde sinaps oluştururlar. TCC'den superior salivatuvar nukleusa (SuS) olan bağlantı, sfenopalatin ganglion vasıtasıyla intrakranyal ve ekstrakranyal yapıların parasempatik innervasyonunu sağlamaktadır. Ins, insula; PtA, pariyetal asosyasyon; RS, retrosplenyal; Au, auditoral; Ect, ektorial; RVM, rostral ventromedial medulla

Trigeminal ganglionun stimülasyonu sonucu nosiseptif sinir lifleri akson uçlarından vazoaaktif nöropeptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A ve pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) salınımı görülmektedir. Bu nöropeptidlerin salınımının dural ve pial damarların vazodilatasyonuna yol açarak, nörojenik infalamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Steril inflamatuvar yanıtın iki esas komponenti vazodilatasyon (CGRP potent vazodilatördür) ve plazma protein ekstrasvazasyonudur [94].

Bu olaylar sırasında, nöronlar nosiseptif uyaranların yanı sıra non-nosiseptif uyaranlara karşı da artmış yanıt göstermektedir. Bu fenomen "sensitizasyon" olarak bilinmektedir. Bu sırada yanıt eşiği düşmekle beraber, yanıt şiddeti artar, reseptif alanlar genişler ve spontan nöronal aktivite gelişmektedir [95-97]. Sensitizasyonun periferdeki primer afferent nöronların yanı sıra, santral yerleşimli trigeminal caudal nukleustaki ikinci sıra nöronları ve SSS'nin daha yüksek düzeyindeki nöronlarını etkilediği düşünülmektedir.

Bu mekanizmanın migren atağının oluşmasının yanı sıra, epizodik migrenin kronikleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Sensitizasyon migrenin ağrısının zonklayıcı özellikte olmasını, ağrının öksürükle, eğilmeyle, ani baş hareketiyle kötüleşmesini, hiperaljeziyi (ağrılı stimuluslara karşı artmış hassasiyet) ve allodiniyi (ağrı nedeni olmayan stimuluslar ile ağrının oluşması) açıkladığı düşünülmektedir [95, 96].

Migren atağı sırasında damarlardaki değişikliklerle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılmış bazı çalışmalarda spontan atak sırasında [98] veya NTG ile tetiklenen [99] migren atakları sırasında serebral ve meningeal arterlerde herhangi dilatasyon görülmemiştir. Bunların aksine, yapılmış bir diğer çalışmada CGRP infüzyonuyla tetiklenen migren baş ağrısının olduğu tarafta orta meningeal ve orta serebral arterlerde hafif vazodilatasyon gösterilmiştir [100]. Sumatriptan uygulanmış bu grup hastalarda baş ağrısının azalmasının yanı sıra sadece orta meningeal arterlerde vazokonstriksiyon görülmüştür. Bu farklı bulgular, çalışmalarda uygulanmış farklı teknikler ve tetikleyicilere bağlı olabileceği düşünülse de, vazodilatasyonun kendisinin baş ağrısının doğrudan neden olabileceğini gösteren herhangi kanıt bulunmuş değildir. Bazı çalışmalarda tespit edilen vazodilatasyonun ise sadece baş ağrısının bir sonucu veya bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber vazodilatasyona yol açtığı halde baş ağrısı yapmayan etkenlerin yanı sıra, vazodilatasyon özelliği olmayıp da migreni tetikleyen etkenlerin bulunması olduğu bu görüşü desteklemektedir.

Migreni tetikleyen moleküller olarak nitrik oksit, CGRP, PACAP, sildenafil, prostoglandin I₂ ve E₂ iyi bilinmektedir [101, 102]. Bu moleküllerin intravenöz uygulanması sonucu migren ağrısı oluşması bunun bir kanıtıdır. Prostoglandin I₂ ve E₂ dışında diğer moleküllerin uygulanması sonrasında önce hafif baş ağrısı başlamakta ve birkaç saat sonra migren baş ağrısı gelişmektedir [101, 102]. Bu nedenle ekzojen uygulanan moleküllerin direkt etki ile değil bir nörokimyasal değişiklikler süreci ile migreni başlattığı düşünülmektedir. Bu moleküller dopamin, asetilkolin, epinefrin ve adenosin trifosfat gibi nörotransmitterlerin ve daha çok PACAP, nitrik oksit ve CGRP salınımını artırır. Bu açıklamayı esas destekleyen NTG uygulanmasının

başağrısının premonitor dönem semptomlarını tetiklemesini göstermiş ve dopamin ile ilişkilendirmiş olan çalışmadır [64]. CGRP özellikle terapötik değeri olan bir molekül olması açısından önemlidir. CGRP trigeminal sinir ganglionunda eksprese olan 37 amino asitli bir nöropeptid olup, serebral ve dural damarların potent vazodilatörüdür [103]. Yapılmış randomize çalışmalarda CGRP reseptör antagonistleri olan telcagepant ve olcegepant'ın akut migren ataklarındaki yararı gösterilmiştir [104-107]. Buna rağmen telcagepant hepatotoksisite, olcegepant ise yetersiz oral bioyararlanımı nedeniyle kliniğe geçememiştir [108]. CGRP monoklonal antikorlarının faz 2 çalışmalarında ise hepatotoksisite gözlenmemiştir. Bu ilaçların diğer oral antimigren ilaçlarına etkinlik açısından benzediği gösterilmiştir. Güvenlik ve tolerabilite yanı sıra uygulama sıklığının az olması gibi özellikleri ile umut verici görünen bu moleküllerin uzun vadeli klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır [109-112].

Migren tedavisinde serotonin 1B, 1D ve 1F reseptörleri agonistlerinin etkinliği bilinse de bu sistemin migrenin patogenezindeki rolü net olarak ortaya konulamamıştır [113]. Beyin sapındaki serotoninergik nukleuslardan salınan serotoninin beyin damarlarına doğrudan olan etkisi, desendan ağrı kontrol mekanizmalarını aktivasyonu veya talamokortikal projeksiyonun modülasyonunun rol aldığı düşünülmektedir [114, 115]. Serotoninin koruyucu rolünü re-uptake inhibisyonu yapan trisiklik antidepresanların profilaksideki etkinliği desteklese de selektif serotonin reseptör inhibitörlerinin (SSRI) etkili olamaması aksi yönündedir. Non-triptan selektif 5-HT_{1F} reseptör agonisti Lasmiditan'la ilgili yapılmış klinik çalışmalar migren patofizyolojisine dair birçok konuya açıklık getirmiştir [116, 117]. Lasmiditan'ın hem oral, hem intravenöz formu yapılmış pilot çalışmada migren atağı tedavisinde etkinliği görülmekle beraber, triptanlarda sık görülen göğüste, boyun ve çenede sıkışma hissi olmamıştır [116, 117]. 5-HT_{1F} reseptörünün esas özelliği damarlarda hemen hemen hiç eksprese olmaması ve ağırlıklı olarak trigeminal ganglionda bulunmasıdır [118]. Yani Lasmiditanın etkisi non-vasküler mekanizmalar üzerindendir.

1.6. Migren genetiği

Migren birçok durumda kalıtsal geçiş özelliğine sahip olan bir hastalıktır. Birçok benzer durumda olduğu gibi, migrenin de genetik yapısı kompleks olup, bazı kişilerde birden fazla genetik kaynağın aditif etkisinin sonucu oluşmaktadır. Migrene yatkın kişilerin sinir sisteminin farklı seviyelerinde olan eksitasyon ve inhibisyonu arasındaki dengelerin değişimi sonucunda akut atak oluşmaktadır. Bu grup kişilerde bu mekanizmayı sağlayan membran kanalları, reseptör grupları ve enzim sistemlerini etkileyen anormallikler sonucunda, migrenin atağının oluştuğu düşünülmektedir. Migrenin genetik altyapısı olduğu yaklaşık elli yıldır bilinmektedir [119]. Erken dönemlerde yapılmış bir toplum bazlı çalışmada, akrabasında migren olan kontrol grubundaki kişilerle akrabasında migreni olmayan kişiler kıyaslanmıştır; ilk grupta ikinciye oranla migren riskinin 3 kat yüksek olduğu gösterilmiştir [120]. Lakin daha sonrasında yapılmış analizlerde migren formlarına dair herhangi Mendelyen kalıtım paterni gösterilememiştir [121]. Yapılmış ulusal kayıtsal tabanlı ikiz çalışmasında, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla daha yüksek migren konkordansı gösterilmiştir. Multifaktoriyel polijenik modelle yapılmış bu çalışmada, araştırmacılar kişinin migrene yatkınlığında kalıtımının rolünü yaklaşık %40-50 olduğunu ortaya çıkarmışlar [122]. Bu polijenik özelliği nedeniyle yapılmış olan geniş genom ilişkili çalışmalarda (genome-wide association studies-GWAS) çok sayıda gen lokasyonunun migren ile ilişkisi gösterilebilmiştir [123].

Migrenin genel ve sık görülen formlarının (auralı ve aurasız migren) genetik altyapısı yapılan pekçok çalışmaya rağmen net olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, iki gen migren ile ilişkili olabilecek aday genler olarak düşünülmektedirler. Bunlardan ilki TRESK potasyum kanalını kodlayan KCNK18 geni [124], bir diğeri ise kazein kinaz I izoform deltayı kodlayan CSNK1D genidir [125]. Bunlar çok önemli gelişmeler olarak görülse de, sonraki raporlarda destekleyici bulgular ve kanıtlar yetersiz olarak gösterilmiştir. Bunlara bir örnek olarak GWAS metoduyla 27 aday geni ile ilgili yapılmış sistemik yeniden değerlendirmeyi göstermek mümkündür [126]. Bu çalışmada 5175 migren hastası ve 13972 kontrol birey alınmıştır. Aday genlerin hiçbirinin migren ile ilişkisine dair anlamlı bulgu saptanamamıştır. Bu

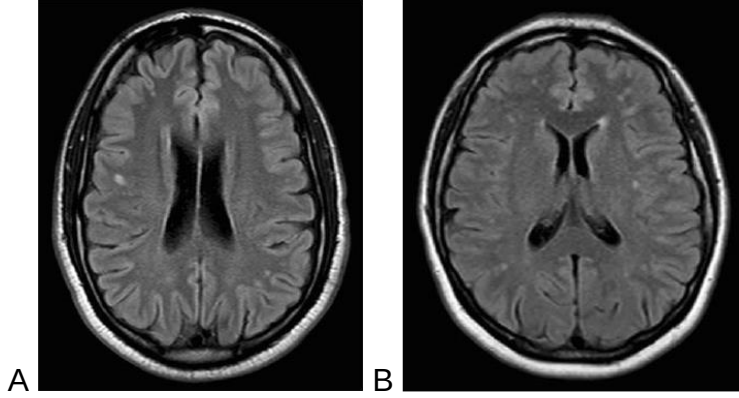
yüzden de, migren patogenezine katılan aday lokus ve genler net olarak bilinmemektedir diyebiliriz.

Migrenin sık görülen formlarının kompleks genetik yönü olduğu düşünülmektedir. Bu, farklı genomik alanlardaki çok sayıda genlerin tetikleyici faktörlerle etkileşerek, hastalığa yatkınlığı arttırdığını ve hastalığın gidişatını etkilediğini ifade etmektedir. Yapılmış genetik çalışmaların sonucu olarak herhangi genin saptanmamasının ise farklı nedenlerinin olduğu düşünülmektedir. Bunlardan en önemlisi, daha önceki yapılmış çalışmalarda, oransal olarak küçük popülasyonda gen polimorfizmine bakılmış olmasıdır. Bu durumda sadece bir grup kişilerde araştırılan genetik altyapı migrene neden olsa da, diğer kısımda bu ilişki gösterilememektedir. Genetik altyapının anlaşılmasının hastalığın tanınması ve yönetimi açısından önemli perspektifler kazandıracağı düşünülebilir.

1.7. Migren ve nörogörüntüleme

Migren primer baş ağrısı olduğundan tanı için görüntüleme kriteri yoktur. Bununla beraber, nörologlar ikincil baş ağrısı nedenlerini ekarte etmek amacıyla sıklıkla beyin MRG çektirirler. Bu MRG'lerde beyaz cevher hiperintens anormallikleri ile karakterize [127, 128] ve enfarkt benzeri lezyonlar [129] ile beynin hem beyaz hem de gri cevherinde volümetrik değişiklikler görülebilir [130, 131]. Bu nöro-görüntüleme bulgularının sebebi ve oluşma mekanizması net olarak bilinmemektedir.

Beyindeki beyaz cevher lezyonları tipik olarak periventriküler ve derin beyaz cevherde yerleşen, birden fazla (multipl), küçük, punktat, kitle etkisi oluşturmayan, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında hiperintens görülen lezyonlardır [132]. Bu lezyonlar hem auralı (Resim 1.2a), hem aurasız (Resim 2b) migrenlilerde görülmekte olup patolojisinin miyelin kaybı ve gliosis olduğu bilinmektedir.



Resim 1.3. Beyin MRG: Auralı (a) ve aurasız (b) migren hastalarındaki tipik beyaz cevher lezyonları

Beyaz cevher lezyonları sıklıkla serebrovasküler olaylar ve yaşlılıkla ilişkili olarak görülmektedir. CAMERA çalışmasında migrenli kişilerde subklinik beyin lezyonlarında artış gösterilmiştir. Özellikle arka sistem ilişkili enfarkt benzeri lezyonlar (serebellum enfarktları kontrol bireylerle kıyaslandığında 7 katı artış göstermektedir) ve infra-tentoryel lezyon (özellikle pons) prevalansında artış gösterilmiştir. Bu bulgular, yılda 12 ve üzerinde atak geçiren auralı migrenlilerde gösterilmiştir [133, 134]. Bu lezyonların takip görüntülemelerinde enfarkt gelişimi etiyolojide iskeminin rolünü düşündürmektedir [135, 136]. Beyaz cevher lezyonlu kişilerde yapılmış fonksiyonel ve yapısal görüntülemeler beyin hasarının boyutu ve kortikal adaptif reorganizasyonu dökümente etmiştir. Özellikle, sadece motor komutlar sırasında sensorimotor ağı da içine alan fonksiyonel kortikal değişiklikler gösterilmiştir [137]. Daha önce belirtildiği gibi bu lezyonların mekanizması net bilinmese de, özellikle auralı migreni olan ve sık atak geçiren kişilerdeki fokal serebral hipoperfüzyonun altta yatan neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Migren atakları sırasında uzamış ve tekrarlayan oligemi sonucunda derin penetran arterlerin etkilendiği düşünülmektedir. Diğer mekanizmalar olarak ateroskleroza neden olan vasküler risk faktörleri [138, 139], endotelyal disfonksiyon [140, 141], migren ve inme açısından ortak genetik risk faktörleri [142] ve baş ağrısını önlemek amacıyla kullanılan ilaçlara sekonder vazokonstriksiyon [143] işaret edilmiştir. Endotelyal disfonksiyonun (endotelyal aktivasyon ve bozulmuş vasküler reaktivite) hem sebep, hem de sonuç olabileceği düşünülmektedir. Migrenli kişilerde oksidatif stress belirteçlerinin artmış olduğu da gösterilmiştir. Bu endotelyal değişikliklere

trombosit aggregasyonu eşlik ederse mikrovasküler beyaz cevher lezyon gelişiminin sık olması anlaşılabılır [144].

Çok sayıda yapılmış popülasyontabanlı görüntüleme çalışmalarında auralı migreni olan kadınlarda subklinik enfarkt benzeri değişikliklerin sıklığının arttığı gösterilmiştir [145, 146]. Yapılmış çalışmalarda hem infratentoryal (özellikle serebellum) [147], hem supratentoryal alanlarda lezyonlar gösterilmiştir [146]. Migrenli kişilerde bu beyaz cevher lezyonlarının mekanizmasının yanı sıra klinik önemi de net olarak bilinmemektedir. Beyaz cevher lezyonları olan migrenli kişilerde herhangi kognitif etkilenme gösterilmemiştir [146, 148]. Yapılmış multimodal MRG incelemelerinde beyaz cevher lezyonlarının iskemik beyin lezyonlarına benzer fizik özelliklerine sahip olduğu gösterilse de, bu hipotezi destekleyecek herhangi histopatolojik kanıt bulunmamaktadır [149]. Yapılmış bir DTI çalışmasında, sıvı hareketinin kısıtlanmasını gösteren fraksiyonel anizotropi (FA) değerinin beyaz cevher yolları boyunca azaldığı gösterilmiştir. Aurasız migren hastalarında FA değerinin korpus kallozum, internal kapsül ve talamus gibi beyaz cevher yolları lokalizasyonlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir [150, 151]. Dikkati çeken bir diğer çalışmada migrenlilerde kontrol bireylere göre talamus FA değerinin atak döneminde değil, atak arası dönemlerde arttığı gösterilmiştir [152]. Bu da talamusta elektrofizyolojik olarak gösterilmiş atak başlangıcı ile normalize olan yüksek frekanslı osilasyonların nörogörüntüleme karşılığı olabileceği düşünülmektedir [153].

Gri maddedeki değişiklikleri ölçmenin birkaç metodu var. En sık kullanılan voksel bazlı morfometri (VBM) tekniğidir. Bu teknikle beynin herhangi bir kısmının (gri ve beyaz cevher) dansite ve volümünü sayısallaştırmak mümkündür. Yüzey bazlı morfometrik metotla kortikal kalınlık ve yüzey alanını hesaplamak mümkündür. Korteks kalınlığı bu teknik yoluyla pial yüzey ile gri-beyaz cevher bileşkesi arasındaki mesafeyi hesaplar. Yüzey alanıysa kortekste ki kıvrımlaşmayı göstermektedir. Voksel bazlı morfometri tetkiği ile migrenlilerde beyaz cevher lezyonlarından bağımsız olarak frontal, temporal ve parietal loblarda gri cevher dansitesinin azaldığı ortaya çıkmıştır [130, 154]. Bununla beraber aynı teknikle yapılmış çalışmalar sonucu ağrıyla

ilişkili nosiseptif sistemin önemli alanları olan anterior singulat korteks, insula ve limbik sistemde gri cevherin belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir [131, 154-156]. Gri cevherdeki kantitatif değişikliğin atak süresi ve frekansını etkilediği görülmektedir. Hastalığın süresine göre, özellikle sol dorsal anterior singulat korteks [157], kaudat nukleus ve nukleus accumbensin volümünde azalma saptanmaktadır [158]. Gri cevherdeki azalmayla beraber, periakuaduktal gri alanda gri cevher yoğunluğunun artışı gösterilmiştir [130]. Kortikal kalınlığın beyin farklı alanlarında hem artış, hem azalmasına göre yayılımı ve bunun auralı migrenlilerde özellikle belirgin olduğu gösterilmiştir [159]. Özellikle, görsel auralı migrenli kişilerde aurasız migrenli ve kontrol bireylere göre, bu fenomenin oluşmasının nedeni olarak sol lingual girusun gri cevherindeki artış gösterilmiştir [160]. Bir diğer görsel auralı migrenli kişilerde yapılmış multiparametrik MRG çalışmasında ise aurasız ve kontrol bireylere göre çok sayıdaki talamik nukleusta mikrostrüktürel değişikliklerin varlığı ortaya konmuştur [161]. Bu çalışmalar aslında auralı migrenin ayrı bir antite olmakla beraber, oradaki strüktürel değişikliklerin farklı olduğunu göstermektedir. Gri cevher değişikliklerinin net mekanizması bilinmese de, sık migren ataklarının sonucunda gri cevherde azalmanın olduğu düşünülmektedir. Gri cevherdeki artışsa, migren ataklarıyla ilişkili artmış afferent inputlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Elimizde yeterli longitudinal veri olmadığı için bu tip değişikliklerin fonksiyondaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bunların kalıcı veya progresif olmadığı düşünülür. Verilen repetitif ağrı stimülasyonunun kesilmesi [162] veya osteoartritli hastalarda eklem değişikliği sonrası [163], gri cevherde alanlara göre olan artış ve azalmanın normalize olduğu izlenmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Migren atağı sırasında yapılmış görev tabanlı ("Task-based") fonksiyonel MRG (fMRI) tetkiğinde dorsal pons, mezensefalon, anterior singulat korteks, insula ve prefrontal kortekste yaygın aktivasyon olduğu gösterilmiştir [164, 165]. Ataklar sırasında hipotalamusun aktivasyonu daha önce gösterilse de [166], sonraki dönemde yapılmış çalışmalarda ayrıca premonitor dönemde de hipotalamusun aktive olduğu gösterilmiştir [167].

Migrenli ve kontrol bireylere ağırlı ısı stimölasyonu verilerek fonksiyonel görölntölleme yapılan bir çalışmada migrenlilerde interiktal dönemde orta singulat korteks ve hippokampusta daha yüksek dereceli aktivasyon gösterilmiş olup, bunun atak frekansı ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır [168]. Az sayıda migren atağı olan bireylerde ık sık atak geerenlere oranla hippokampüsün deaktivasyonunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [169]. Diğer bir ağırlı ısı stimölasyonu ile yapılan çalışmada frekansa bağlı olarak postsantral girus, orta singulat korteks ve insula gri cevher volumetrik değişiklikler gösterilmiştir [170].

Difüzyon ağırlıklı ve traktografi manyetik rezonans tetkikleri ile beyin hasarının varlığı gösterilebilmektedir. Görsel auralı kişilerde selektif olarak optik radyasyonların hasarı dökümente edilmiştir [171]. MRG ile migrenli ve kontrol bireylerde beyinde demir birikiminin farklı oluğu migrenlilerde santral ağrı oluşumu ile ilişkili derin nukleuslarda demir birikimi veya demir miktarında artış bulunduğu gösterilmiştir. Bu da demir birikiminin bu anti-nosiseptif şebekeyi bozarak ileride kronik migrene yatkınlığı kolaylaştırabileceğini düşöndürmektedir [172].

1.8. Migren ve PFO

Foramen ovale fetal dönemde sırasında sağ ve sol atriumlar arasında geçişi sağlamaktadır. Doğum sırasında akciğer basıncının azalması üzerine sol atrium içi basınç artar ve sağ atriumdaki basınçtan daha yüksek olur. Bu basınç farkı sonucunda foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır. Toplumun yaklaşık %20-25'de kapanma tam olarak gerçekleşmez (patent foramen ovale-PFO) ki, bunun sonucunda kan ya sürekli sağ atriumdan sol atriuma geçer (sağdan sola şant) ya da Valsalva manevrası gibi sağ atrium basıncını artıran durumlarda geçici olarak bu geçiş oluşur. PFO sağdan sola şantın en sık (yaklaşık %95) görölen şeklidir [173]. PFO çoğunlukla asemptomatik olsa da bazı durumlarda kriptojenik inmelerin bir kısmında potansiyel neden olabileceği düşünölmektedir [174].

PFO ve auralı migren ilişkisi ilk kez Del Sette ve arkadaşları tarafından 1998 yılında işaret edilmiştir [175]. Ancak bu ilişki birçok soruyu da

beraberinde getirmiştir. PFO'nun migren atağı tetikleyicisi olup olmadığı, bunun migren atağını oluşturma mekanizması, migrenli kişilerde PFO'un inme açısından risk oluşturma ve nihayetinde migrenli kişilerde PFO'un kapatılmasının gerekip gerekmediği bu sorulardan birkaçıdır.

PFO varlığını transtorasik ekokardiografi (TTE), transözofageal ekokardiografi (TEE) ve havayla ajite edilmiş fizyolojik sıvı enjeksiyonu sonrası transkraniyal Doppler (TCD) ile saptamak mümkündür. Valsalva manevrası yapılması kısa süreli olarak sağ atrium basıncını artırarak latent PFO'nin saptanması açısından önemlidir. Sağdan sola şant istirahatle olabileceği gibi sadece Valsalva manevrasını takiben de görülebilir. Şantın derecesi sıklıkla geçiş yapan mikrokabarcık ("microbubble": "MB") sayısı ile belirlenmektedir. TEE sağdan sola şantın değerlendirilmesi açısından "altın standart" olarak kabûl edilmeye devam etmektedir [176]. TCD ise PFO tespiti için çok yüksek duyarlılığa sahip oldukça noninvazif bir tarama yöntemidir [177]. Yapılmış çalışmalarda genellikle PFO prevalansının auralı migrenliler ile genç iskemik inmelerde normal bireylere göre daha yüksek olduğu görülmektedir [175]. Dokuz farklı çalışmayı içine alan bir derlemede PFO auralı migrenlilerin % 57'sinde, kontrol bireylerin ise sadece %19'unda görülmüştür. Aurasız migreni olan kişilerin PFO prevalansı kontrol bireylerden farklı değildir [178]. PFO ve migren ilişkisi iki yönlüdür. PFO'su olan kişilerde auralı migren daha sık olup; "Odds Ratio" (OR) değerinin 5,13 (95 % Güven aralığı-GA: 4,67 - 5,59) olduğu [179] ve prevalans değerinin %9,13-51,7 arasında değiştiği gösterilmiştir [180]. PFO'un derecesi ile korele olarak migren olasılığının arttığı gösterilmiştir. Yapılmış çalışmalarda daha öncekilerde gösterildiği gibi aurasız migrenin kontrol bireylerle benzer prevalansı saptanmış olup, auralı migrenlilerde PFO'un derecesinin daha yüksek olduğu [181, 182] ve bu kişilerde TCD ile sağdan sola geçişin de yüksek dereceli olduğu gösterilmiştir [183].

PFO ve migren ilişkisinin mekanizmasına dair açıklamalar henüz spekülâtif seviyededir. Bu ilişkinin bir sebep-sonuç ilişkisi mi yoksa sadece rastlantısal bir birliktelik mi olduğu tartışılmaya devam eden ve henüz net bir konsensûsa ulaşamamış olan bir konudur.

Geniş PFO ve auralı migrenin bazı ailelerde artan beraber görülme sıklığı sebep sonuç ilişkisinden çok komorbidite olasılığını işaret etmektedir. Sağdan sola geçişi ve auralı migreni olan kişilerin PFO'su olan birinci derece akrabalarının %70'inde auralı migren olduğu gösterilmiştir. Uzmanlar bu ailelerde otozomal dominant geçişin olduğunu ve genetik olarak düzenlenen endotelyal-endokardiyal disfonksiyonun atrial septal anormalliklerle migrenin birlikteliğini açıklayabileceğini düşünmektedirler [184]. Bununla beraber, daha önce belirtildiği üzere PFO derecesi ile beraber auralı migrenin görülme sıklığının artması sebep sonuç ilişkisi lehinedir [181-183]. Paradoksikal (sağdan sola şant ile) embolizm ile indüklenen bazı auralı migren vakaları gösterilmiştir. Bu vakalarda TCD ile saptanan MB sayısının auralı migren epizodunun şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir [185]. Dahası aura sırasında çekilen beyin MRG'lerinin difüzyon ağırlıklı (DWI) ve ADC sekanslarında sinyal değişikliği izlenmemiştir ki bu iskemik olmayan mekanizmayı desteklemektedir. PFO ve auralı migren birlikteliğinin sebep sonuç ilişkisi olduğunu destekleyen bir diğer kanıt PFO kapatılması yapılmış bir grup auralı migren hastalarının baş ağrısında düzelmenin gösterilmesidir [186, 187]. Bununla beraber, PFO kapatılması sonrası yeni gelişen auralı migren vakaları da bildirilmiştir [188]. Mekanizmanın net bilinmemesi ile beraber venöz sistemde dolaşan migreni tetikleyen vazoaktif maddelerin pulmoner eliminasyonu by-pass ederek serebral dolaşıma ulaştığı öne sürülmüştür. Geniş sağdan sola şantı olan kişilerde geçişi artıran fiziksel egzersiz gibi aktivitelerin migrenini tetikleyebildiği gösterilmiştir [189].

Kardiyak oksidatif stresi indükleyen vazoaktif protrombotik madde olan serotoninin migren atağı patofizyolojisindeki yeri bilinmektedir. Akciğerde monoamin oksidaz enzimi serotoninini metabolize eder. Şantlı kişilerde dolaşımdaki serotoninin pulmoner yatağı by-pass etmesi sonucunda arteriyel serotonin düzeyi yükselir. Bu yükselme ile oluşan trombosit aggregasyon artışının migren ataklarını tetiklediği düşünülmektedir. Perkütan PFO kapatılması sonrası serotonin seviyesinin düşmesi ile bu etkiler ortadan kaldırılmış olabilir [186].

Paradoksik embolinin trombosit aggregasyonu sonucunda geçici fokal iskekiye neden olduğu, bunun da KYD'i tetiklediği düşünölmektedir. Paradoksikal embolizasyonun özellikle posterior dolaşıma yöneldiği ve bu alanın hipoperfüzyonunun görsel aura gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Fare deneylerinde mikroembolilerin kalıcı iskemik lezyona neden olmadan KYD'i indükledikleri gösterilmiştir [190]. Auralı migreni olan kişilerde geniş PFO'dan geçen hava mikroembolilerin serebral bioelektriksel aktivitede bozukluğa neden olduğu spektral elektroensefalografi ile gösterilmiştir. Bu bulgu migrenli kişilerin beyinlerinin geçici subklinik hipoksi ve iskekiye artmış reaksiyonun olduğunu göstermektedir [191]. Bununla beraber PFO'un bir miktar arteryel kanın oksijen satürasyonunu azalttığı bilinmektedir [192]. Hipoksi direkt olarak KYD'i tetiklemekle beraber, fibrinolizi baskılayan ve bununla da paradoksik mikroembolizm oluşmasını artıran plazminojen aktivatörü tip-1 salınımına neden olur. Bu verilere rağmen, insanda hava mikroembolizminin spontan kaynağı gösterilmemiştir. Bunun yanı sıra, nerdeyse her zaman benign klinik gidişatı olan auralı migrenli kişilerde sık arteryel veya venöz mikroembolizasyonunun varlığını düşünmek çok zordur.

Küçük çaplı çift kör çalışmada antiaggregan ilaç olan aspirinin çapraz olarak her iki gruba verilmesi sonucunda profilatik ilaç olarak yararlı olduğu gösterilmiştir [193]. Bir diğer antiaggregan ilaç olan klopidoğrelın de PFO kapatılması sonucu auralı migren ataklarının sıklığını azalttığı gösterilmiştir [194]. Bu grup ilaçların mikroemboli gelişimini önlemenin yanı sıra, aggregate olan trombositlerden serotonin salınımını azalttığı bilinmektedir [195]. Migrenli kişilerdeyse trombosit aggregasyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı mekanizmayla PFO ve auralı migrenlilerde bunun daha yüksek olacağı düşünölmektedir. Bir diğer konu sağdan sola şantın, migrenli kişilerde inme mekanizması açısından önemlidir. Daha önceki yapılmış çalışmalarda migrenöz enfarktı olan kişilerin %64,7'de PFO saptanmıştır [196]. İnmesi olan migrenli kişilerde PFO prevalansı kontrollere oranla daha yüksek olup, inmenin ortaya çıkmasının ortalama yaşı daha düşüktür [197].

PFO kapatılmasının tüm bu vasküler olay riski de göz önüne alındığında migren tedavisindeki yeri tartışılan önemli konulardan biridir. Bu konuda

yapılmış ilk çalışmada PFO kapatılması sonucunda inme rekürrensi yanı sıra, migrenlilerde atak sıklığının da azaldığı gösterilmiştir [198]. Sonraki yıllarda yapılmış çalışmalar bu sonucu kısmen desteklemekle beraber, yapılmış bir çalışmada toplam 194 auralı ve aurasız migrenli hastaların PFO kapatılması sonucu baş ağrısının %10,4-80'e kadar düzeldiği gösterilmiştir [179]. Benzer kantitatif değerlere yakın sonuçlar diğer çalışmalarda da alınmıştır [187]. Ancak bu çalışmaların birçok kısıtlılıkları vardır. Bunların retrospektif olması, ağrı frekans ve intensitenin subjektif yöntemlerle değerlendirilmiş olması, kapatılma için farklı cihazların kullanılması ve işlem sonrası rezidüel şanta bakılmaması en önemli etkenlerdir. Bu çalışmaların metodunun kör olmaması, kontrol grubunun alınmaması işlemin plasebo etkisinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber, bu hastalar şant kapatılmasından sonra 3-6 ay boyunca migren tedavisinde yararı olduğu gösterilmiş aspirin ve klopidoğrel kullanmışlar [193, 194]. Bu çalışmanın kısıtlayıcı taraflarını ortadan kaldırarak ilk prospektif, randomize, çift kör ve sham kontrollü çalışma olan "Migraine Intervention with STARflex Technology (MIST)" 2008 yılında yayınlanmıştır [199]. Bu çalışmaya 2 migren koruyucu ilaç tedavisi alan, ayda 5-23 gün migren atağı olan ve serebrovasküler olay öyküsü olmayan kişiler alınmıştır. Bu çalışma migren ağrı sıklığının en az %50 azalması ile tamamen geçmesi gibi birincil ve ikincil hedeflerin hiçbirisine ulaşamamıştır. MIST çalışmasının daha önceki çalışmalardan olan farkları bu sonuçların bir kısmını açıklamaktadır. MIST popülasyonunun daha farklı olması, rezidüel şantın devam bundan önceki çalışmalarda atak sıklığı yüksek kişilerin tedavi için tercih edilmemesi bu çalışmanın negatif sonuçlanmasını açıklamaktadır. Cerrahi işleminin kendine özgül komplikasyonları mevcuttur. Yaklaşık % 8 hastada işlem sonrası görülen en önemli komplikasyonlar implant cihazda trombüs oluşumu, implant cihaza bağlı tromboembolizm, kardiyak perforasyon, infektif endokardit ve kardiyak aritmilerdir [200].

Sonuç olarak, PFO'un migren patofizyolojisindeki yer net olarak bilinmemekle beraber, PFO kapatılma işleminin de migren tedavisindeki etkinliği gösterilememiştir. Bu yüzden migreni tedavi etmek amacıyla sağdan sola şantın kapatılması önerilmemektedir.

1.9. Migren ve inme

Migren ve inme arasındaki ilişki uzun yıllardan beri tartışılmaktadır [201]. Çalışmalarda migrenin beyaz cevher lezyonları, kardiyak olaylar ve vasküler risk faktörleri ile ilişkisi gösterilmiştir [202-204]. Migrenlilerde en sık görülen kardiyovasküler hastalıkların aynı zaman da inme için risk faktörleri olan hipertansiyon yanı sıra Raynaud sendromu, iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktı olduğu gösterilmiştir [205-207]. Yapılmış geniş retrospektif kohort verileri migrenin miyokard infarktını (hazard ratio [HR] 1,39), iskemik inmeyi (HR: 1,62), anjina pectoris / koroner revaskülarizasyon işlemlerini (HR: 1,73) ve vasküler mortaliteyi (HR: 1,37) arttırdığını göstermektedir [205]. Kesin olmamakla ve sonuçlarının sonraki bazı çalışmalarda tam olarak desteklenmemesine rağmen, migren ile TIA ve migren ile hemorajik inme arasında da bağlantının varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur [208-210]. Ancak bu çalışmalar sonucunda en kuvvetli bağlantının migren ve iskemik inme arasında olduğunu söyleyebiliriz.

Auralı migrenli kişilerde ataklar arası (migren ilişkili inme) ve ataklar sırasında (migren infarktı) iskemik inme riski yaklaşık 2 kat artmıştır [211, 212]. Bununla beraber, aurasız migrenlilerde iskemik inme riskinin anlamlı derecede artmadığı gösterilmiştir [204, 213]. Artan atak sıklığının migrenlilerde iskemik inme riskini artırır [204, 214]. “Stroke in Young Women Prevention” çalışmasında yıllık atak sayısının 12’nin üzerinde olmasının kadınlarda inme için artmış riski gösterdiği ortaya konulmuştur. [215]. Bu çalışmada ayrıca kadın cinsiyeti, sigara içimi, oral kontraseptif ilaçların kullanımı ve 45 yaşından genç olmanın da artmış inme riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [204]. Migren infarktı nadir görülen tablo olup, prevalansı 1,4-3,4/ 100.000 arasındadır. Bütün iskemik inmelerin yaklaşık % 0,2-0,5’i migrenöz infarkttır [134, 196]. ICHD-3 sınıflamasında migren infarktı 60 dakikanın üzerinde süren bir veya birkaç aura semptomunun yanı sıra nörogörüntülemeye iskemik lezyonun bulunmasıdır. Migren infarktı çoğunlukla auralı migreni olan kadınlarda görülmektedir [12]. Bu infarktların % 65-82’in arka dolaşımda, (özellikle serebellumda) lokalizedir. Morfolojik olarak çok sayıda (multipl), oval

şekilli ve küçük boyutlu (ortalama çapı yaklaşık 7 mm) lezyonlardır [134, 196, 216].

Migren ve inme bağlantısının mekanizması net olarak bilinemese de, buna dair pek çok hipotez mevcuttur. Bunlar arasında KYD, vazokonstriksiyon, endotelyal disfonksiyon, artmış vasküler risk faktör prevalansı, ortak genetik bozukluklar, servikokranial arter diseksiyonu, PFO, nörojenik inflamasyon ve hiperkoagulabilite'nin ana mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir [204, 217-222].

KYD'nin migren aurasının oluşmasındaki yeri bilinmektedir [223]. Bu fenomenin aynı zamanda iskemik inme, intrakranyal hemoraji, subaraknoid kanama, travmatik beyin hasarı, geçici global amnezi ve diğer hastalıkların patogenezi de rol alır [224-226]. KYD korteks boyunca 3-5 mm/dakika hızında yayılan kısa süreli depolarizasyon dalgasıdır [227]. KYD esnasında oluşan değişiklikler yüksek oksijen ve glikoz kullanımı ile serebral kan akımının artmasına neden olmaktadır [70, 225]. Serebral hiperemi sonrası gelişen uzamış hipoperfüzyon sonucu vasküler yanıtılıkta azalma izlenmektedir [228]. Bu yüzden bu dönemde beyinde iskemiye yatkınlık gelişebileceği ifade edilmiştir [229]. Hipoperfüzyonun görece uzun süre devam etmesi doğrudan iskemik lezyona neden olabilmektedir [230]. İnsandaki migren genini mutasyonlu olarak bulunduran farelerde yapılmış deneylerde, hayvanların KYD ve iskemiye yatkın olduğu gösterilmiştir [229].

Migren patogenezi ve migren ilişkili inmelerde endotelin rolü özellikle son 10 yılda daha fazla tartışılmaktadır [231]. Endotel vasküler reaktivite, homeostaz, lokal tromboliz, tromboz, proliferasyon ve apoptozda büyük öneme sahiptir [232]. Endotelyal hücrelerden çıkan mikropartiküller endotel aktivasyonu ve disfonksiyonuna yol açmaktadır [233]. Endotel hasarı biyobelirteçleri olan "endothelial growth factor" (EGF), t-PA, von Willebrand faktörü ve C-reaktif proteini seviyesi migrenli kişilerde normallere göre daha yüksektir [234, 235]. Aura fazında salınan inflamatuvar sitokinler endotel aktivasyonu ile protrombotik duruma yol açmaktadır [233]. Bununla beraber migrenli kişilerde serebrovasküler reaktiviteye (artmış ve azalmış serebrovasküler reaktivite)

dair yapılmış bazı çalışmalarda endotel disfonksiyonu ile migren arasında ilişki her zaman net olarak gösterilememiştir [236-238].

Migrenli kişilerde inme dahil her türlü vasküler olayın görülme sıklığı artmaktadır [142]. Bu yüzden migrenli kişilerdeki vasküler risk faktörleri geniş şekilde araştırılmıştır. Serebral kan akımı ve vasküler yapıyı belirgin şekilde etkileyen hipertansiyonun migrenli kişilerde daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bununla beraber, böyle bir artışın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [239-241]. Benzer durum migren ve obezite ilişkisi için de geçerlidir. Bazı çalışmalar obez kişilerde migren sıklığının daha yüksek olduğunu ve vücut kitle indeksinin (BMI) artışıyla bu riskin de arttığını göstermiştir [242, 243]. Bu bulgulara göre total vücut obezitesi migren sıklığı, frekansı ve atak süresini etkilemektedir [244]. Diğer taraftan, bazı çalışmalar obezitenin migrenin kronikleşme döneminde etkisinin olduğunu göstermiştir [242, 244, 245]. Birçok çalışma sigara tüketimiyle migren arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Migrenlilerde sigara içme oranı daha sıktır [246, 247]. Migrenli kişilerde sigara kullanımının kardiyak otonomik semptomlara neden olduğu gösterilmiş olsa da, bunun baş ağrısını tetiklediğini gösteren veriler yeterli değildir [248, 249]. “Coronary Artery Risk Development (CARDIA)” çalışmasında genç sigara içenlerde migren gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir [250]. Migrenli kişilerde aterosklerotik dislipideminin sıklığının arttığını gösteren veriler [207] böyle bir ilişkinin olmadığını dökümente edenlere göre daha fazladır [251, 252]. Sonuç olarak migrenlilerde tek bir vasküler risk faktörü dominant olmamakla beraber, birçok faktörün sıklığındaki artış aterosklerozun migrenlilerin inmesindeki rolünü desteklemektedir.

Migren ve inme birlikteliğinin genetik örnekleri de vardır. Bu grubun en bilinen örnekleri CADASIL (“Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati”) ve MELAS’ (“Laktik Asidoz ve İnme ile giden Mitokondriyal Ensefalopati”) dir. Bu özel durumlar dışında inme ve migren bağlantısının genetik altyapısı olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. Örneğin, geniş GWA çalışmasında aurasız migren ile büyük damar aterosklerozu ve kardiyembolizm nedenli inme arasında ortak genetik

noktalar gösterilmiştir [217]. Aynı çalışmada auralı migren ile iskemik inme arasında benzer bir ilişki ortaya konulamamıştır [217].

Migren atak tedavisinde kullanılan triptan ve ergotamin grubu ilaçların vazokonstriksiyonu indükleyerek inme riskini artırdığı iddia edilmiştir [253]. Triptanlarla ilgili yapılmış çalışmalar inme riski artışı hakkında çelişkili sonuçlar üretmiştir [254]. Sonuçta, triptan kullanımı ile inme riskinde sayısal bir artış olsa da bu 100.000'de1 kadar düşük bir seviyededir [255]. Dolayısıyla, inme öyküsü olması triptan kullanımı için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. [256]. Triptanların oral kontraseptif ile birlikte kullanımının vasküler risk artışı açısından güvenliği bu bağlamda değerlendirilmesi gereken bir konudur [257, 258]. Menstrasyon ile ilişkili migrende oral kontraseptifler içerdikleri östrojen ile atağı sıklığı ve şiddetini azaltabilir. Ancak çalışmalar 50-100 µg gibi yüksek doz etinil estradiol içeren oral kontraseptif preparatlarının migrenli kişilerde kullanımının inme riski artışı ile ilişkili olduğu göstermiştir. Bununla birlikte, günümüzde kullanımda olan düşük doz östrojen (25 µg'a kadar etinil estradiol) içeren oral kontraseptifler için böyle bir risk artışı söz konusu değildir [259].

1.10. Serebral vazomotor reaktivite

Serebral kan akımının dinamik otheregölasyon özelliğı ile serebral perfüzyon basıncını etkileyen farklı durumlarda gerektiğı kadar beyin kan akımı garanti edilmektedir [260]. Beyin dokusunun sahip olduğı yüksek metabolik hız ve kısıtlı enerji depoları göz önüne alındığında vazoaktif stimuluslara yanıt olarak metabolik [261], nöronal [262-264], basınç değışikliklerine karşı miyojenik mekanizmalarla [261, 263] kan akımı regölasyonunun sağlanmasının gerekliliğı ön görülebilir. Bu kompleks mekanizmalar sayesinde normal bireylerde perfüzyon basıncını etkileyen farklı hemodinamik ve nörofizyolojik stimulusların serebral damarların dilatasyonuna veya konstriksiyonuna yol açarak kan akımını sabit tutması sağlanabilmektedir [260, 265]. Serebrovasküler rezerv karbon dioksit veya asetozolamid gibi vazodilatör stimuluslara yanıt olarak kan akımında olan değışikliklerin belirlenmesi ile ölçölmektedir [266]. Serebral vazomotor reaktivite (VMR) Xenon¹³³ klerensi [267], stabil Xenon BT kan akımı [268], PET [269] , SPECT [266] ve TCD [266,

270] teknikleriyle saptanabilmektedir. İlk kez 1945 yılında Kety ve Schmidt tarafından “inert tracer” olarak N_2O kullanarak serebral kan akımı (“Cerebral Blood Flow”: CBF) ölçümü yapılmıştır. Onlar global CBF ölçümünde inert maddenin arterio-venöz farkının beyin kan akımı ile doğru orantılı bağlantısı olduğunu ifade eden Fick prensibini kullanmışlardır. Bu madde satürasyon fazı olarak tarif edilen dengedeki basıncı yakalayana kadar infüze edildikten sonra durdurulmuş, ardından konsantrasyon sıfıra kadar geriletilmiştir (desatürasyon fazı). Hem satürasyon, hem desatürasyon fazlarında arteriyel ve juguler venden alınmış olan kan örneklerinin değerlerini Kety-Schmidt denkleminde kullanarak CBF hesaplanmıştır [271]. Teorik olarak bu prensip kullanılarak sonraki senelerde kolaylıkla diffüzyon sağlanılabilen tracerler, Xenon¹³³, hidrojen ve iodoantipirin kullanılmıştır [272]. Bu yöntemlerin kendine özgü bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Hesaplamalar birkaç dakika içinde yapıldığı için CBF’in dinamik değişikliklerini hesaplamak genellikle mümkün değildir. Bu metodlarla global CBF ile ilgili bilgi elde edilmiş olup, lokal CBF’e dair herhangi bilgi sağlanamamaktadır. İnternal juguler ven ve periferik arter kateterizasyonun invazif olması ve oluşturduğu komplikasyon oranı da kısıtlayıcıdır. Bir diğer önemli konu, kişilerin % 50’de beyin venöz akımının simetrik olmayıp, kortikal drenajın esasen sağ internal juguler vene, subkortikal venöz drenajın ise sol internal juguler ven ile olmasıdır.

TCD intrakranial damarların non-invazif olarak değerlendirilebildiği hasta başında uygulanabilen bir tetkiktir. Doppler insanda ilk kez 1959 yılında ekstrakranial damarlarda kan akım hızının ölçümü için kullanımına başlanmıştır [273]. Doppler’in çalışma prensibi belli frekansta ses dalgalarının dokuya gönderilmesi, hareket eden eritrositlerden yansıyan sonik sinyalin aynı transduser ile kaydı, giden ile yansıyan seste oluşan frekans şifti (kayması)’nin belirlenmesidir. TCD’in anatomik görüntüleme kabiliyeti düşük iken zamansal değişikliklerin dökümentasyonunda çok başarılıdır. Non-invazif bir şekilde bazal beyin arterinde kardiyak atımdan atıma olan değişiklikleri TCD ile gözlemlemek mümkündür. Ancak TCD ölçülen CBF değil serebral kan akım hızıdır. Serebral arterlerin damar duvarı görüntülenemediği için çap ve dolayısıyla kan volümü/akımı TCD ile ölçülemez. Ancak, Willis poligonunu

oluşturan arterlerde hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda oluşan çap değişiklikleri minimaldir[274-276]. Haliyle, bu arterlerde çok az bir hata ile çap değişikliği olmadığı kabul edilirse akım hızında meydana gelen değişikliklerin doğrudan doğruya distal vasküler yataktaki volüm / akım statusunu yansıttığı söylenebilir [277].

TCD ile distal vasküler yatağın çeşitli vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon oluşturan stimuluslara olan yanıtının proksimal damarlardaki akım hızı değişiklikleri yardımıyla ölçümü ile vazoreaktivite testleri yapılır. [261, 278, 279]. Bu testleri 3 grupta inceleyebiliriz: (1) Serebral otonöregülasyon testleri: Ya kan basıncı artırımını (örneğin noradrenalin infüzyonu) veya azaltımı (örneğin bacak manşon salma testi) gibi bir kan basıncı değişikliğine cevap olarak ya da böyle bir stimulus vermeden yani istirahatte arteriyel kan basıncı fluktuasyonlarına olan serebral kan akımı değişikliklerinin tespiti ile serebral basınç otonöregülasyonu ölçülebilir [279]; (2) Vazomotor reaktivite testleri: Beyin damarlarında TCD ile belirlenen akım hızlarında karbon dioksit inhalasyonu, asetazolamid injeksiyonu veya volunter nefes tutma manevrası gibi vazodilatatör olaylara veya hiperventilasyon gibi vazokonstriksiyona yol açan durumlarla olan değişikliklerin belirlenmesi esasına dayanır [261]; (3) Nörovasküler kenetlenme ("coupling") veya fonksiyonel hiperemi: Nöronal aktiviteye (görsel, motor veya işitsel stimuluslar ile ortaya çıkan veya çıkması beklenen) yanıt olarak TCD ile belirlenen serebral kan akım hızı değişikliklerinin ölçümüdür [280, 281].

Serebral VMR'in en büyük kısmının küçük damarlar ve kapillerlerin fonksiyonu olduğu gösterilmiştir [282]. Karbondioksit reaktivite testinde hiperkapni döneminde gri cevherdeki damarların beyaz cevherdekilere oranla daha fazla vazodilatasyon gösterdiği bulunmuştur [283, 284].

Serebral kan damarları arteriyel PaCO_2 değişikliğine oldukça duyarlıdır. PaCO_2 düzeyini yakından etkileyen alveolar ventilasyon da bu nedenle CBF ile direkt ilişkilidir. Sentral kemoreseptörlerin stimülasyonu aracılığıyla PaCO_2 ve pH değişikliklerinin CBF üzerine yansması doğrudan olur. PaCO_2 artışına bağlı olarak gelişen arteriolar vazodilatasyon CBF'i artırır. Hipokapni de ise serebral vazokonstriksiyon ve CBF azalması olur. Hipoksemi ile alakalı

serebrovasküler reaktivite ve bunların nörolojik patolojilerle ilişkisi hiperkapni kadar net bilinmemektedir.

Serebral vazomotor reaktivite Alzheimer demansı [285, 286], Parkinson hastalığı [287], subaraknoid kanama [288], kafa travması [289], karotid arter steno-oklüzif hastalıkları [290], inme [291], geri-dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu [292], çeşitli metabolik [293] ve otonomik sinir sistem hastalıklarında [263, 294] çalışılmıştır. En çok kullanıldığı hastalıklardan biri de migrendir.

Migrenin interiktal dönemindeki vazomotor reaktivite yakın kızıl ötesi spektroskopisi (NIRS) dahil birçok multimodal tetkiklerle öğrenilmiştir [236, 295]. TCD ile vazomotor reaktivite ölçümü için sık kullanılan yöntemler “breath-holding index (BHI)” ve karbondioksit vazomotor reaktivite (VMR) indeksi çalışmalarıdır [238, 296-299]. İstemli nefes tutma (BHI) sonrası MCA serebral kan akım hızı değişikliklerinin ölçümüyle aurasız migrenlilerde kontrol bireylere göre vazomotor reaktivitenin daha yüksek [237, 298, 300], daha düşük [297, 301] ve aralarında fark olmadığını gösteren [292, 299] yani bir biriyle uyuşmayan sonuçlar ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan auralı ve aurasız migrenliler arasında vazomotor reaktivitenin farklı olup olmadığı da tam olarak açığa kavuşmamış bir konudur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda genellikle anlamlı fark olmadığı saptanmış [299, 302] olmakla birlikte bazı çalışmalarda auralı migrende serebral VMR’nin aurasız olgulardan daha düşük olduğu bulunmuştur [303]. Tüm bu farklı sonuçların en önemli nedeni araştırmacıların görüşüne göre bireysel yüksek değişkenlik, hastalığın farklı fazları arasındaki farklı patofizyolojik mekanizmalar ve farklı klinik özelliklerdir [300].

Migrenli ve baş ağrısı olmayan kontrol bireylerde ortalama serebral kan akım hızı değişikliği paterninin “trifazik” olduğu görülmüştür. Faz-I ve Faz-III’de pozitif, nefes tutmanın devam ettiği Faz-II ise negatif akım hızı değişiklikleri olmaktadır. Faz-III istemli nefes tutmanın bitirilip normal nefes almaya başlama dönemini içerir. Bu fark migrenlilerdeki vazomotor reaktivitenin bozukluğunun esas ölçüldüğü evreyi göstermektedir. Bu paternin ilk kez tanımlandığı çalışmada migrenli ve normal kişiler arasında özellikle Faz-II ortası ve Faz-III sonunda belirgin fark ortaya çıktığı belirtilmiştir [300]. Faz-II sırasında serebral

kan akım hızının bazal değerine dönüşüne kadar geçen sürenin migrenlilerde uzadığı gösterilmiştir. Bunun olası nedenlerinden birinin nefes tutma sırasında migrenlilerde ortaya çıkan vazokonstriksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir [236]. Bununla beraber, migrenli kişilerde daha önce bildirilen orta çaplı arter kompliyansının azalması ile ilişkili olarak serebral arterlerin de akımında benzer anormallik görülebileceği düşünülmüştür [304]. Sonuç olarak, bu yapılmış çalışmalar migrenli kişilerde serebral vazomotor reaktivitenin sağlıklı bireylerden farklı olduğunu işaret etmektedir.

1.11. Hipotezler, sorular ve planlar

Bu çalışma iki soruyu aydınlatmak için planlamıştır.

Bunlarda ilki patent foramen ovalenin migren olgularında serebral vazomotor reaktiviteye olan etkisinin belirlenmesidir. Dünyanın her tarafından gelen gözlemsel çalışmalar uniform olarak auralılarda daha yüksek oranda olarak migrenlilerde patent foramen ovale'nin daha sık olduğunu göstermiştir[179]. Bu birlikteliğin sık oluşu her iki antitenin toplumdaki yüksek prevalansı ile açıklanamaz.[305] Hepsinde değil [199, 306] ama bazı hastalarda perkütan PFO kapatılmasının migreni azalttığı yönünde veriler bulunması [307, 308] aradaki bağlantının raslantısal değil nedensel olduğunu işaret edebilir. İlişki şant debisi yüksek olanlarda daha nettir. [183, 198] Patofizyolojik olarak PFO'nun subklinik paradoksikal mikroembolizm [309], serotonin gibi vazoaktif maddelerin metabolize oldukları pulmoner dolaşımdan PFO'dan geçerek kurtulması ve sistemik dolaşımda olağandan daha yüksek seviyeye çıkması [310] ve embriyolojik bağlantı [311] ile migreni tetikleyebileceği üzerinde durulmuştur. Ancak klinikte bu yönde destek veren bulgu çok azdır[305, 312]. Sözü edilen metabolitlerin etkisi ile oluşan ve mikroembolilerin temizlenmesini yavaşlatarak migreni tetikleyen serebral vazoreaktivite / otheregölasyon azalması patofizyolojideki boşluğu tamamlayabilir. Gerçekten de bir çalışmada yüksek dereceli sağdan sola şant olan PFO ve migreni olan olgularda dinamik serebral otheregölasyonun şant olmayanlardan daha fazla derecede bozuk olduğu gösterilmiştir.[312]

Çalışmamızda bu bulgulara sağdan sola şantın vazomotor reaktivite üzerine olan etkisi araştırılarak eklenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızın ikinci sorusu serebral paradoksikal mikroembolizmin (yani ajite SF injeksiyonunun) migreni nasıl tetikleyebildiğine dairdir. Bu amaçla ajite SF sonrası VMR yapılmıştır. Kontrast TCD sonrası migrenli olgularda ağrının tetiklenmesi ortalama %7,5 olup bu sağdan sola geniş şant bulunanlarda daha sık ve şiddetlidir[313]. Mikroembollerin kortikal yayınlan depresyonu provoke ederek ağrıyı oluşturan süreci başlattığı düşünülmektedir.[190, 309] Ayrıca, mikroembolizm sonrası PFO ile bağlantılı olarak serebral biyoelektrik aktivitede de değişiklikler olduğu gösterilmiştir[191]. Bu değişiklikler mikroembolilerin verilmesinden hemen sonra çıkmaktadır ve büyük ölçüde ağrının tetiklenmesi ile bağlantılıdır. Çalışmamızda literatürde ilk kez mikroembolizmin serebral damar fonksiyonlarına olan etkisi araştırılmış olmaktadır.

2. YÖNTEM VE HASTALAR

2.1. Birey seçimi: grupları ve tanısal süreçler:

Bu tez kapsamında denek alınmasına “MİGREN, AURA, PATENT FORAMEN OVALE VE VAZOMOTOR REAKTİVİTE [Hacettepe MAP-VMR]” adı ile Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. 1 Nisan 2015-31 Temmuz 2017 tarihleri arasında kriterlere uygun bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu süreçte hastanemizin Nöroloji ve Kardiyoloji Bölümleri ile Nörosonoloji Birimine başvurmuş kişiler çalışma adayı olarak değerlendirilmişlerdir.

2.1.1. Temel dışlama kriterleri

Aday bireylerin çalışmaya alınmama kistasları:

- (1) İnme geçirmiş olması
 - (2) Koroner hastalığının olması
 - (3) Kardiyak ritmin sinüs olmaması
 - (4) VKİ > 30 olması
 - (5) Hipertansiyonunun olması veya anti hipertansif kullanımının olması
 - (6) Hiperlipidemi için ilaç kullanıyor olması
 - (7) Hamilelik
 - (8) Sigara içimi
 - (9) Nitratlar, ACE inhibitörleri, ARB, Kalsiyum kanal blokörleri ve Oral kontraseptif gibi reaktivite testi sonuçlarını etkileme potansiyeli olan ilaçların kullanımı
 - (10) Son 48 içinde migren atağının olması
 - (11) Karotis hastalığı olmaması
- olarak kabul edilmiştir.

Hastalar bu kriterler açısından değerlendirildikten sonra yapılacak tetkiklerle ilgili ayrıntılı bilgi verilerek onam alınmıştır. Test öncesi yapılan renkli Doppler ultrasonografide servikokranial arterlerin normal olduğu herbiri için dökümente edilmiştir. Serebral hemodinamiyi etkileyebilecek herhangi bir patoloji olması halinde vaka çalışma dışı tutulmuştur.

2.1.2. Tanımlayıcı parametreler

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler için toplanan veriler: yaş, cinsiyet, hematokrit düzeyi, Chapman ve Chapman yöntemi ile “el dominansı”, delikli kağıt testi ile “göz dominansı”dır [314,315]. Yapılmış ise (bu çalışma kapsamında ayrıca istenmemiştir.) beyin MR iskemik gliotik lezyon varlığı ve varsa sayı ve yerleşimi açısından değerlendirilmiştir.

2.1.3. Migren değerlendirmesi

Auralı ve aurasız migren tanısı için 2013 yılında yayınlanan ICHD-3 beta kriterleri esas alınmıştır [12]. Migreni olan kişilerin “migrenin başlama yaşı”, “atak tarafı” (Sol, Sağ, Ağırlıklı sol, Ağırlıklı sağ ve Bilateral olarak sınıflandırılmıştır), “atak sıklığı” (son 3 ay içindeki atak sayısı), “kullanmakta olduğu ilaçlar”, “migren profilaksisi ve atak tedavisi amacıyla kullandığı ilaçlar veya diğer yöntemler” kaydedilmiştir. Migren hastaları için MIDAS (Migraine Disability Assessment) puanı ve derecesi [316], Migraine Therapy Assessment Questionnaire (MTAQ) [317] ve Headache Impact Test (HIT-6) skorları hesaplanmış ve migren nedenli disabilite seviyesi belirlenmiştir. [318] MIDAS skoru 0-5 arası “Derece-1” (Hiç kayıp yok ya da çok az), 6-10 arası “Derece-2” (Hafif kayıp), 11-20 arası “Derece-3” (Orta derecede kayıp) ve 21 ile üzeri “Derece-4” (Ciddi kayıp) olarak kategorize edilmiştir.

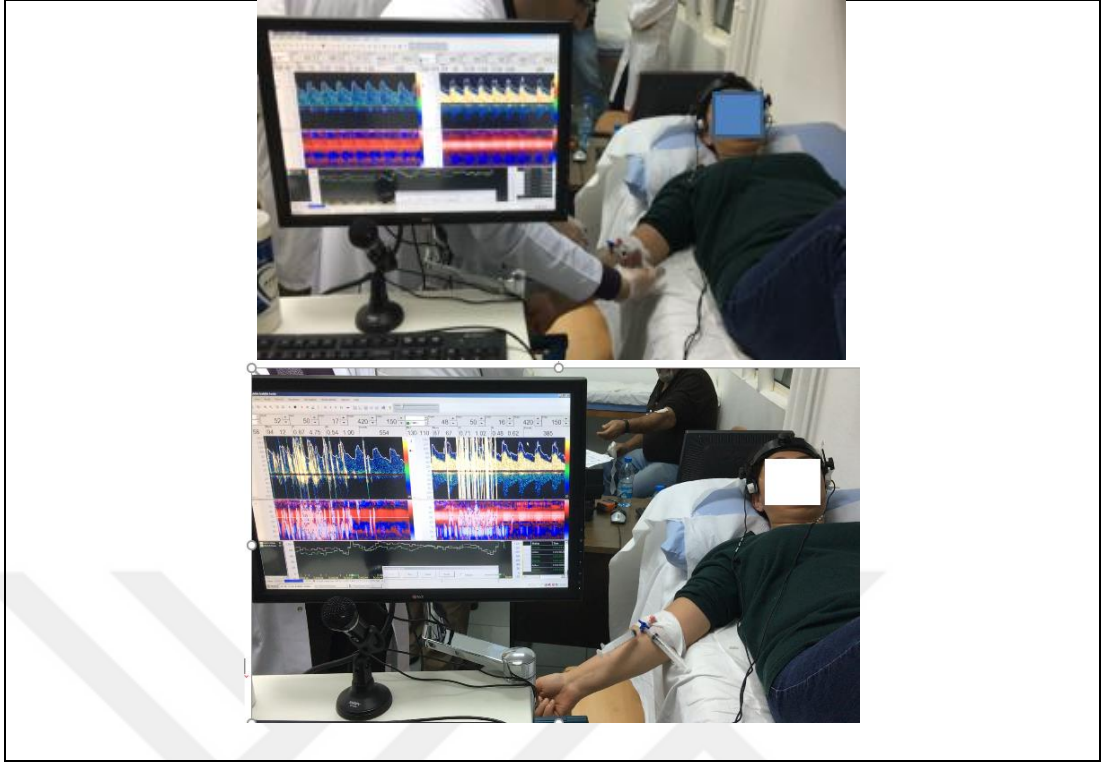
2.1.4. Patent foramen ovale tanısı ve derecelendirmesi

İlk önce servikal ve transkranial renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) incelemesi yapılmıştır. Servikokranial arterlerin nörosonolojik olarak normal olduğunun görülmesi sonrası kişilere PFO varlığının tespiti için transkranial Doppler (TCD) ile “Bubble test” yapılmıştır.

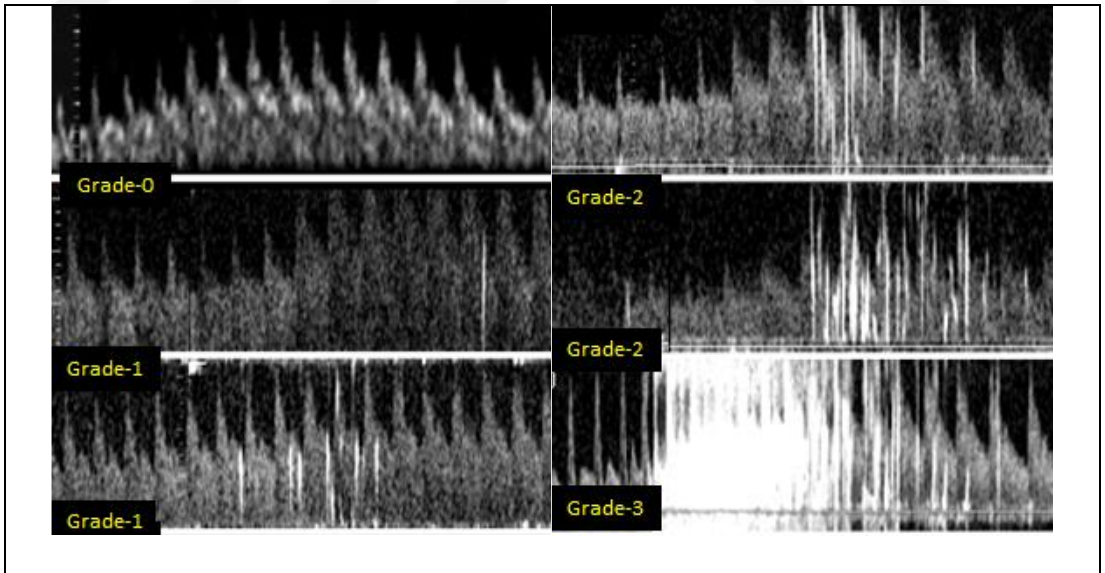
Tüm TCD kayıtları MultiDop® XL cihazı ile elde olunmuş ve kraniyal arterler DWL kafa bandı ile sabitlenen 2 MHz probalar vasıtasıyla prosedür boyunca monitörize edilmiştir. Sırt üstü yatan denekte her iki tarafta orta serebral arter (“middle cerebral artery”: MCA) M1 segmenti monitörize edilmiştir (Resim 2.1). Bu arterin sonografik belirlenmesi standart kurallar temelinde yapılmıştır [319, 320]. Kısaca, transtemporal kemik penceresinden

2 MHz transduser ile 45-50 mm derinlikte proba doğru olan akım MCA M1 segmentine ait olarak kabul edilmiştir. Bu hastalarda ayrıca internal karotis arter ("Internal carotid artery": ICA) rostral bifurkasyonu ve posterior serebral arterler ("Posterior cerebral Artery": PCA) de insone edilerek hastanın vazomotor reaktivite (VMR) testleri için uygunluğu da belirlenmiştir. PCA'nın sonografik tanısı da geleneksel kurallara göre yapılmıştır. Buna göre MCA ve ICA bifurkasyonu (burada anterior serebral arterin transduserden uzaklaşır tarzındaki akımı görülür) belirlendikten sonra posterior transtemporal sonik pencereden prob 20° kadar arkaya yönlendirilmiştir. Bu oryantasyonda 60-70 mm arasında proba doğru PCA P1 segmentindeki ve probdan uzaklaşır tarzındaki PCA P2 segmentindeki akımlar belirlenmiştir. P2 segmentine yakın komşuluk içindeki Rozental'in bazal venindeki akımın görülmesi halinde P2 tanısı konulmuş, diğer durumlarda prob tekrar ön tarafa çevrilerek bu sinyalin ICA tepe veya MCA proksimal akımı olmadığından iyice emin olunmuştur.

Önkolda (sıklıkla sol taraftaki antekübital ven) yer alan venöz kateter aracılığıyla önce istirahat halinde ardından da hasta Valsalva manevrası yapılması esnasında 9 cc SF ile 1 cc oda havası karışımı stopcock ile bağlanmış iki 10-cc'lik enjektör sistemi ile ajite edilerek elde edilen karışım bolus olarak enjekte edilmiştir. Her iki MCA'da ilk 40 saniye içinde tespit edilen mikroembolik sinyal (MES) sayısı ve yığılması belirlenmiştir. Uluslararası Konsensus Konferansı'nın tarafımızdan daha önce gerçekleştirilmiş olan modifikasyonu uyarında PFO'ya eşlik eden sağdan sola şant (Right-to-Left shunt: RLS) derecesi tanımlanmıştır (Resim 2.2) [321]. Bu sisteme göre hiç MES olmaması "Derece-0", 20 ve daha az MES olması "Derece-1", 20'den fazla MES olması ama perdelenme olmaması "Derece-2" olarak sınıflanmıştır. Perdelenme tek bir spektrumda çok sayıda (>20) MES olması nedeniyle konfigürasyonun zarf çizgisinin distorsiyona uğraması ve seçilememesidir. Perdelenme olması ve MES sinyalinin sayılamayacak kadar çok olması durumunda RLS "Derece-3" olarak kategorize edilir. Bu çalışmaya sadece Derece-0 ve Derece-3 RLS anısı konulan bireyler dahil edilmiştir. Her hastada bu derecelendirme için Valsalvalı test esas alınmıştır.



Resim 2.1. “Bubble testi” düzeni



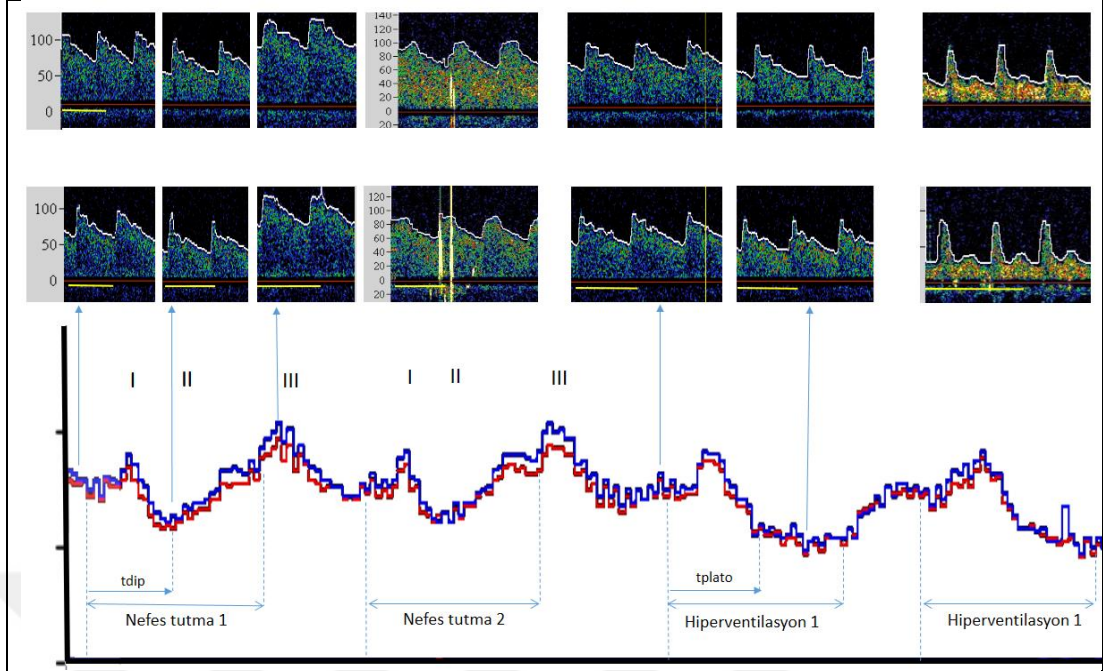
Resim 2.2. Sağdan sola şantın derecelendirilmesi

2.1.5. Vazomotor reaktivite testleri

Olası bir etkiyi bertaraf edebilmek için hastalar PFO tanısı için yapılan nörosonolojik incelemeden en az 24 saat sonra VMR için test edilmiştir. Hastalara TCD yapılmadan önce tetkik sonrası atağının olup olmadığı öğrenilmiştir.

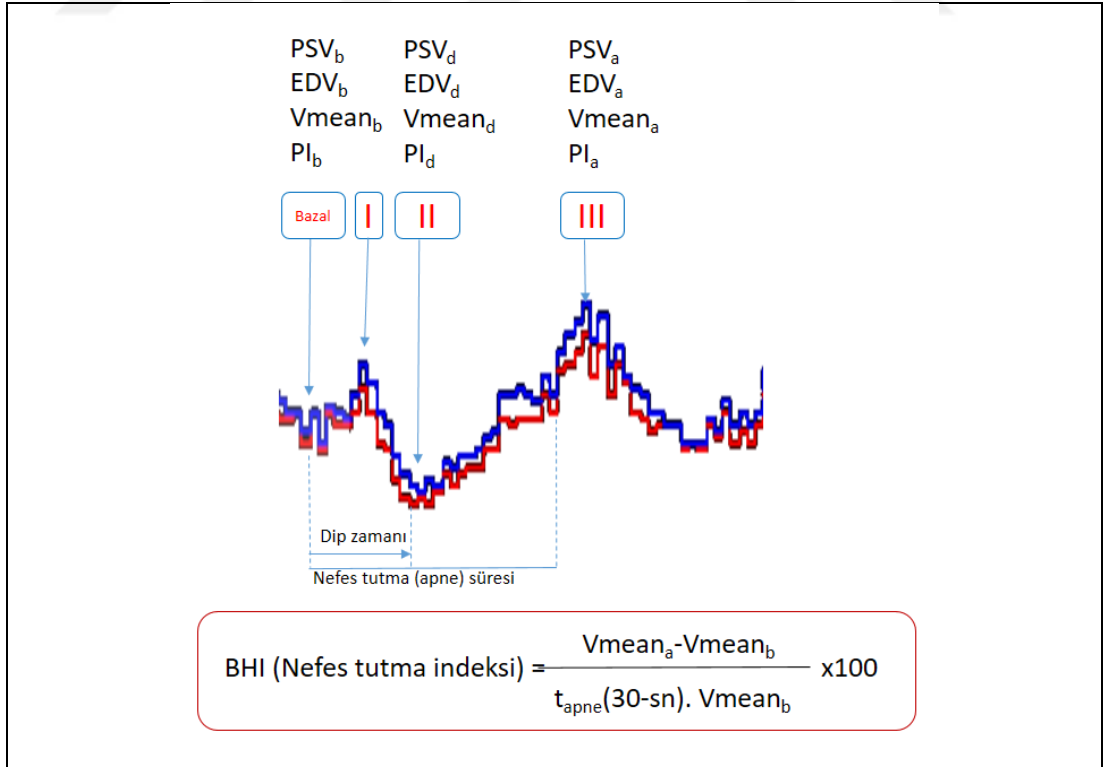
VMR istemli nefes tutma (İngilizce akronimi “BHT”: “The Breath Holding test”) ve hiperventilasyona olan yüzde değişiklik (kısaca “HPV”) testleri ile yapılmıştır. Standart olarak 30 saniye nefes tutma ve 25 saniye hiperventilasyon yaptırılmıştır. Bu kadar dayanamayan hastalarda nefes tutma süresi 15 saniyeden uzun ise BHI (“Breath Holding Index”) hesaplanmıştır. İlk 10 hastada BHT esnasında nefes alıp almama durumunu belirlemek için nasal maske ile $etPO_2$ monitörizasyonu yapılmış ama bu genç hasta popülasyonunda nefes kaçırmaya hiç rastlanmaması üzerine bu uygulamaya devam edilmemiştir. Arter insonasyonu değişiklikleri esnasında kan basıncı ölçümü yapılmıştır.

BHT esnasında geliştiği bilinen trifazik yanıt dönemlerinde Doppler parametreleri ölçülmüştür (Resim 2.3) [300]. Ölçülen Doppler parametreleri Pik sistolik akım hızı (PSV: “Peak Systolic Velocity”), end-diastolik akım hızı (EDV: “End-Diastolic Velocity”), ortalama akım hızı (V_{mean} : $EDV + (PSV - EDV)/3$) ve Pulsatilité indeksidir (PI , $(PI = PSV - EDV)/V_{mean}$).[322] Genellikle nefes tutmaya başlanılan ilk 5-saniye içinde olan erken ve geçici akım hızı artışı dönemi (Faz I) hastaların çoğunda güvenilir bir şekilde izlenemediği için hesaba katılmamıştır. Nefes tutma esnasında olan maksimum akım hızı azalması “Dip yanıtı” (Faz II) olarak işaretlenip, bu noktaya ait Doppler parametreleri ölçülmüştür. Nefes tutmanın bitirilmesi ile akım hızı çabucak artar ve 2-4 saniye sonra azalıp 10-sn içinde normalize olur. Bu dönemdeki maksimum akım hızı “apne reaksiyonu (faz III)” olarak işaretlenip Doppler parametreleri ölçülmüştür. Bazal değere göre apne ortalama akım hızı yüzde artışının apne yani volunter nefes tutma süresine bölünmesi ile “nefes tutma indeksi” (BHI: “Breath Holding Index”) hesaplanır (Resim 2.4). Ayrıca apne fazında oluşan yüzde akım hızı artışı da ek parametre olarak incelenmiştir.



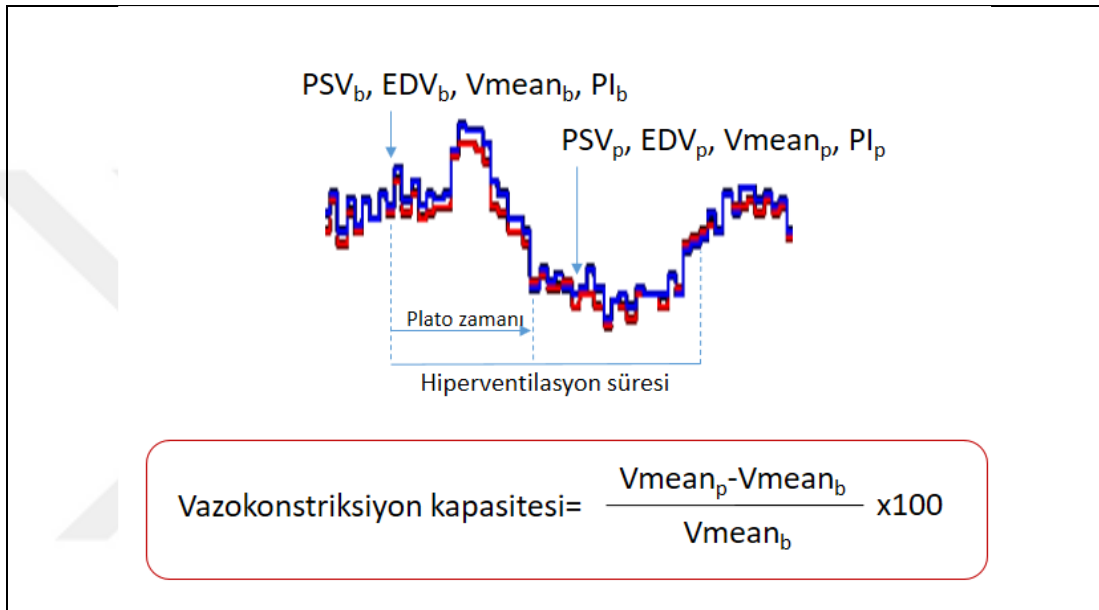
Resim 2.3. PCA insonasyonu ile elde olunmuş tipik bir kayıt örneği

İki BHT sonrası iki HPV yapılmıştır. Ok ile işaretlenmiş olan spektrumlar deneğe ait olup üst sırada verilmiştir. Okla işaretlenmemiş olan spektrogram örnekleri ise “azalmış” apne yanıtı ve “ekzajere” HPV yanıtı örneğidir. Bu ilki spektrogram ile apnede bariz pulsatilite azalımı ve hiperventilasyonda ise dramatik pulsatilite artışı örneklenmiştir.



Resim 2.4. BHT ölçülen parametreler

İki BHT tamamlandıktan hemen sonra akım hızı bazal seviyesine dönünce bireyler hızlı ve derin solunum ile 25 saniye hiperventilasyon yapmışlardır. Bu dönemde akım hızı hızla azalır ve pulsatilite artar. Akım hızının en düşük seviyeye inme zamanı “Plato zamanı” olarak adlandırılmıştır. Vazokonstriksiyon kapasitesi ise $(V_{\text{mean-bazal}} - V_{\text{mean-HPV-plato}}) / V_{\text{mean-bazal}} \times 100$ formülü ile hesaplanmıştır.



Resim 2.5. Hiperventilasyon reaksiyonu ve ölçülen parametreler

2.1.6. VMR ölçüm prosedürü

Önce her iki PCA'nın TCD monitörizasyonu yapılmış ve takiben iki kez BHT ve ardından iki kez HPV yapılmıştır. Her test öncesi bazal akım hızı seviyesine inme ve stabilizasyon beklenmiştir. Daha sonra aynı işlem MCA için tekrarlanmıştır. Bu kayıtlamalar tamamlandıktan sonra MCA monitörizasyonu devam ederken Valsalvalı “Bubble test” yapılmıştır. Ardından MCA için Bubble test sonrası BHT ve HPV iki kez olarak tekrar edilmiş ve takiben PCA'ya geçilerek yine iki kez BHT ve HPV yapılarak prosedür tamamlanmıştır. Testten sonra baş ağrısı gelişip gelişmediği hastaya daha sonra telefon edilerek belirlenmiştir.

2.2. İstatistik

Tüm nümerik değerler “ortalama + standart sapma” olarak verilmiştir. Bazal ve Bubble test sonrası “bireysel değer” iki tekrardaki sağ ve sol taraf (yani 4 değer) için ölçülen değerlerin ortalamasıdır. Bu değerlerin karşılaştırılmasında Student t, Mann-Whitney U, tek yönlü veya çift yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Aynı bireyin Bubble test öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması için bağımlı örneklerde t-testi” veya Wilcoxon T kullanılmıştır. Kategorik değerler için ki-kare veya exact teste başvurulmuştur. İşlemler SPSS versiyon 22 ile yapılmış ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık için kesim değeri olarak kabul edilmiştir.



3. SONUÇLAR

3.1. Tanımlayıcı özellikler

Çalışmaya 56 birey dahil edilmiştir. Ortalama yaşı 36 ± 12 (değer aralığı: 18-69) olan popülasyon 34 (%61) kadın içermekte olup sağ el dominansı 51 (%91) ve sağ göz dominansı 44 (%79) olguda tespit edilmiştir. Ortalama boy 168 ± 8 cm, vücut ağırlığı 73 ± 16 kg, VKI $25,8 \pm 4,5$ ve hematokrit 41 ± 5 'dir.

Migren öyküsü olan kişi sayısı 38'dir. Yarısında (n=19) migren auralı tiptir. Migren olan olguların boy (166 ± 8 vs. 171 ± 9 , $p=0,105$), kilo (72 ± 15 vs. 76 ± 17 , $p=0,328$), VKİ ($25,7 \pm 4,6$ vs. $26,1 \pm 4,4$, $p=0,810$) ve hematokrit (40 ± 4 vs. 41 ± 6 , $p=0,522$) ortalamaları migreni olmayanlardan farklı değildir. Migren grubunda kadın oranı anlamlı olarak yüksektir (% Kadın: 74 vs. 33, $p=0,004$). El (%sağ: 92 vs. 89, $p=0,693$) ve göz (%sağ: 84 vs. 69, $p=0,135$) tercihi migreni olan ve olmayanlarda farksızdır.

Auralı ve aurasız migren olgularında boy (167 ± 9 vs. 165 ± 8 , $p=0,452$), kilo (74 ± 17 vs. 69 ± 8 , $p=0,367$), VKİ ($26,2 \pm 5$ vs. $25,3 \pm 4,2$, $p=0,550$) ve hematokrit (39 ± 4 vs. 42 ± 4 , $p=0,185$) farkı saptanmamıştır. Kadın oranı açısından auralı ve aurasız migren arasında fark yoktur. (%kadın: 84 vs. 63, $p=0,141$). El (%sağ: 95 vs 90, $p=0,547$) ve göz (%sağ: her ikisi de 85, $p=1,0$) dominansı migreni olan olgularda aura öyküsü olup olmamasına göre değişmemiştir.

Migren 3 (5,4%) olguda daima sol, 1 olguda (1,8%) daima sağ, 8 (14,3%) olguda ağırlıklı olarak sol, 9 (16,1%) olguda ağırlıklı olarak sağ yerleşimli iken 17 (30,4%) olguda bilateral yan taraf tercihi göstermeyen özelliktedir. Auralı migren olgularında bilateral veya taraf değiştiren ağrı oranı daha fazla (%58'e %32) olmakla beraber istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemiştir. Auralı migrende ağrı lateralizasyonu %0 sol, %5 sağ, %21 ağırlıklı sol, %16 ağırlıklı sağ ve %58 bilateral iken aurasız migrende %16 sol %0 sağ, %21 ağırlıklı sol, %32 ağırlıklı sağ ve %32 bilateraldir ($p=0,167$).

Migren nedenli disabilite çoğu hastada önemli derecededir. MIDAS skoru 1, 2, 3 ve 4 olan olgu sayıları sırasıyla 7, 7, 7 ve 17 (%45)'dir. Auralı ve aurasız migren'de MIDAS kategorilerinin dağılımı açısından fark

saptanmamıştır: Auralı ve aurasız migrende MIDAS-1 %26 vs. 11; MIDAS-2 %21 vs. %16; MIDAS-3 %11 vs. %26 ve MIDAS-4 %42 vs. %47'dir ($p=0,428$). Tüm popülasyonda migren ortalama MIDAS puanı 32 ± 35 , MTAQ puanı $3,8\pm2,3$ ve HIT-6 soru puanı $60,7\pm8,7$ 'dir. Auralı ve aurasız migrende ortalama MIDAS (26 ± 29 vs. 37 ± 41 , $p=0,323$), MTAQ ($3,7\pm2,4$ vs. $3,9\pm2,2$, $p=0,728$) ve HIT-6 skoru ($58,9\pm10$ vs. $62,4\pm7$, $p=0,219$) benzer derecededir. Tüm popülasyonda migren ortalama tanı yaşı 25 ± 10 ve süresi 10 ± 7 yıldır. Tanı yaşı (25 ± 13 vs. 25 ± 8 , $p=0,870$) ve migren süresi ($9,3\pm8$ vs. $10,3\pm6,2$, $p=0,654$) auralı ve aurasız olgularda fark göstermemiştir.

Toplam 26 olguda yüksek debili RLS olan PFO mevcuttur. PFO olan olguların boy (167 ± 10 vs. 168 ± 8 , $p=0,753$), kilo (73 ± 14 vs. 72 ± 17 , $p=0,728$), VKİ ($26,3\pm4$ vs. $25,4\pm4,8$, $p=0,451$) ve hematokrit (40 ± 3 vs. 42 ± 6 , $p=0,201$) ortalamaları migreni olmayanlardan farklı değildir. Cinsiyet dağılımı (% Kadın: 65 vs. 57, $p=0,505$), el (% sağ: 89 vs. 93, $p=0,524$) ve göz (%sağ: 77 vs. 80, $p=0,780$) tercihi PFO olan ve olmayanlarda farksızdır. PFO olan olguların ortalama yaşı 43 ± 13 olup PFO saptanmayan olgulardan (31 ± 9) yüksektir ($p=0,001$).

Bireyler 6 gruba ayrılmıştır: Grup-1 (normal kontrol) Aura, miren ve PFO'su olmayan 10 kişi; Grup-2 (PFO kontrol) Aura ve migren olmayan ama PFO bulunan 8 kişi; Grup-3 (migren grubu) aura ve PFO olmayan migrenli 10 kişi; Grup-4 (PFO'lu aurasız migren grubu) Aura olmayan ancak PFO'su olan migrenli 9 kişi; Grup-5 (Auralı migren grubu) PFO olmayan auralı migreni olan 10 kişi ve Grup-6 (Auralı ve PFO'lu migren) PFO'su olan Auralı migreni de olan 10 kişi. Bu gruplara göre temel tanımlayıcı özellikler tablo-1'de özetlenmiştir. Grup 2 ve 4'ün ortalama yaşları diğer gruplardan yüksek ($F=5,831$) iken gruplar arasında VKİ ($p=0,675$), hematokrit ($p=0,401$), el tercihi ($p=0,553$) ve göz dominansı ($p=0,696$) açısından fark saptanmamıştır. Grup-1'de erkek (%90) ve grup-5'de kadın (%100) dominansı vardır ($p=0,004$). Migrenli gruplarda (Grup 3-6) atak tarafı ($p=0,301$), tanı yaşı ($p=0,360$), ağrı süresi ($p=0,858$), MIDAS kategorisi ($p=0,472$) ve puanı ($p=0,783$), ile MTAQ ($p=0,268$) açısından fark saptanmamıştır. HIT-6 puanı ise grup-6'da diğerlerine göre daha düşüktür ($F=2,99$, $p=0,045$). 30 hastada çeşitli amaçlarla

çekilmiş MRG mevcut olup lezyon açısından tarafımızdan değerlendirilmiştir. Bunların %50'sinde iskemik gliotik lezyon vardır. MRG olması ($p=0,082$) ve lezyon bulunması ($p=0,079$) açısından gruplar boyutunda fark saptanmamıştır.

Tablo-3.1. Grupların tanımlayıcı özellikleri

Grup	1	2	3	4	5	6
Migren	0	0	1	1	1	1
Aura	0	0	0	0	1	1
PFO	0	1	0	1	0	1
N	10	8	10	9	10	9
Yaş	29±7	52±16*	31±6	41±8*	32±12	36±10
Erkek/kadın	9/1	3/5	4/6	3/6	0/10	3/6
VKİ	25±5	27±3	26±5	25±3	25±5	28±5
Hematokrit	43±8	40±3	44±4	39±3	39±4	39±4
El tercihi (sağ/sol)	9/1	7/1	10/0	7/2	9/1	9/0
Göz tercihi (sağ/sol)	7/3	5/3	9/1	7/2	8/2	8/1
Atak taraf (sağ/sol/yok)	-	-	3/3/4	3/4/2	1/1/8	3/2/4
Migren tanı yaşı	-	-	21±8	30±4	24±11	26±15
Migren süresi	-	-	10±6	11±6	8±9	10±8
MIDAS puan	-	-	38±44	36±39	28±28	23±32
MIDAS 1/2/3/4	-	-	1/2/1/6	1/1/4/3	3/1/1/5	2/3/1/3
MTAQ	-	-	3,6±1,8	4,3±2,7	4,6±2,5	2,7±2,0
HIT-6	-	-	60±6	65±7	63±9	55±10*
MRG (+)	6 (%60)	1 (%13)	4 (%50)	6 (%67)	4 (%40)	5 (%56)
MRG iskemik lezyon (+)	0 (%0)	1 (%100)	2 (%50)	5 (%83)	2 (%50)	3 (%60)

*: $p<0,05$

3.2. Vazomotor reaktivite

3.2.1.BHI

Migren'li olguların migreni olmayanlarla karşılaştırılmasında PCA için BHT parametrelerinin belirgin farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Tablo-2). MCA için bazal akım parametrelerinde farklılık yoktur. Ancak migrenli bireylerde MCA BHI anlamlı olarak artmıştır (1,24'e 0,93; $p=0,019$). Apne sonunda olan akım değeri ($p=0,029$) ve yüzde artış ($p=0,050$) da migren olgularında anlamlı olarak fazladır. BHI farkı sadece ipsilateral hemisferde anlamlılık seviyesine varmaktadır ($p=0,002$) (Tablo-3.2).

Tablo 3.2. Bazal VMR I

	Migren		Aura		PFO	
	(+) n=38	(-) n=18	(+) n=19	(-) n=37	(+) n=26	(-) n=30
PCA						
BHI						
Bazal Vmean	46±8	44±10	47±7	44±10	44±8	46±9
Bazal PI	0,71±0,12	0,73±0,11	0,74±0,12	0,70±0,11	0,69±0,13	0,74±0,10
Dip Vmean	38±15	38±14	41±13	37±15	36±14	40±15
Dip PI	0,72±0,31	0,75±0,26	0,79±0,29	0,70±0,29	0,70±0,28	0,76±0,30
Δ (%) Dip Vmean	-9,2±10,2	-4,8±7,4	-7,9±10,4	-7,6±9,2	-7,4±9,5	-7,9±9,7
Δ Dip PI	0,063±0,077	0,006±0,072	0,074±0,075	0,029±0,078	0,045±0,051	0,042±0,101
t dip	8,0±3,9	9,4±3,3	7,9±3,4	8,8±3,9	8,6±3,3	8,4±4,1
Apne Vmean	61±13	56±12	62±11	58±14	57±12	62±14
Apne Δ (%) Vmean	34±14	30±10	34±14	32±12	30±12	34±13
BHI	1,13±0,44	1,00±0,33	1,16±0,44	1,05±0,40	1,03±0,40	1,15±0,42
Ipsi. Δ (%) Dip Vm.	-10,1±7,9	-8,2±9,4	-10,3±7,0	-9,0±9,1	-11,0±9,0	-8,0±7,7
Kontr. Δ (%) Dip Vm.	-9,3±11,0	-5,7±6,9	-8,4±12,0	-7,9±8,7	-9,2±8,6	-7,0±11,0
Ipsilateral BHI	1,11±0,45	1,02±0,43	1,09±0,41	1,07±0,46	1,02±0,46	1,13±0,42
Kontrilateral BHI	1,17±0,50	0,98±0,32	1,24±0,52	1,04±0,41	1,04±0,42	1,17±0,42
HPV						
HPV Δ (%) Vmean	28±9	25±8	27±7	27±10	27±11	27±7
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	29±8	26±9	27±8	29±9	28±9	28±8
Kontr HPV Δ (%) Vm.	29±9	23±10	27±8	27±10	28±11	26±8
t plato	15,7±3,6	16,0±3,7	15,0±2,6	16,2±4,0	15,8±4,0	15,9±3,4
HPV Δ PI	0,35±0,23	0,27±0,22	0,33±0,19	0,32±0,24	0,27±0,21	0,37±0,23
Ipsi HPV Δ PI	0,36±0,25	0,29±0,31	0,33±0,17	0,33±0,31	0,26±0,21	0,40±0,30
Kontr HPV Δ PI	0,33±0,24	0,25±0,18	0,33±0,24	0,29±0,22	0,27±0,24	0,34±0,21
MCA						
BHI						
Bazal Vmean	65±9	62±11	64±10	64±10	63±12	65±8
Bazal PI	0,72±0,11	0,70±0,11	0,73±0,10	0,70±0,12	0,68±0,108	0,75±0,11
Dip Vmean	61±9	57±10	60±8	59±11	57±11	62±9
Dip PI	0,79±0,13	0,78±0,15	0,84±0,12	0,76±0,14	0,73±0,14	0,84±0,12
Δ (%) Dip Vmean	-8,8±9,4	-9,3±8,4	-9,6±8,5	-8,6±9,4	-11,0±9,9	-7,3±8,0
Δ Dip PI	-0,090±0,098	-0,072±0,092	-0,109±0,102	-0,071±0,091	-0,059±0,076	-0,104±0,106
t dip	10,4±3,0	10,7±2,6	10,3±3,5	10,6±2,6	10,7±2,9	10,4±2,9
Apne Vmean	88±16	79±14	86±14	85±17	80±16	89±15

Tablo 3.2. (Devam) Bazal VMR I

	Migren (+) n=38	Aura (-) n=18	PFO (+) n=19		Migren (+) n=38	Aura (-) n=18
PCA				PCA		
BHI				BHI		
Apne Δ (%) Vmean	35±14	28±11	34±12	32±14	29±14	36±11
BHI	1,24±0,57	0,93±0,38	1,23±0,49	1,10±0,55	1,03±0,61	1,24±0,44
Ipsi. Δ (%) Dip Vmean	-8,7±10,3	-11,2±8,4	-10,7±9,1	-9,0±10,1	-10,9±10,2	-8,4±9,3
Kontr. Δ (%) Dip Vmean	-8,6±9,8	-11,2±8,4	-8,8±9,1	-7,8±10,1	-11,1±10,7	-5,6±8,0
Ipsilateral BHI	1,23±0,60	0,83±0,30	1,21±0,53	1,04±0,56	1,00±0,63	1,19±0,47
Kontrilateral BHI	1,26±0,57	1,03±0,50	1,24±0,49	1,15±0,58	1,07±0,64	1,28±0,45
HPV						
HPV Δ (%) Vmean	27±8	26±8	26±8	28±8	28±9	26±8
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	28±9	26±11	26±8	28±10	29±9	26±10
Kontr HPV Δ (%) Vm.	27±9	26±7	25±9	28±8	27±9	26±7
t plato	16,0±2,9	16,5±3,3	15,0±3,3	16,7±2,7	16,2±2,8	16,1±3,2
HPV Δ PI	0,33±0,21	0,23±0,17	0,29±0,17	0,30±0,23	0,26±0,19	0,32±0,22
Ipsi HPV Δ PI	0,33±0,22	0,22±0,21	0,29±0,17	0,29±0,25	0,29±0,23	0,29±0,22
Kontr HPV Δ PI	0,32±0,21	0,24±0,16	0,29±0,17	0,29±0,21	0,26±0,18	0,32±0,21

Auralı migreni olan 19 olgunun diğer hastalara göre PCA ve MCA BHT parametrelerinde fark saptanmamıştır. Sadece faz-II'de PI auralı migreni olanlarda yükselme eğilimi göstermiştir (PCA için $p=0,057$ MCA için $p=0,053$) (Tablo 3.2).

PFO bulunan 26 olgunun PFO'su olmayan 30 kişi ile karşılaştırılmasında PCA BHT parametrelerinde farklılık saptanmamıştır. Ancak apne esnasında yüzde akım hızı artışının sayısal olarak düşük olduğu dikkati çekmiştir (%30'a %34). Bazal MCA pulsatilite indeksi PFO olanlarda hafif ama anlamlı derecede daha düşüktür ($0,73 \pm 0,14$ 'e $0,84 \pm 0,12$; $p=0,014$). Faz-II'de PFO olanlarda PI artışı ($p=0,079$) ve akım hızı azalma eğilimi ($p=0,143$) göstermiştir. Apne fazında akım hız artışı PFO olanlarda %7 daha azdır ($p=0,037$). PFO saptanan olgularda BHI daha düşük olmaya meyilli iken bu istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır ($p=158$). İpsilateral ve kontrateral için BHT parametrelerinde PFO varlığına göre değişiklik yoktur. (Tablo 3.3)

Bazal VMR için 6 grup üzerinden yapılan değerlendirmelerin sonucu Tablo-3' de verilmiştir (son kolon ANOVA F değerlerini içermektedir). PCA nefes tutma ve HPV testi için PFO'su olmayan migrenli gruplarda daha yüksek BHI dikkati çekmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel seviyede anlamlı olabilecek fark saptanmamıştır. MCA BHT analiz edildiğinde apne'de akım hızı artışının sadece PFO olan grup-2'de diğer gruplardan daha düşük ve sadece aurasız migren olan Grup-3'de diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($F=2,562$, $p=0,039$, Post hoc Dunnett test). Benzer bulgu bekleneceği üzere apne ile oluşan yüzde artış için de tespit edilmiştir ($F=3,532$, $p=0,008$). BHI gruplar arasında PFO (+) olanlarda daha düşük olma eğilimindedir ($F=2,202$, $p=0,069$). BHI PFO olan Grup 2'de 1,03; Migren+PFO olan Grup-4'de 1,07 (Oysa PFO olmayan migrenleri içeren Grup-3'de 1,43) ve Auralı migren+PFO olan Grup-6'da 1,01 (Oysa PFO olmayan Auralı migrenlilerin bulunduğu Grup-5'de 1,43)'dir. İpsilateral tarafta bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktadır ($F=2,622$, $p=0,035$). Buna göre PFO'suz migren (BHI: $1,35 \pm 0,33$ 'e $1,12 \pm 0,95$) ve PFO'suz auralı migrende (BHI: 1,46

$\pm 0,5'e 0,94 \pm 0,43$) PFO olanlara göre anlamlı derecede yüksek BHI saptanmıştır (Tablo 3.3).

PFO varlığının migrendeki VMR'ye etkisi sadece migreni olan hasta grubunda ayrıca incelenmiştir (Tablo-4). Migreni olan 38 hastadan 20'sinde geniş PFO vardı.

BHT esnasında PCA Vmean % artışı PFO (+) ise 29 ± 12 iken PFO (-) olanlarda 38 ± 14 'dür ($p=0.051$). Bazal PCA BHİ PFO (+) migrenlilerde PFO (-) migrenlilere göre daha düşük olmaya eğilimlidir ($1,01 \pm 0,40$ vs. $1,25 \pm 0,46$, $p=0,090$). Bu eğilim ipsilateral PCA için daha belirgindir: Sırası ile ipsilateral vs. kontrateral $0,96 \pm 0,42$ vs. $1,23 \pm 0,44$; $p=0,191$ ve $1,05 \pm 0,46$ vs. $1,27 \pm 0,53$; $p=0,058$. (Tablo 3.4). PCA için apne esnasında faz 2 parametreleri açısından fark tespit edilmemiştir.

BHT esnasında MCA Vmean % artışı PFO (+) ise 28 ± 14 iken PFO (-) olanlarda 41 ± 10 bulundu ($P=0.002$). MCA BHİ PFO (+) migrenlilerde PFO (-) migrenlilere göre anlamlı ve belirgin olarak daha düşüktür: ($1,04 \pm 0,67$ vs. $1,43 \pm 0,39$, $p=0,032$). Bu düşüklük kontrateral hemiferde daha fazla olmaya eğilimlidir. İpsilateral hemisferde fark (MCA BHI: PFO (+) ise $1,03 \pm 0,72$ ve PFO (-) ise $1,41 \pm 0,42$; $p=0,056$) bir trend işaret etmekle birlikte kontrateralde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine çıkabilmiştir (MCA BHI: PFO (+) ise $1,04 \pm 0,64$ ve. PFO (-) ise $1,45 \pm 0,28$; $p=0,023$). MCA BHT faz-2'de migrenli olgularda PFO yok ise pulsatilite artışı daha fazla ($p=0.068$) olmaya eğilimidir. Akım hızı azalması 1 saniye daha hızlı olarak platoya varmıştır ($p=0,298$).

3.2.2. Hiperventilasyon

Migrenli olgularda HPV ile PCA ve MCA akım hızında nümerik olarak daha fazla azalma ve pulsatilite indeksinde daha fazla artış olmaktadır. Bu trendlerden sadece PCA için kontrateral hemisferdeki hiperventilasyon ile akım hızı azalışı anlamlılığa ulaşmış ($p=0,048$) iken MCA için pulsatilite artışı ipsilateral hemisferde daha belirgin olarak migrenlilerde daha fazla ($p=0,05$) ve daha hızlı (yaklaşık 2 saniye erken, $p=0,053$) eğilimindedir (Tablo 3.2).

Aralı migren olgularında PCA ve MCA HPV parametrelerinde fark saptanmamıştır (Tablo 3.2).

PFO saptanan bireylerde ipsilateral PCA'da hiperventilasyon ile platoya ulaşma zamanı hafif derecede kısa bulunmuştur ($p=0,038$), diğer PCA HPV parametreleri ve MCA açısından PFO olup olmamasına göre fark yoktur. (Tablo 3.2).

Bazal vazokonstriktif (HPV) VMR için 6 grup üzerinden yapılan değerlendirmelerin sonucu da Tablo-3' (sol kolon ANOVA F değerlerini içermektedir) de verilmiştir. Platoya ulaşma zamanı ve azalma derecesi açısından gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Sadece migrenli hasta grubunda analiz tekrarlandığında migrenli olgularda PCA ve MCA HPV parametreleri PFO statusuna göre değişmediği bulunmuştur (Tablo-4).

3.2.3. Diğer parametrelerin VMR-PFO ile ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 30 (%54)'unda beyin MRG mevcut olup bunlardan 15'inde iskemik lezyon saptanmıştır. İskemik lezyon olan olgular, olmayanlar ile karşılaştırıldığında MCA BHİ ($1,34 \pm 0,73$ vs. $1,14 \pm 0,35$; $p=0,328$), PCA BHİ ($1,06 \pm 0,43$ vs. $1,13 \pm 0,42$; $p=0,634$), BHT faz-2 dip yanıtının MCA ($\%8,7 \pm 11,1$ vs. $\%9,6 \pm 8,9$; $p=0,815$) ve PCA ($\%10,0 \pm 11,2$ vs. $\%8,1 \pm 10,2$; $p=0,679$) için amplitüdü ve hiperventilasyon platoya düşme yüzdesi (MCA: $\%27 \pm 9$ vs. $\%27 \pm 10$; $p=0,938$ ve PCA: $\%30 \pm 8$ vs. $\%36 \pm 8$, $p=0,523$) farksızdır. PFO olan olgularda lezyon oranı daha fazla olmakla birlikte bu tamamen hasta seçimi ile ilgili görünmektedir. 30 MRG olan olgudan PFO saptanan 12'sinin %75'inde iskemik lezyon varken PFO olmayan 18 olgudan sadece %33'ünde lezyon vardır ($p=0,030$, Exact test). MRG yapılmış olan migrenli olgular ele alındığında ise PFO olan 11'inin %73'ünde ve PFO olmayan 12'sinin %50'sinde lezyon bulunmuştur ($P=0,24$, Exact test).

PCA BHI migren süresi ($r=-0,199$; $p=0,232$), MIDAS skoru ($r=0,103$; $p=0,538$), MTAQ puanı ($r=0,061$; $p=0,715$) ve HIT-6 skoru ($r=0,158$, $p=0,351$) ile korelasyon göstermemektedir. HPV yanıtı ile migren süresi ($r=-0,017$, $p=0,918$), MIDAS skoru ($r=-0,042$, $p=0,803$), MTAQ puanı ($r=-0,129$, $p=0,440$) ve HIT-6 skoru ($r=0,084$, $p=0,622$) arasında da korelasyon saptanmamıştır.

Benzer şekilde MCA BHI migren süresi ($r=-0,019$, $p=0,911$), MIDAS skoru ($r=-0,009$, $p=0,959$), MTAQ puanı ($r=-0,004$, $p=0,980$) ve HIT-6 skoru ($r=-0,919$, $p=0,911$) ile korelasyon göstermemektedir. HPV yanıtı ile migren süresi ($r=-0,243$, $p=0,142$), MIDAS skoru ($r=0,171$, $p=0,304$), MTAQ puanı ($r=0,085$, $p=0,613$) ve HIT-6 skoru ($r=0,436$, $p=0,007$) arasında da korelasyon ($p<0,001$) saptanmamıştır.



Tablo 3.3. Bazal VMR II

Grup	1	2	3	4	5	6	
Migren	0	0	1	1	1	1	
Aura	0	0	0	0	1	1	
PFO	0	1	0	1	0	1	
N	10	8	10	9	10	9	F
PCA							
BHI							
Bazal Vmean	42±10	45±11	48±10	40±7	47±8	47±7	1,02
Bazal PI	0,76±0,10	0,69±0,11	0,69±0,08	0,64±0,14	0,76±0,12	0,73±0,13	1,42
Dip Vmean	41±11	35±18	36±22	36±9	43±9	38±16	0,40
Dip PI	0,84±0,23	0,64±0,26	0,55±0,38	0,74±0,20	0,87±0,17	0,71±0,37	1,45
Δ (%) Dip Vmean	6,0±7,2	3,5±0,8	8,9±11,0	12,1±9,8	9,0±11,5	6,8±9,7	0,77
Δ Dip PI	0,001±0,092	-0,013±0,05	-0,05±0,11	-0,06±0,29	-0,08±0,09	-0,07±0,06	1,41
t dip	9,1±4,2	9,8±1,7	7,7±4,7	8,6±4,1	8,3±3,6	7,6±3,5	0,44
Apne Vmean	55±11	58±14	66±15	53±13	64±12	60±10	1,76
Apne Δ (%) Vmean	28,4±7,2	32,0±12,9	37,0±12,1	28,9±15,2	38,0±16,0	29,2±8,7	1,15
BHI	0,95±0,24	1,07±0,43	1,23±0,40	0,96±0,50	1,27±0,53	1,05±0,28	1,04
Ipsi. Δ (%) Dip Vm.	6,6±8,4	10,3±10,8	7,2±7,4	12,0±10,1	10,2±7,8	10,5±6,6	0,45
Kontr.Δ (%) Dip Vm.	5,5±7,2	6,1±7,2	8,0±9,0	12,2±11,1	7,9±16,0	8,9±6,3	0,45
Ipsilateral BHI	0,92±0,28	1,15±0,56	1,24±0,42	0,99±0,56	1,23±0,48	0,93±0,25	1,11
Kontralateral BHI	0,98±0,29	0,98±0,37	1,23±0,42	0,94±0,51	1,31±0,63	1,17±0,38	1,11
HPV							
HPV Δ (%) Vmean	24±8	25±9	29±6	29±15	27±6	26±8	0,44
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	27±10	26±9	29±6	32±10	27±10	26±7	0,79
Kontr HPV Δ (%) Vm.	22±9	24±11	28±9	32±10	27±6	27±7	1,31
t plato	15,2±3,9	16,9±3,5	17,5±3,0	15,2±5,6	14,9±2,8	15,1±2,4	0,78
HPV Δ PI ↑	0,38±0,22	0,13±0,11	0,40±0,28	0,33±0,25	0,33±0,20	0,33±0,19	1,61
Ipsi HPV Δ PI ↑	0,41±0,38	0,14±0,08	0,43±0,34	0,33±0,28	0,38±0,18	0,29±0,15	1,43
Kontr HPV Δ PI ↑	0,36±0,12	0,13±0,15	0,38±0,25	0,38±0,25	0,28±0,25	0,28±0,25	1,63
MCA							
BHI							
Bazal Vmean	66±7	58±15	67±7	64±10	63±10	66±10	0,89
Bazal PI	0,72±0,11	0,69±0,11	0,76±0,13	0,65±0,1	0,77±0,09	0,69±0,09	1,63
Dip Vmean	60±8	52±12	66±10	58±11	59±8	61±8	2,01
Dip PI	0,8±0,11	0,75±0,19	0,81±0,12	0,69±0,12	0,90±0,12	0,76±0,07	2,84

Tablo 3.3. (Devam) Bazal VMR II

Grup	1	2	3	4	5	6	
Migren	0	0	1	1	1	1	
Aura	0	0	0	0	1	1	
PFO	0	1	0	1	0	1	
N	10	8	10	9	10	9	F
PCA							
BHI							
Δ (%) Dip Vmean	8,6±7,9	10,2±9,5	5,1±7,1	11,5±13,2	8,1±9,2	11,4±7,6	0,63
Δ Dip PI	-0,08±0,09	-0,06±0,09	-0,1±0,1	-0,04±0,07	-0,13±0,12	-0,79±0,065	1,07
t dip	11,4±2,7	9,9±2,4	10,1±2,8	11,1±2,5	9,9±3,3	10,9±3,8	0,49
Apne Vmean	82±10	74±17	98±18	82±16	88±14	83±14	2,56
Apne Δ (%) Vmean	25,6±6,5	30,9±15,5	43±10	28±17	40±10	27±11	3,53
BHI	0,85±0,22	1,03±0,52	1,43±0,32	1,07±0,86	1,43±0,47	1,01±0,45	2,202
Ipsi. Δ (%) Dip Vmean	10,8±8,8	11,7±8,4	4,1±8,0	9,6±14,3	10,1±10,4	11,3±7,8	0,72
Kontr. Δ (%) Dip Vm.	6,4±8,3	8,6±11,4	3,8±6,6	13,4±12,8	6,5±9,4	11,5±8,5	1,17
Ipsilateral BHI	0,77±0,21	0,92±0,37	1,35±0,33	1,12±0,95	1,46±0,50	0,94±0,43	2,622
Kontrilateral BHI	0,94±0,29	1,14±0,68	1,50±0,37	1,02±0,79	1,40±0,46	1,07±0,49	1,757
HPV							
HPV Δ (%) Vm.	26±10	27±5	26±6	32±10	27±8	24±9	1,07
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	26±14	28±6	24±6	35±9	28±9	25±8	1,57
Kontr HPV Δ (%) Vm.	26±8	26±5	27±6	32±9	26±7	23±11	1,38
t plato	15,8±3,4	17,3±3,1	17,6±1,2	16,3±2,5	15,1±3,9	14,9±2,5	1,17
HPV Δ PI ↑	0,28±0,19	0,15±0,12	0,39±0,25	0,35±0,27	0,30±0,21	0,28±0,10	1,37
Ipsi HPV Δ PI ↑	0,25±0,24	0,17±0,15	0,32±0,21	0,43±0,33	0,31±0,21	0,27±0,12	1,51
Kontr HPV Δ PI ↑	0,32±0,16	0,14±0,14	0,36±0,15	0,35±0,22	0,30±0,22	0,29±0,11	1,11

Tablo 3.4. Migrenli grupta bazal VMR

	PFO (+)	PFO (-)	
	n=18	n=20	P
PCA			
BHI			
Bazal Vmean	43±7	47±9	0,140
Bazal PI	0,69±0,14	0,72±0,11	0,363
Dip Vmean	37±13	39±17	0,573
Dip PI	0,73±0,29	0,71±0,33	0,897
Δ (%) Dip Vmean	-9,5±9,8	-8,9±10,9	0,891
Δ Dip PI	0,061±0,047	0,066±0,099	0,875
t dip	8,1±3,8	8,0±4,1	0,932
Apne Vmean	56±12	65±13	0,043
Apne Δ (%) Vmean	29±12	38±14	0,051
BHI	1,01±0,40	1,25±0,46	0,090
Ipsi. Δ (%) Dip Vm.	-11,3±8,4	-8,9±7,5	0,432
Kontr. Δ (%) Dip Vm.	-10,7±9,0	-7,9±13,0	0,512
Ipsilateral BHI	0,96±0,42	1,23±0,52	0,058
Kontralateral BHI	1,05±0,46	1,27±0,52	0,194
HPV			
HPV Δ (%) Vmean	28±11	28±7	0,938
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	29±10	28±7	0,725
Kontr HPV Δ (%) Vm.	29±10	28±7	0,597
t plato	15,2±4,2	16,2±3,1	0,417
HPV Δ PI	0,33±0,21	0,37±0,24	0,646
Ipsi HPV Δ PI	0,26±0,21	0,40±0,30	0,251
Kontr HPV Δ PI	0,27±0,24	0,34±0,21	0,980
MCA			
BHI			
Bazal Vmean	65±10	65±9	0,926
Bazal PI	0,67±0,09	0,76±0,11	0,012
Dip Vmean	59±10	63±9	0,319
Dip PI	0,73±0,11	0,85±0,13	0,002
Δ (%) Dip Vmean	-11,4±10,4	-6,7±8,1	0,142
Δ Dip PI	-0,058±0,07	-0,115±0,111	0,068
t dip	11,0±3,1	10,0±2,9	0,298
Apne Vmean	83±15	93±16	0,050
Apne Δ (%) Vmean	28±14	41±10	0,002
BHI	1,04±0,67	1,43±0,39	0,032
Ipsi. Δ (%) Dip Vmean	-10,5±11,2	-7,1±9,6	0,356
Kontr. Δ (%) Dip Vmean	-12,4±10,5	-5,1±8,0	0,032
Ipsilateral BHI	1,03±0,72	1,41±0,42	0,056
Kontralateral BHI	1,04±0,64	1,44±0,41	0,028
HPV			
HPV Δ (%) Vmean	28±10	26±78	0,580
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	29±10	26±8	0,266
Kontr HPV Δ (%) Vm.	28±11	26±6	0,702
t plato	15,6±2,5	16,3±3,1	0,520
HPV Δ PI	0,31±0,20	0,34±0,23	0,672
Ipsi HPV Δ PI	0,34±0,25	0,32±0,20	0,743
Kontr HPV Δ PI	0,32±0,17	0,33±0,23	0,880

3.3. Aerojenik mikroembolilerinin vazomotor reaktiviteye etkisi

Bu çalışmada geniş sağdan sola şantı olan PFO olgularında serebral dolaşıma geçiş yapan çok sayıdaki hava içeren (aerojenik) mikroembolik kabarcığın VMR parametrelerine olan etkisinin belirlenebilmesi amacıyla işlemten hemen sonra MCA ve takiben PCA monitörizasyonu ile BHT ve HPV testleri tekrar edilmiştir. İşlem sonrası VMR parametrelerinin 6 subgruptaki sonuçları Tablo-5 ve Figür-8'de dökümente edilmiştir.

3.3.1.BHI

Bubble testi için ajite SF injeksiyonu sonrası PCA'da injeksiyon öncesine göre BHI anlamlı olarak azalma göstermiştir. Tüm hastalar için BHI $1,092 \pm 0,413$ 'den $0,851 \pm 0,421$ 'e gerilemiştir (Bağımlı değişkenlerde iki-yönlü t testi, $p < 0,001$). Bu kontrlateral hemisferde daha belirgin olmakla birlikte bilateraldir. Kontrlateral hemisferde $1,106 \pm 0,454$ 'den $0,834 \pm 0,407$ 'e ($p < 0,001$) ve ipsilateral hemisferde $1,067 \pm 0,439$ 'dan $0,875 \pm 0,480$ 'e ($p = 0,010$) düşüş görülmüştür. İnjesiyon öncesi ve sonrası testler için ayrı ayrı alınan PCA bazal değerleri farklı değildir (Pre: $44,9 \pm 8,8$ cm/s ve post: $46,8 \pm 9,2$; $p = 0,109$). İnjesiyon öncesinde apne esnasında $\%32,3 \pm 12,5$ artış ile $59,3 \pm 12,9$ cm/s değerine ulaşılırken injeksiyon sonrasında $\%25,6 \pm 12,6$ artışla ($p = 0,001$, daha az) $58,2 \pm 12,3$ cm/s'de kalınmıştır.

İnjesiyon öncesi ve sonrası PCA BHI azalma derecesi PFO olan olgularda olmayanlara göre nümerik olarak daha fazla olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. PFO'lularda BHI azalması migrenlilerde $0,248 \pm 0,428$ iken migreni olmayanlarda $0,234 \pm 0,489$ 'dur ($p = 0,78$). Bu durum ipsilateral ve kontrlateral hemisferler için benzerdir (Tablo 3.6a, Resim 3.8a). Benzer şekilde PCA BHI'nin azalmasının PFO bulunmasına göre değişmediği dikkati çekmiştir (Tablo 3.6a, Resim 3.8a). Ancak, azalma PFO pozitif olgularda sayısal olarak daha yüksektir. MCA BHI değerlerinde ise (hemen ajite salın verildikten sonra elde olunmuştur) injeksiyon öncesi ve sonrası değerlerde belirgin farklılık izlenmemiştir. Bu etkisiz oluş PFO ve/veya migrenli hasta gruplarında diğerlerinden farklı değildir (Tablo 3.6a, Resim 3.8a). PFO, aura ve migrenin permutasyonuna dayanan altı grup bağlamında inceleme

yapıldığında MCA BHI azalmasında fark yok iken PCA BHI azalması aurasız migren olgularında (Grup 3 + grup 4) daha fazla olma eğilimi göstermiştir (Tablo-6b, Figür 8b). Bu iki grup birleştirilerek, aurasız migren olan olgular tüm diğer olgularla karşılaştırılınca ($1,105 \pm 0,462$ vs. $0,811 \pm 0,346$; $p=0,006$) ajite salin sonrası PCA BHI azalmasının belirgin şekilde farklı olduğu, ve bunun ipsilateral ($1,095 \pm 0,495$ vs. $0,844 \pm 0,363$; $p=0,017$) ve kontrateral ($1,090 \pm 0,477$ vs. $0,797 \pm 0,379$; $p=0,018$) hemisferlerde benzer şekilde olduğu belirlenmiştir. Ancak, aurasız migren grubundaki injeksiyon sonrası BHI azalması PCA'da çok belirgin olsa da ($0,30 \pm 0,41$ vs. $0,21 \pm 0,48$) anlamlılığa varmamaktadır. MCA BHI ise aurasız migrende ve diğer olgularda benzer seviyede ($0,08 \pm 0,33$ 'e $0,10 \pm 0,40$) azalmıştır ($p=0,822$).

Dikkate değer bir bulgu olarak MCA BHI ajite salin injeksiyonu öncesi ve sonrası farkı $0,0719 \pm 0,293$ iken PCA için bu değer anlamlı olarak fazladır ($0,25 \pm 0,43$) ($p=0,0118$). Yani, PCA'nın reaktivitesi ajite salin sonrası MCA'ninkine göre daha belirgin seviyede etkilenmiştir.

3.3.2. Faz-II dip

Ajite edilmiş SF injeksiyonu sonrasında PCA apne yanıtında (faz-2) görülen akım hızı azalmasının tüm gruplarda belirginleştiği saptanmıştır (Tablo-7a, Tablo-7b). PCA'da injeksiyon öncesi Faz 2 yüzde olarak akım hızı azalması $8,7 \pm 8,1$ iken injeksiyon sonrası $\%12,2 \pm 6,9$ 'a yükselmiştir ($p=0,009$). MCA apne faz-2 dip yanıtında ise önce ve sonra arasında fark saptanmamıştır ($8,9 \pm 9,0$ 'a $9,3 \pm 9,0$; $p=0,766$). Aurasız migrende PCA faz-2 dip yanıtı $\%10,1 \pm 8,3$ 'den $\%12,7 \pm 8,1$ 'e ($p=0,309$), auralı migrende $\%9,3 \pm 9,0$ 'dan $\%11,1 \pm 6,6$ 'ya ($p=0,440$) ve migreni olmayanlarda $\%9,6 \pm 7,8$ 'den $\%12,4 \pm 6,2$ 'ye ($p=0,135$) yükselmiştir.

PCA'da görülen dip yanıtının ajite salin sonrası belirginleşmesi gruplar arasında homojen olup, sadece migreni olmayanların sol tarafında anlamlılık sınırını aşabilmiştir (Tablo-7b).

3.3.3. Hiperventilasyonda akım hızı azalması

Ajite edilmiş SF injeksiyonunun MCA ve PCA'nın hiperventilasyon yaparken olan akım hızı azalması ve platoya varışının amplitüdü ve zamanına anlamlı bir etkisi oluşmamıştır (Tablo 3.8a ve Tablo 3.8b). Bu yanıt migrenlilerde salin öncesinde olduğu gibi hafif derecede egzajere dir. Ancak, önce ve sonra değerleri migren ve/veya PFO olup olmamasına göre değişiklik göstermemektedir.

Ajite salin injeksiyonu sonrası erken dönemde görülen BHT ve HPV indis değişiklikleri tüm bazal değerler sıfıra normalize edilerek Figür 9 ve Figür 10'da şematize edilmiş ve Tablo 3.10'da özetlenmiştir. Migren olgularında PFO olsun olmasın MCA hiperventilasyon ve nefes tutma parametrelerinde ajite salin injeksiyonu sonrasında istatistiksel seviyede anlamlı değişiklik saptanmamıştır. PCA için ise migren ve/veya PFO'su olan olgularda BHI apne piki seviyesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu BHI azalması ile paralel bir bulgudur. Diğer taraftan migrenli olgularda PCA Faz-II dip zamanının uzadığı görülmüştür.

3.4. Aerojenik mikroembolizm ve migrenöz baş ağrısı

53 olguda "Bubble test" sonrası baş ağrısı ortaya çıkışı ve ağrının karakteristikleri belirlenmiştir. Bir migrenli (Grup-3), iki auralı migrenli (Grup-5) ve bir auralı migren ve PFO'lu (Grup-6) olmak üzere toplam 4 (%7,5) olguda testten sonraki ilk saatlerde migren ağrısı olmuştur. Hastaların hepsinin migrenli olması not edilmiştir (%11'e %0, exact test $p=0,201$).

Ağrı gelişen 4 hastanın bazal PCA BHI'leri diğer olgulardan hafifçe düşük olup ($0,94\pm0,44$ vs. $1,12\pm0,41$; Wilcoxon sign, $p=0,4045$) ajite salin sonrası belirgin azalma olmaması dikkati çekmiştir (Ağrı grubunda post-injeksiyon PCA BHI $0,98\pm0,56$; $p=0,672$ ve ağrı olmayan grupta post-injeksiyon PCA BHI $0,87\pm0,41$; $p<0,0001$).

MCA BHI ise bu hastalarda diğerlerine göre sayısal olarak yüksektir ($1,43\pm0,68$ vs. $1,13\pm0,53$; $p=0,2904$). Ajite salin sonrası diğer olgularda olduğu gibi ağrı çıkanlarda da injeksiyon sonrası MCA BHI azalması izlenmemiştir

(Ağrı grubunda post-injeksiyon MCA BHI $1,29\pm0,72$; $p=0,459$ ve ağrı olmayan grupta post-injeksiyon MCA BHI $1,10\pm0,53$; $p=0,385$).



Tablo 3.5. "Bubble test" sonrası VMR parametreleri

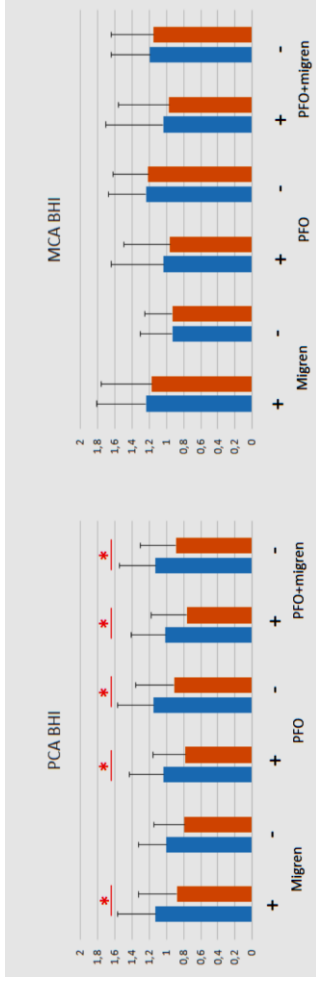
Grup	1	2	3	4	5	6
Migren	0	0	1	1	1	1
Aura	0	0	0	0	1	1
PFO	0	1	0	1	0	1
N	10	8	10	9	10	9
PCA						
BHI						
Bazal Vmean	44±7	44±11	51±11	44±7	51±7	47±12
Bazal PI	0,66±0,09	0,69±0,13	0,65±0,08	0,65±0,06	0,72±0,10	0,66±0,09
Dip Vmean	39±7	38±10	44±8	37±7	45±5	42±10
Dip PI	0,77±0,14	0,75±0,17	0,79±0,07	0,75±0,12	0,85±0,09	0,69±0,08
Δ (%) Dip Vmean	12±7	13±6	11±10	14±4	12,1±5,3	12,3±9,5
Δ Dip PI	0,13±0,12	0,05±0,10	0,124±0,061	0,101±0,103	0,146±0,089	0,050±0,081
t dip	11,0±4,1	9,8±3,9	10,6±2,7	8,9±3,3	10,2±1,9	11,1±2,9
Apne Vmean	53±12	54±14	65±11	52±9	66±8	58±15
Apne Δ (%) Vmean	23±13	25±9	29±11	20±8	31±17	26±16
BHI	0,76±0,43	0,82±0,29	0,94±0,36	0,67±0,29	1,04±0,55	0,86±0,52
Ipsi. Δ (%) Dip Vm.	11±8	12±6	6±5	14±7	12,1±6,8	10,2±11,0
Kontr.Δ (%) DipVm.	12±8	13±6	12±11	13±6	12,2±4,3	14,5±9,4
Ipsilateral BHI	0,77±0,48	0,78±0,29	1,01±0,32	0,68±0,34	1,07±0,65	0,93±0,63
Kontrilateral BHI	0,75±0,43	0,86±0,33	0,93±0,40	0,65±0,31	1,01±0,49	0,79±0,45
HPV						
HPV Δ (%) Vmean	24±8	30±10	25±8	28±5	27±6	29±11
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	24±9	31±9	25±7	29±4	28±6	28±11
Kontr HPV Δ (%) Vm.	23±8	29±11	24±11	30±5	27±7	29±11
t plato	18,1±3,5	17,2±2,9	16,7±5,1	17,4±2,8	15,8±3,9	12,9±7,7
HPV Δ PI ↑	0,26±0,12	0,20±0,04	0,36±0,21	0,33±0,22	0,28±0,15	0,18±0,13
Ipsi HPV Δ PI ↑	0,24±0,13	0,25±0,07	0,28±0,15	0,37±0,25	0,25±0,19	0,15±0,13
Kontr HPV Δ PI ↑	0,28±0,16	0,14±0,13	0,34±0,20	0,39±0,21	0,31±0,14	0,22±0,19
						2,067
						0,834
						1,023
						0,804
						0,483
						1,57
						1,522
						2,067

Tablo 3.5. (Devam) “Bubble test” sonrası VMR parametreleri

MCA							
BHI							
Bazal Vmean	64±8	62±13	69±10	64±9	64±8	66±11	0,76
Bazal PI	0,74±0,09	0,69±0,13	0,72±0,11	0,69±0,09	0,74±0,05	0,69±0,07	0,69
Dip Vmean	58±8	52±8	62±9	57±10	62±10	61±6	1,42
Dip PI	0,86±0,14	0,73±0,18	0,81±0,09	0,72±0,14	0,87±0,15	0,77±0,05	2,27
Δ (%) Dip Vmean	8,9±6,3	13,3±7,8	10,3±11,5	9,6±10,0	4,1±8,8	11,5±7,5	1,12
Δ Dip PI	-0,12±9,14	-0,04±0,105	-0,09±0,12	-0,03±0,055	-0,14±0,14	-0,09±0,06	1,31
t dip	11,3±2,3	9,6±1,9	9,7±3,0	12,4±5,2	9,6±1,8	9,6±3,3	1,373
Apne Vmean	82±12	77±13	95±14	82±18	89±14	82±12	1,88
Apne Δ (%) Vmean	29±12	28±12	37±13	29±14	39±14	25±10	1,87
BHI	0,93±0,26	0,94±0,40	1,31±0,47	1,06±0,77	1,39±0,61	0,89±0,39	1,75
Ipsi. Δ (%) Dip Vmean	7,7±5,3	12,6±8,5	10,4±9,3	9,3±8,3	4,8±9,2	12,4±8,3	1,20
Kontr. Δ (%) Dip Vm.	10,2±8,0	14,1±8,7	10,3±14,4	9,9±12,7	3,5±9,1	10,5±7,5	0,99
Ipsilateral BHI	1,00±0,45	0,94±0,36	1,31±0,59	1,03±0,66	1,25±0,61	0,81±0,33	1,57
Kontralateral BHI	0,93±0,31	0,94±0,52	1,31±0,44	1,09±0,87	1,46±0,69	0,97±0,46	1,41
HPV							
HPV Δ (%) Vm.	30±8	25±8	25±6	33±18	31±5	28±7	2,68
Ipsi HPV Δ (%) Vm.	31±8	25±9	24±5	29±11	31±5	29±10	1,32
Kontr HPV Δ (%) Vm.	28±8	25±7	25±6	34±7	30±6	28±8	2,27
t plato	17,2±2,5	16,9±3,9	18,2±3,6	17,7±8,4	15,6±3,3	15,1±3,3	0,58
HPV Δ PI ↑	0,348±0,178	0,126±0,081	0,310±0,056	0,348±0,229	0,379±0,183	0,347±0,121	3,10
Ipsi HPV Δ PI ↑	0,358±0,164	0,121±0,111	0,297±0,091	0,300±0,291	0,372±0,188	0,324±0,136	2,23
Kontr HPV Δ PI ↑	0,336±0,202	0,133±0,085	0,32±0,068	0,358±0,195	0,386±0,210	0,369±0,125	2,82

Tablo 3.6a. Ajite salinin BHI'ne etkisi I

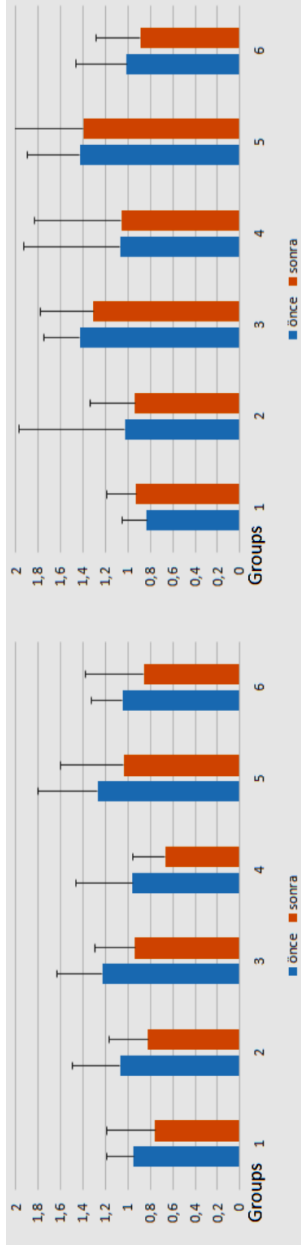
	PFO		Migren		Migren+PFO	
	var	Yok	Var	Yok	var	Yok
Grup	2,4,6	1,3,5	3,4,5,6	1,2,	4,6	1,2,3,5
N	26	30	38	18	18	38
PCA						
PRE-BUBBLE BHI PCA all	1,03±0,40	1,15±0,42	1,13±0,44	1,00±0,33	1,01±0,40	1,13±0,42
POST-BUBBLE BHI PCA all	0,78±0,38	0,91±0,45	0,88±0,45	0,79±0,36	0,76±0,42	0,89±0,42
P	0,007	0,014	0,002	0,056	0,023	0,004
PRE-BUBBLE BHI PCA ipsilateral	1,02±0,46	1,11±0,42	1,09±0,45	1,02±0,43	0,96±0,42	1,12±0,44
POST-BUBBLE BHI PCA ipsilateral	0,80±0,45	0,95±0,51	0,93±0,51	0,77±0,40	0,80±0,51	0,91±0,47
P	0,63	0,086	0,048	0,114	0,233	0,024
PRE-BUBBLE BHI PCA contrilateral	1,03±0,42	1,17±0,47	1,17±0,50	0,98±0,32	1,05±0,46	1,13±0,46
POST-BUBBLE BHI PCA contrilateral	0,76±0,44	0,90±0,44	0,85±0,42	0,80±0,38	0,72±0,38	0,89±0,42
P	0,005	0,010	0,001	0,053	0,008	0,006
PRE-POST BHI farkı ortalaması ALL	0,25±0,43	0,23±0,49	0,25±0,47	0,21±0,44	0,25±0,10	0,24±0,48
	P=0,909		P=0,758		P=0,931	
PRE-POST BHI farkı ortalaması IPSI	0,21±0,59	0,15±0,51	0,14±0,49	0,25±0,63	0,12±0,53	0,20±0,55
	P=0,726		P=0,537		P=0,609	
PRE-POST BHI farkı ortalaması KONTR	0,25±0,45	0,24±0,55	0,28±0,55	0,18±0,37	0,30±0,47	0,21±0,51
	p=0,960		P=0,439		P=0,142	
MCA						
PRE-BUBBLE BHI MCA all	1,03±0,61	1,24±0,44	1,24±0,57	0,93±0,38	1,04±0,67	1,19±0,45
POST-BUBBLE BHI MCA all	0,96±0,54	1,21±0,50	1,17±0,59	0,93±0,32	0,97±0,59	1,15±0,49
P	0,223	0,627	0,151	0,993	0,361	0,408
PRE-BUBBLE BHI MCA ipsilateral	1,00±0,63	1,19±0,47	1,23±0,60	0,83±0,30	1,03±0,72	1,13±0,53
POST-BUBBLE BHI MCA ipsilateral	0,93±0,47	1,22±0,56	1,13±0,58	0,98±0,40	0,92±0,52	1,15±±0,50
P	0,326	0,751	0,169	0,115	0,212	0,711
PRE-BUBBLE BHI MCA contrilateral	1,07±0,64	1,28±0,45	1,26±0,57	1,03±0,50	1,04±0,64	1,25±0,50±
POST-BUBBLE BHI MCA contrilateral	1,00±0,63	1,23±0,53	1,22±0,64	0,93±0,40	1,03±0,68	1,17±0,54
P	0,306	0,457	0,450	0,297	0,874	0,183
PRE-POST BHI farkı ortalaması ALL	0,07±0,29	0,03±0,28	0,07±0,29	0,13±0,54	0,07±0,27	0,10±0,42
	P=0,554		P=0,681		P=0,109	
PRE-POST BHI farkı ortalaması IPSI	0,06±0,36	0,03±0,40	0,16±0,33	0,04±0,56	0,14±0,32	0,11±0,47
	P=0,753		P=0,426		P=0,123	
PRE-POST BHI farkı ortalaması KONTR	0,08±0,36	0,03±0,34	0,03±0,33	0,22±0,58	0,02±0,32	0,14±0,48
	P=0,650		P=0,221		P=0,125	



Resim 3.8a. Ajite salin öncesi ve sonrası BHI değişimi I

Tablo 3.6b. Ajite salinin BHI'ne etkisi II

Grup	1	2	3	4	5	6
Migren	0	0	1	1	1	1
Aura	0	0	0	0	1	1
PFO	0	1	0	1	0	1
N	10	8	10	9	10	9
PRE-BUBBLE BHI PCA all	0,95±0,24	1,07±0,43	1,23±0,40	0,96±0,50	1,27±0,53	1,05±0,28
POST-BUBBLE BHI PCA all	0,76±0,43	0,82±0,28	0,94±0,36	0,67±0,29	1,04±0,56	0,86±0,52
P	0,220	0,176	0,060	0,069	0,280	0,213
PRE-BUBBLE BHI PCA ipsilateral	0,93±0,28	1,15±0,56	1,20±0,43	0,99±0,56	1,23±0,48	0,93±0,25
POST-BUBBLE BHI PCA ipsilateral	0,77±0,48	0,78±0,29	1,01±0,32	0,68±0,34	1,07±0,65	0,93±0,63
P	0,455	0,172	0,146	0,075	0,387	0,996
PRE-BUBBLE BHI PCA contrilateral	0,98±0,29	0,98±0,37	1,23±0,42	0,94±0,51	1,31±0,63	1,17±0,38
POST-BUBBLE BHI PCA contrilateral	0,75±0,43	0,86±0,33	0,93±0,40	0,65±0,31	1,01±0,49	0,78±0,45
P	0,093	0,373	0,081	0,145	0,244	0,031
PRE-BUBBLE BHI MCA all	0,83±0,22	1,03±0,94	1,43±0,32	1,07±0,86	1,43±0,47	1,01±0,45
POST-BUBBLE BHI MCA all	0,93±0,26	0,94±0,40	1,31±0,47	1,06±0,77	1,40±0,61	0,89±0,39
P	0,317	0,459	0,356	0,919	0,645	0,218
PRE-BUBBLE BHI MCA ipsilateral	0,77±0,21	0,92±0,37	1,35±0,33	1,12±0,95	1,46±0,50	0,94±0,43
POST-BUBBLE BHI MCA ipsilateral	1,00±0,45	0,94±0,36	1,31±0,59	1,03±0,66	1,34±0,61	0,81±0,33
P	0,071	0,849	0,844	0,553	0,246	0,222
PRE-BUBBLE BHI MCA contrilateral	0,94±0,29	1,14±0,68	1,50±0,37	1,02±0,79	1,41±0,46	1,07±0,49
POST-BUBBLE BHI MCA contrilateral	0,93±0,31	0,94±0,52	1,31±0,44	1,09±0,87	1,46±0,69	0,97±0,46
P	0,936	0,210	0,168	0,558	0,612	0,270



PCA

MCA

Resim 3.8b: Ajite salin öncesi ve sonrası BHI değişimi II

Tablo 3.7a. Ajite salinin BHT faz-II dip yanıtına olan etkisi I

	PFO			Migren			Migren+PFO		
Grup	var	Yok		Var	Yok		var	Yok	
N	2,4,6	1,3,5		3,4,5,6	1,2,		4,6	1,2,3,5	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA all	9,6±7,8	7,8±8,5		9,7±8,5	7,0±7,3		10,4±8,0	7,9±8,2	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA all	12,3±6,2	12,2±7,6		11,9±7,2	12,9±6,3		12,0±6,4	12,4±7,2	
P	0,135	0,055		0,194	0,039		0,449	0,011	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA ipsil.	9,5±8,5	7,5±9,2		8,4±9,0	8,7±8,9		9,1±7,6	8,2±9,5	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA ipsi.	11,7±7,9	10,2±7,1		9,9±7,6	12,6±7,1		11,1±8,6	10,9±7,0	
P	0,381	0,257		0,459	0,179		0,523	0,198	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA cont.	9,8±8,9	8,4±8,6		10,7±9,4	6,1±6,6		11,6±9,3	7,9±8,3	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA cont.	12,9±6,6	13,0±7,4		12,9±7,2	13,1±6,6		12,9±7,1	13,1±7,0	
P	0,076	0,017		0,192	0,002		0,551	0,002	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA all	11,0±9,9	7,3±8,0		8,8±9,4	9,3±8,4		11,4±10,4	7,9±8,3	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA all	11,2±8,5	8,0±9,2		8,5±9,7	10,9±7,2		10,2±8,9	9,0±9,1	
P	0,905	0,783		0,876	0,476		0,424	0,514	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA ipsil.	10,9±10,1	8,4±9,3		8,7±10,3	11,2±8,4		10,5±11,2	9,2±9,1	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA ips.	11,3±8,3	6,8±7,3		8,4±8,5	9,8±7,1		10,6±8,4	8,1±7,8	
P	0,835	0,398		0,847	0,559		0,934	0,531	
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA con.	11,1±10,7	5,6±8,0		8,6±9,8	7,4±9,6		12,4±10,5	6,3±8,8	
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA con.	11,1±9,9	6,7±8,7		7,0±9,7	11,9±8,3		9,7±10,4	8,3±9,1	

Tablo 3.7a. (Devam) Ajite salinin BHT faz-II dip yanıtına olan etkisi I

P	0,992	0,556	0,275	0,090	0,127	0,228
PRE-BUBBLE-PCA-dip time	8,7±2,8	8,8±3,4	8,4±3,0	9,4±3,3	8,1±3,1	9,0±3,1
POST-BUBBLE-PCA-dip time	10,0±3,4	10,9±3,2	10,2±2,7	10,9±4,2	10,1±3,2	10,6±3,4
P	0,072	0,031	0,002	0,282	0,043	0,042
PRE-BUBBLE-MCA-dip time	10,6±2,9	10,4±2,9	10,4±3,0	10,7±2,6	11,0±3,1	10,3±2,8
POST-BUBBLE-MCA-dip time	10,6±3,9	10,2±2,5	10,3±3,6	10,6±2,3	11,1±4,5	10,1±2,4
p	0,950	0,685	0,776	0,838	0,948	0,619

Tablo 3.7b. Ajite salinin BHT faz-II dip yanıtına olan etkisi II

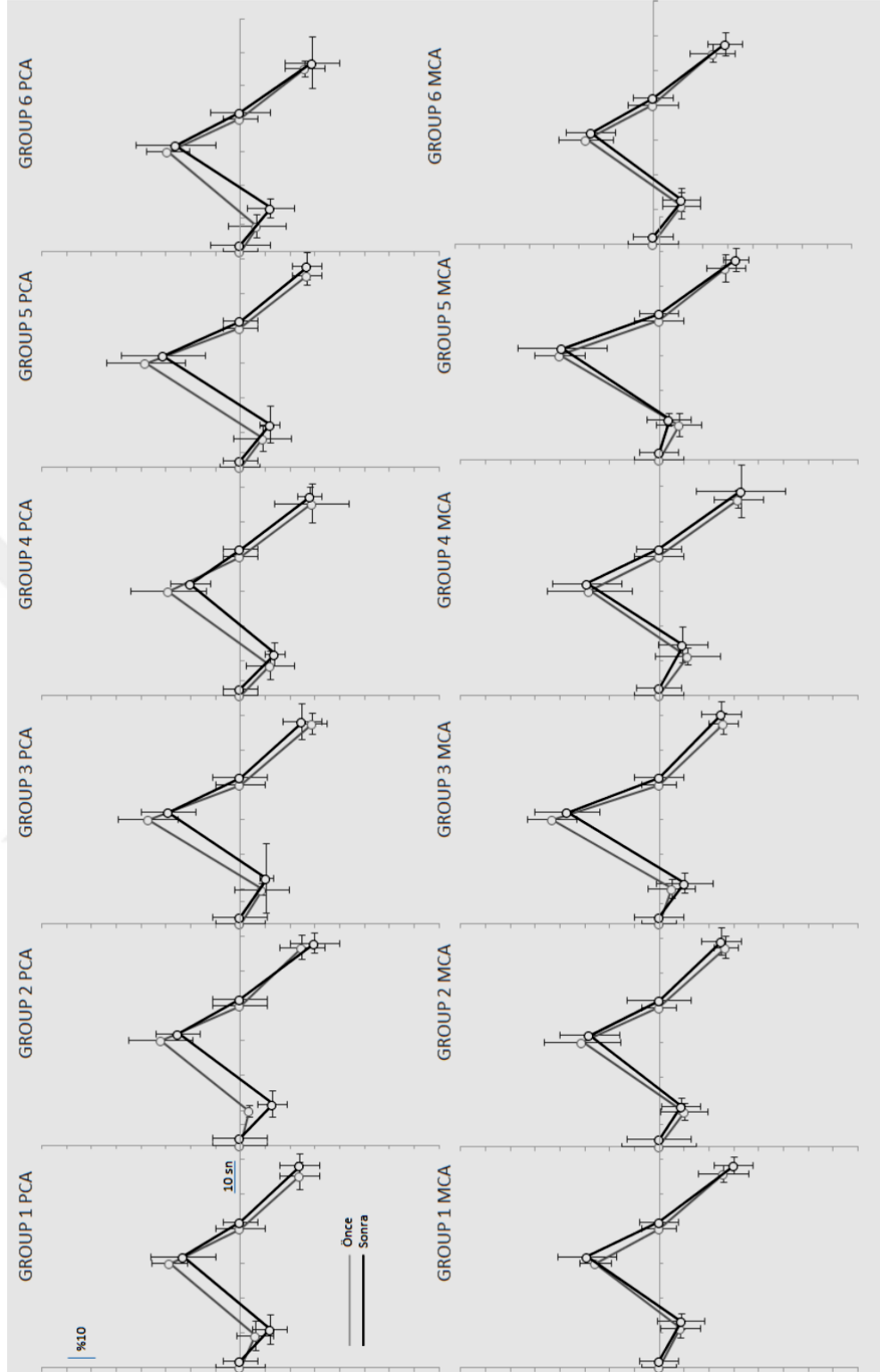
Grup	1	2	3	4	5	6
Migren	0	0	1	1	1	1
Aura	0	0	0	0	1	1
PFO	0	1	0	1	0	1
N	10	8	10	9	10	9
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA all	6,1±7,2	8,2±7,9	9,0±6,4	11,0±10,1	9,1±11,5	9,7±5,9
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA all	12,8±6,8	13,0±6,1	11,6±11,5	13,8±4,3	11,9±5,7	10,2±7,9
P	0,066	0,180	0,484	0,508	0,493	0,785
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA ipsil.	7,4±7,6	10,3±10,8	6,8±3,5	10,0±9,2	8,0±13,5	8,2±6,3
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA ipsi.	12,4±7,7	13,0±6,8	4,5±2,9	14,5±7,1	11,4±6,9	7,7±9,0
P	0,212	0,586	0,395	0,428	0,499	0,864
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) PCA cont.	6,2±6,5	6,1±7,2	9,3±7,4	12,1±12,2	10,1±11,6	11,2±6,4
POST-BUBBLE %↓ dip(faz-2)PCA cont.	13,2±7,4	13,1±5,9	13,7±11,1	13,0±5,9	12,4±4,5	11,7±8,6
P	0,021	0,043	0,270	0,812	0,581	0,431
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA all	8,6±7,9	10,2±7,8	5,2±7,1	11,5±13,2	8,1±9,2	11,4±7,6
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA all	8,9±6,3	13,3±7,8	10,3±11,5	8,8±10,4	4,1±8,8	11,5±7,5
P	0,911	0,410	0,173	0,188	0,185	0,968
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA ipsil.	10,8±8,8	11,7±8,4	4,1±8,0	9,6±14,3	10,1±10,4	11,3±7,8
POST-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA ips.	7,7±5,3	12,6±8,5	8,2±6,6	8,9±8,8	4,5±9,7	12,4±8,3
P	0,275	0,838	0,211	0,826	0,160	0,706
PRE-BUBBLE %↓ dip (faz-2) MCA con.	6,4±8,3	8,6±11,4	3,8±6,6	13,4±12,8	6,5±9,4	11,5±8,5
POST-BUBBLE %↓ dip(faz-2)MCA con.	10,2±8,0	14,1±8,7	6,4±7,9	8,8±13,2	3,0±9,5	10,5±7,5
P	0,289	0,217	0,434	0,017	0,208	0,768
PRE-BUBBLE-PCA-dip time	9,1±4,2	9,8±1,7	7,9±3,8	7,7±4,0	9,2±2,2	8,5±2,2
POST-BUBBLE-PCA-dip time	11,7±4,4	9,8±3,9	10,6±2,7	8,9±3,3	10,2±1,9	11,1±2,9
P	0,258	1,000	0,069	0,331	0,203	0,060
PRE-BUBBLE-MCA-dip time	11,4±2,7	9,9±2,4	10,1±2,8	11,1±2,5	9,9±3,3	10,9±3,8
POST-BUBBLE-MCA-dip time	11,3±2,3	9,6±1,9	9,7±3,0	12,4±5,2	9,6±1,8	9,6±3,3
P	0,965	0,722	0,733	0,331	0,799	0,293

Tablo 3.8a. Ajite salinin hiperventilasyon plato yanıtına olan etkisi I

Grup	PFO		Migren		Migren+PFO	
	var	Yok	Var	Yok	var	Yok
N	2,4,6	1,3,5	3,4,5,6	1,2,	4,6	1,2,3,5
	26	30	38	18	18	38
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA all	27,0±10,7	26,9±6,9	28,0±8,9	24,7±8,3	27,9±11,4	26,5±7,3
POST-BUBBLE %↓ HPV PCA all	29,0±8,6	25,3±7,2	27,2±7,6	26,4±9,1	28,6±8,3	26,3±7,9
P	0,271	0,321	0,655	0,357	0,744	0,876
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA ipsil.	28,6±8,6	27,8±8,5	29,0±8,4	26,4±9,2	29,9±9,0	27,4±8,5
POST-BUBBLE %↓ HPV PCA ipsi.	29,6±8,5	25,4±7,2	27,5±7,5	27,0±9,3	28,9±8,5	26,6±7,9
P	0,575	0,187	0,326	0,786	0,647	0,621
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA cont.	28,1±10,7	26,4±7,6	29,4±8,0	23,0±9,8	30,1±10,2	26,0±8,4
POST-BUBBLE HPV)PCA cont.	29,6±9,2	24,9±8,5	27,7±9,0	25,9±9,3	30,0±8,7	25,8±9,0
P	0,509	0,424	0,337	0,254	0,991	0,897
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA all	27,6±8,8	26,1±7,8	27,1±8,4	26,1±8,1	27,9±10,1	26,3±7,3
POST-BUBBLE %↓ HPV MCA all	30,9±13,2	28,4±6,4	30,5±11,0	27,6±8,0	33,5±14,3	27,7±6,8
P	0,268	0,104	0,114	0,429	0,179	0,247
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA ipsil.	29,0±8,8	25,8±9,9	27,7±8,9	26,5±10,7	29,4±10,0	26,3±9,2
POST-BUBBLE %↓ HPV MCA ips.	28,0±9,6	28,8±7,1	28,3±8,3	28,5±8,9	29,4±10,2	27,9±7,6
P	0,535	0,115	0,624	0,452	0,974	0,291
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA con.	27,3±9,2	26,2±7,0	27,2±8,5	25,8±6,9	28,1±10,7	26,1±6,6
POST-BUBBLE HPV%↓ MCA con.	28,0±9,9	27,4±6,5	28,7±6,9	26,7±7,5	20,7±7,6	26,9±6,7
P	0,414	0,345	0,278	0,541	0,221	0,488
PRE-BUBBLE-PCA-HPV plato time	15,6±4,0	15,6±3,2	15,5±3,6	16,0±3,7	15,2±4,2	16,0±3,3
POST-BUBBLE-PCA-HPV plato time	17,1±2,8	16,9±4,2	16,7±3,7	17,6±3,3	17,1±2,8	17,0±3,8
P	0,141	0,150	0,161	0,112	0,116	0,163
PRE-BUBBLE-MCA-HPV plato time	16,2±2,8	16,2±3,2	16,0±2,9	16,5±3,3	15,6±2,5	16,4±3,2
POST-BUBBLE-MCA-HPV plato time	15,7±3,2	16,8±3,2	16,0±3,3	16,8±3,0	15,0±2,6	16,8±3,3
P	0,330	0,318	0,937	0,724	0,282	0,454

Tablo 3.8b. Ajite salinin hiperventilasyon plato yanıtına olan etkisi II

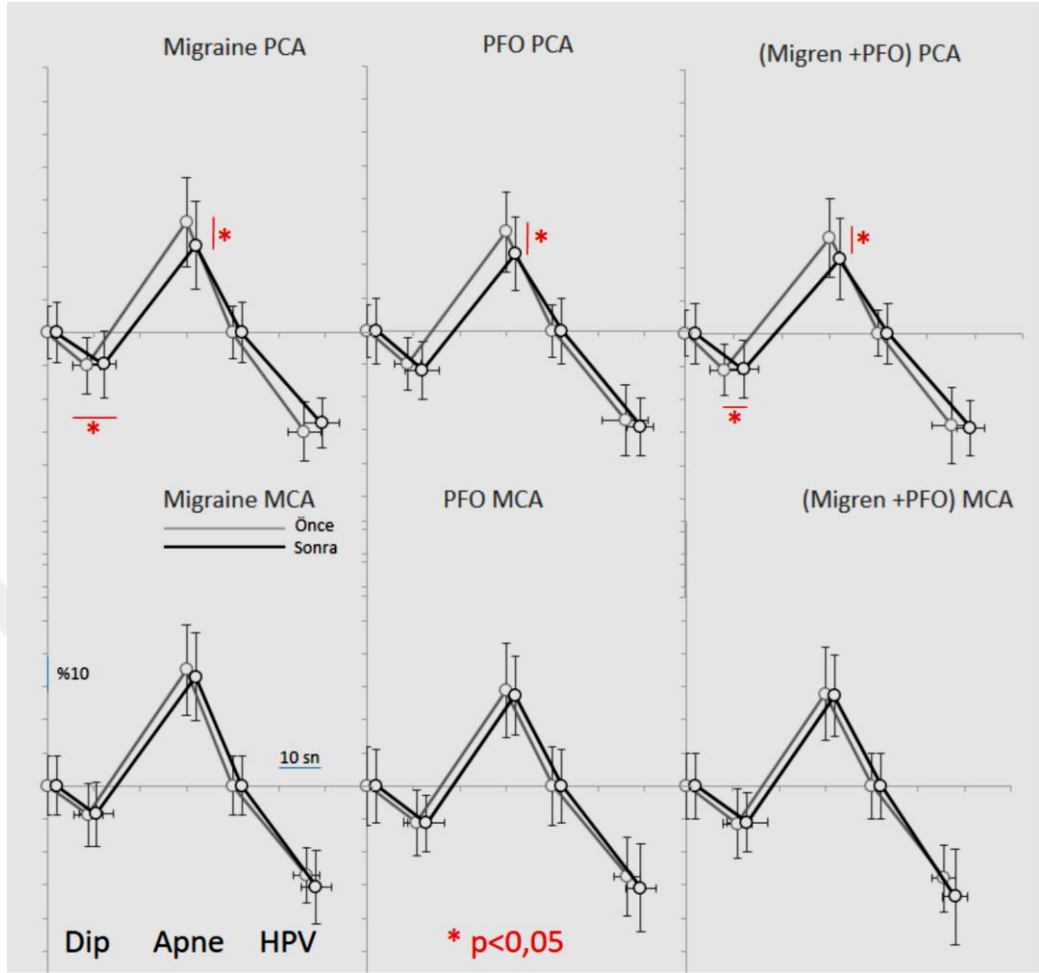
Grup	1	2	3	4	5	6
Migren	0	0	1	1	1	1
Aura	0	0	0	0	1	1
PFO	0	1	0	1	0	1
N	10	8	10	9	10	9
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA all	24,4±8,0	25,1±9,3	28,9±6,4	29,2±14,6	27,3±6,2	26,4±7,7
POST-BUBBLE %↓ HPV PCA all	23,7±8,0	29,9±9,3	24,8±7,7	28,2±5,4	27,4±6,1	28,9±10,8
P	0,740	0,122	0,279	0,795	0,959	0,360
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA ipsil.	26,9±9,9	25,8±8,7	29,5±5,9	34,3±9,5	27,1±9,5	26,0±6,8
POST-BUBBLE %↓ HPV PCA ipsi.	23,8±8,5	30,9±9,1	24,8±7,4	29,4±4,2	27,6±5,7	28,5±11,3
P	0,325	0,069	0,234	0,080	0,853	0,454
PRE-BUBBLE %↓ HPV PCA cont.	22,0±8,9	24,3±11,4	30,4±6,1	34,1±9,5	27,4±5,5	26,7±11,3
POST-BUBBLE HPV)PCA cont.	23,5±7,7	28,8±10,6	24,0±11,1	30,9±3,6	27,1±6,9	29,4±11,4
P	0,606	0,324	0,137	0,398	0,935	0,501
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA all	25,6±10,0	26,9±5,3	25,9±6,0	32,1±9,6	26,9±7,5	23,8±9,2
POST-BUBBLE %↓ HPV MCA all	29,7±7,7	25,0±8,1	24,8±5,5	38,8±17,9	30,7±4,6	28,1±7,5
P	0,124	0,437	0,645	0,416	0,121	0,082
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA ipsil.	25,3±13,6	27,9±6,1	24,2±6,5	35,0±9,3	27,8±8,7	24,6±8,2
POST-BUBBLE %↓ HPV MCA ips.	31,3±8,1	24,9±6,1	23,0±3,9	30,2±11,4	31,4±5,4	28,7±9,6
P	0,164	0,254	0,655	0,137	0,172	0,101
PRE-BUBBLE %↓ HPV MCA con.	25,8±8,2	25,8±5,4	26,8±6,4	34,8±6,7	26,0±6,8	23,0±10,5
POST-BUBBLE HPV)MCA con.	28,0±7,7	25,0±7,4	23,9±4,6	34,7±7,0	30,0±5,8	27,6±6,8
P	0,149	0,784	0,251	0,968	0,137	0,191
PRE-BUBBLE-PCA-HPV plato time	15,2±3,9	16,9±3,5	17,1±2,5	15,2±5,6	14,9±2,8	15,1±2,4
POST-BUBBLE-PCA-HPV plato time	18,0±3,7	17,2±2,9	16,7±5,1	17,5±2,9	16,0±4,0	16,6±2,8
P	0,064	0,856	0,851	0,300	0,336	0,126
PRE-BUBBLE-MCA-HPV plato tim	15,8±3,4	17,3±3,1	17,6±1,2	16,3±2,5	15,1±3,9	14,9±2,5
POST-BUBBLE-MCA-HPV plato time	16,7±2,1	16,9±3,9	18,2±3,7	14,9±2,0	15,6±3,3	15,1±3,3
P	0,382	0,308	0,644	0,121	0,676	0,868



Resim 3.9. Tüm gruplarda BHT dip, Apne pik ve HPV plato zaman ve amplitüd farkları (%)

Tablo 3.9. Ajite salinin Migren ve/veya PFO hastalarında VMR üzerine etkisi

PCA	PFO (n=26)			Migren (n=38)			Migren+PFO (n=18)		
	BEFORE	AFTER	P	BEFORE	AFTER	p	BEFORE	AFTER	p
Bazal	44±8	45±10	0,504	46±8	48±9	0,063	43±7	45±9	0,343
Dip percent decrease	-10,1±7,9	-11,9±8,8	0,407	-10±8,6	-9,6±10,1	0,814	11,0±8,1	10,8±9,2	0,928
T dip	8,7±2,8	10,0±3,7	0,072	8,4±3,0	10,2±2,7	0,001	8,1±3,1	10,1±3,2	0,330
Apne percent increase	30,0±12,1	23,2±11,2	0,015	33,5±13,5	26,4±13,4	0,005	29,0±12,0	22,6±12,4	0,053
HPV decrease	27,0±10,7	29,0±11,2	0,271	30±8,9	27,3±7,6	0,065	27,8±11,4	28,6±8,3	0,744
T plato	15,8±4,0	17,1±2,8	0,141	15,5±3,5	16,7±3,7	0,161	15,2±4,2	17,1±2,8	0,116
MCA	PFO (n=26)			Migren (n=38)			Migren+PFO (n=18)		
	BEFORE	AFTER	P	BEFORE	AFTER	p	BEFORE	AFTER	p
Bazal	63±12	64±11	0,269	65±9	66±9	0,230	65±10	65±10	0,935
Dip percent decrease	11,0±9,9	11,2±8,5	0,905	8,8±9,4	8,5±9,7	0,876	11,4±10,4	10,2±8,9	0,424
T dip	10,7±2,9	10,6±3,9	0,950	10,4±3,0	10,3±3,6	0,776	11,0±3,1	11,1±4,5	0,948
Apne percent increase	28,8±14,2	27,4±11,9	0,369	35±13,6	33±13,6	0,176	27,8±14,0	27,2±12,2	0,727
HPV decrease	27,4±11,9	30,9±13,2	0,268	27,1±8,4	30,5±11,0	0,114	27,9±10,1	33,5±14,4	0,179
T plato	16,2±2,8	15,7±3,2	0,330	16±2,9	16±3,3	0,937	15,6±2,5	15,0±2,6	0,282



Resim 3.10. Migren ve/veya PFO ve BHT dip, Apne pik ve HPV plato zaman ve amplitüd farkları (%)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda migrenli olgularda nefes tutma indeksinin artmış olduğu saptanmıştır. Bu MCA için istatistiksel seviyede anlamlı olup PCA için sadece bir eğilimi işaret etmektedir. Ancak, migrende PFO varsa BHI artışı belirgin olarak (ortalama 0,4) düşük kalmaktadır. PCA BHI PFO saptanan migrenlilerde sayısal olarak (yaklaşık 0,25 kadar) daha azdır. Bu değişiklikler auralı ve aurasız migrende, ipsilateral ve kontrateral tarafta birbirine benzer seviyededir.

Migrenlilerde MCA BHI çalışmalarının sonuçları değişken olmakla birlikte genellikle farklı olmadığı belirtilmiştir [237, 292, 297] Bazı çalışmalarda ise BHI'nin "artmış" olduğu gösterilmiştir[298]. Vertebrobaziller sistemin ele alındığı çalışmalarda ise yine çoğunlukla BHI'in değişmemiş olduğu [297, 303] saptanırken bazı çalışmalarda hem PCA [237] hem de baziller arterde [237] özellikle auralılarda [303] "azalmış" olduğu görülmüştür. Bu da posterior dolaşımda vazomotor reaktivitenin migrende daha duyarlı ve belirgin şekilde bozulmuş olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bulgularımız (BHI MCA'da artmış ve PCA'da artış eğilimi) böylece bu çalışmaların bir kısmını desteklemiş olmaktadır. Bizim temel gözlemlerimizden biri olan PFO varlığında BHI'in daha düşük olması patofizyolojik açıklamalardaki önemi yanı sıra bu farklı sonuçları da bir dereceye kadar açıklayabilir. Çünkü, bu çalışmaların hiçbirinde PFO bulunup bulunmadığı değerlendirilmeye alınmamıştır.

Migrenli olgularda PFO ile vazomotor reaktivite arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Bir çalışmada migrenlilerde dinamik serebral otonöregülasyon kapasitesinin daha kısıtlı olduğu saptanmıştır [312]. Biz ise literatürde ilk kez çok çeşitli analizlerle migrenli olgularda PFO'nun BHI'nin MCA'da daha belirgin olarak hem MCA hem de PCA'da daha düşük olduğunu, yani vazodilatasyon kapasitesinin bazal şartlar altına azalmasına yol açtığını göstermiş durumdayız. Bu PFO migren ilişkisinin altında yatan patofizyolojiyi açıklama çabasına da önemli bir katkıdır.

Bazalde geniş sağdan sola şant olan PFO'lu olgularda serebral vazomotor reaktivitenin daha düşük olmasının çeşitli nedenleri olabilir.

Bunlardan ilki karbondioksit ve serotonin gibi normalde akciğerde metabolize olarak uzaklaştırılan vazoaaktif maddelerin PFO içerisinden geçerek pulmoner dolaşımı bypass etmesi ve bu suretle sistemik dolaşımda daha yüksek konsantrasyona ulaşması ihtimalidir.[310] Sonuçta bazalde içten içe artmış bir vazodilatasyon bu maddeler nedeniyle gelişmiş ve bu da vazoreaktivite kapasitesinin azaltıcı yönde etki yapmış olabilir[183].

Diğer olası mekanizma ise paradoksikal serebral mikroembolizmdir[309]. Bu subklinik mikroembolilerin deney hayvanlarında kortikal yayılan depresyonu tetikleyebileceği ortaya konulmuştur. [190] Subklinik kortikal yayılan depresyonların da serebrovasküler reaktiviteyi azaltıcı yönde etkileyebildiği bilinmektedir [323, 324]. Mikroembolizm nedenli serebral vazomotor reaktivite azalması aynı zamanda embolinin dolaşımdan hızla temizlenmesini de engelleyeceği için [325] var olan bozukluğu artırıcı yönde bir döngü oluşmasına ve serebral mikrodolaşımın vazoaaktif metabolitlere maruz kalma süresini uzatarak migrenin tetiklenmesinin kolaylaşmasına yol açıyor olabilir.

Bazı küçük ölçekli çalışmalarda migrenli olgularda serebral vazokonstriktif kapasitenin arttığı, yani hiperventilasyon nedenli hipokapni gibi vazokonstriktif stimuluslara daha hızlı ve daha yüksek dereceli yanıt verdiğini gösteren deliller elde edilmiştir [326, 327]. Çalışmamızda benzer değişikliklerin migrenlilerde farkedilebilir olduğu, hiperventilasyonda platoya ulaşma süresinin kısaldığı, akım hızı azalmasının ve pulsatilte artışının uniform olarak migrenlilerde daha dikkat çekici seviyede olduğu gözlenmiştir. Ancak, bu değişiklikler istatistiksel anlamlılık oluşturacak seviyede güçlü olmamıştır. Diğer taraftan, bu kapasite değişikliği veya değişiklik olasılığı PFO varlığından etkilenmemiştir. Dolayısıyla, verilerimiz PFO migren arasındaki bağlantının vazokonstriksiyon kapasitesi üzerinden olmadığı şeklinde yorumlanabilir diyebiliriz.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu serebral vazomotor reaktivitenin ajite salin verildikten sonra bazalde normal limitleri içinde olan posterior serebral arterde anlamlı derecede bozulduğudur. BHI'nin post-injeksiyon azalımı ortalama 0,25 seviyesinde olup bu azalma MCA'da %7'dir. "Bubble"

test esnasında verilen aerojenik mikrokabarcıkların migrenöz baş ağrısını bazı özel olgularda ve durumlarda provoke edebildiği (yaklaşık %7,5) bilinen bir gözlemdir [191, 313].

Yukarıda belirttiğimiz gibi serebral mikrodolaşıma hızla dolan hava içeren mikroemboliler kortikal yayılan depresyonu tetikleyebilmekte [190] ve bu da ağrıya yol açabilmektedir[76]. Kortikal yayılan depresyon geçişi esnası ve sonrasında vasküler reaktivite baskılar [323, 324]. Bu eğer bir migren modeli ise ağrı esnasında nefes tutma indeksinin azalması gözlemi [297] ile de uyum içindedir. Diğer taraftan bizim bu baskılanmayı sadece PCA için gözlemiş olmamız oksipital bölgenin migrende öne sürülen hassasiyeti ile ilgili olabilir. Ancak, modelimizde MCA'nın yaklaşık 10-15 dakika daha erken test edilmiş olmasının da etki etmiş olabileceğini dışlayamayız. Dolaşımda mikrokabarcıkların patolojik süreçleri indüklemesi için belli bir sürenin geçmesi gerekmiş olabilir.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta ajite SF injeksiyonunun sadece migreni olmayanlarda anlamlı bir PCA vazomotor reaktivite baskılanması yapmadığı, diğer tüm gruplarda bu baskılanmanın olduğudur. Bu reaktivite azalması ipsilateral ve kontrilateral taraflarda, auralı ve aurasız migrende, PFO bulunan ve bulunmayanlarda hemen hemen benzer şekil ve şiddette meydana gelmiştir. Yani, bu azalım sadece PFO ile ilişkili değildir denebilir. Bu durumun bir açıklaması bizim de bir çok kez nefes tutmanın bitirilmesi esnasında gördüğümüz mikroembolik sinyal geçilerinden kestirebildiğimiz (Bir örneği Figür-5'de gösterilmiş olduğu üzere) gibi mikrobubble'ların pulmoner dolaşımdan geçişi ve sistemik dolaşımda bir süre stabil kalabilmeleri olabilir [328].

Biz bu çalışmada birçok bireyde nefes tutma yanıtının trifazik seyir [300] özelliğini gözledik. Apne esnasında meydana gelen akım konfigürasyonu değişikliği (hızın azalması, dikrotik çentiğin belirginleşmesi ama end-diastolik akımın göreceli olarak stabil seyretmesi) spekülatif olarak istemsiz Valsalva manevrasının bir tezahürü olma olasılığı bulunsa da migrenli olgularda ajite salın sonrası aurasızlarda ve PCA'da belirgin olarak farkedilebilir değişikliklere uğramıştır. Bu değişiklikler PCA'da faz-2 dip yanıtı olarak isimlendirdiğimiz

akım hızı azalmasının daha fazla olması ve 2 saniye kadar daha geç oluşmasıdır. MCA'da ise değişiklik farkedilmemiştir. Bunun açıklaması da yine aerojenik "bubble"ların serebral mikrodolaşımda yol açtığı ve VMR baskılanmasına giden süreçlerdir.

Hiperventilasyon ile gerçekleştirilen serebral vazokonstriksiyon kapasitesi ölçümü ajite SF bolusu sonrası tekrarlandığı zaman migrenli hastaların PCA'larında gördüğümüz hafif derecedeki egzejerasyonun biraz (artış 3 cm/s azalmıştır. $P=0,065-0,114$) azaldığı ama devam ettiği gözlenmiştir.

Son olarak ajite SF bolusu ile bazı hastalarda migren ağrısının tetiklenebileceğini biz de gözlemledik. Hasta sayısının sadece 4 olması bu konuyu aydınlatmamıza imkan tanımadı, ancak bunun sadece migreni olan kişilerde olması not edilmelidir. Ağrı gelişenlerde PCA BHI'nin aşlangıçta hafif derecede de olsa düşük olması ve salin sonrası düşme olmaması dikkatimizi çekti. MCA'da ise bubble testi sonrası bata hafif tğksek olan BHI'de anlamlı düşme olmadı. Vazomotor reaktivitenin bubble injeksiyonu sonrası ağrısı olan hastalarda farklı olup olmadığı daha ileri çalışmalara konu olmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri deneklerin sonuçları etkileyebilececek vasküler hastalık veya ilaç kullanımı olmaması, ölçümlerin hasta karakteristiklerine kör olarak gerçekleştirilmesi ve nörosonolojik ölçümlerin tecrübeli kişilerce yapılmasıdır. Denek sayısının az olması bazı ikincil analizleri yapmamızı engelledi. Ancak ve bunlarla beraber, çalışmamız PFO ve migren arasındaki bağlantıyı açıklayan teorilere vazomotor reaktivite çerçevesinde ilk verileri sunarak önemli bir katkı yapmıştır.

KAYNAKLAR

1. Global Burden of Disease Study, C., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.
2. Baykan, B., et al., *Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey*. J Headache Pain, 2015. **16**: p. 103.
3. Stewart, W.F., et al., *Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(10): p. 1111-20.
4. Stang, P.E., J.T. Osterhaus, and D.D. Celentano, *Migraine. Patterns of healthcare use*. Neurology, 1994. **44**(6 Suppl 4): p. S47-55.
5. Stang, P.E., et al., *Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1992. **42**(9): p. 1657-62.
6. Becker, C., et al., *Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK*. Cephalalgia, 2008. **28**(1): p. 57-64.
7. Stewart, W.F., et al., *Cumulative lifetime migraine incidence in women and men*. Cephalalgia, 2008. **28**(11): p. 1170-8.
8. Lyngberg, A.C., et al., *Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(11): p. 1066-73.
9. Stewart, W.F., et al., *Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors*. JAMA, 1992. **267**(1): p. 64-9.
10. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. **41**(7): p. 646-57.
11. Rasmussen, B.K., *Epidemiology of headache*. Cephalalgia, 2001. **21**(7): p. 774-7.
12. Headache Classification Committee of the International Headache, S., *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia, 2013. **33**(9): p. 629-808.
13. Charles, A., *The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence*. Headache, 2013. **53**(2): p. 413-9.
14. Laurell, K., et al., *Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons*. Cephalalgia, 2016. **36**(10): p. 951-9.

15. Kelman, L., *The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs*. Headache, 2004. **44**(9): p. 865-72.
16. Quintela, E., et al., *Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients*. Cephalalgia, 2006. **26**(9): p. 1051-60.
17. Schoonman, G.G., et al., *The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients*. Cephalalgia, 2006. **26**(10): p. 1209-13.
18. Hansen, J.M., et al., *Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study*. Neurology, 2012. **79**(20): p. 2044-9.
19. Cutrer, F.M. and K. Huerter, *Migraine aura*. Neurologist, 2007. **13**(3): p. 118-25.
20. Russell, M.B. and J. Olesen, *A nosographic analysis of the migraine aura in a general population*. Brain, 1996. **119** (Pt 2): p. 355-61.
21. Vongvaivanich, K., et al., *Late-life migraine accompaniments: A narrative review*. Cephalalgia, 2015. **35**(10): p. 894-911.
22. Kelman, L. and D. Tanis, *The relationship between migraine pain and other associated symptoms*. Cephalalgia, 2006. **26**(5): p. 548-53.
23. Kelman, L., *The postdrome of the acute migraine attack*. Cephalalgia, 2006. **26**(2): p. 214-20.
24. Giffin, N.J., et al., *The migraine postdrome: An electronic diary study*. Neurology, 2016. **87**(3): p. 309-13.
25. Kelman, L., *The triggers or precipitants of the acute migraine attack*. Cephalalgia, 2007. **27**(5): p. 394-402.
26. Corbett, J.J., *Neuro-ophthalmic complications of migraine and cluster headaches*. Neurol Clin, 1983. **1**(4): p. 973-95.
27. Fisher, C.M., *Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks*. Can J Neurol Sci, 1980. **7**(1): p. 9-17.
28. Bickerstaff, E.R., *The basilar artery and the migraine-epilepsy syndrome*. Proc R Soc Med, 1962. **55**: p. 167-9.
29. Kirchmann, M., L.L. Thomsen, and J. Olesen, *Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features*. Neurology, 2006. **66**(6): p. 880-6.
30. Lapkin, M.L. and G.S. Golden, *Basilar artery migraine. A review of 30 cases*. Am J Dis Child, 1978. **132**(3): p. 278-81.
31. Sturzenegger, M.H. and O. Meienberg, *Basilar artery migraine: a follow-up study of 82 cases*. Headache, 1985. **25**(8): p. 408-15.
32. Bickerstaff, E.R., *Impairment of consciousness in migraine*. Lancet, 1961. **2**(7211): p. 1057-9.

33. Lykke Thomsen, L., et al., *An epidemiological survey of hemiplegic migraine*. Cephalalgia, 2002. **22**(5): p. 361-75.
34. Thomsen, L.L., et al., *A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria*. Brain, 2002. **125**(Pt 6): p. 1379-91.
35. Thomsen, L.L., et al., *Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine*. Neurology, 2003. **60**(4): p. 595-601.
36. Thomsen, L.L. and J. Olesen, *Sporadic hemiplegic migraine*. Cephalalgia, 2004. **24**(12): p. 1016-23.
37. Ducros, A., et al., *The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel*. N Engl J Med, 2001. **345**(1): p. 17-24.
38. Russell, M.B. and A. Ducros, *Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management*. Lancet Neurol, 2011. **10**(5): p. 457-70.
39. Terwindt, G., et al., *Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine*. Arch Neurol, 2002. **59**(6): p. 1016-8.
40. Bradshaw, P. and M. Parsons, *Hemiplegic Migraine, a Clinical Study*. Q J Med, 1965. **34**: p. 65-85.
41. Neuhauser, H.K., et al., *Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life*. Neurology, 2006. **67**(6): p. 1028-33.
42. Cutrer, F.M. and R.W. Baloh, *Migraine-associated dizziness*. Headache, 1992. **32**(6): p. 300-4.
43. Dieterich, M. and T. Brandt, *Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine?* J Neurol, 1999. **246**(10): p. 883-92.
44. Johnson, G.D., *Medical management of migraine-related dizziness and vertigo*. Laryngoscope, 1998. **108**(1 Pt 2): p. 1-28.
45. Neuhauser, H., et al., *The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo*. Neurology, 2001. **56**(4): p. 436-41.
46. Reploeg, M.D. and J.A. Goebel, *Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options*. Otol Neurotol, 2002. **23**(3): p. 364-71.
47. Radtke, A., et al., *Vestibular migraine--validity of clinical diagnostic criteria*. Cephalalgia, 2011. **31**(8): p. 906-13.
48. Hochman, M.S., *The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo*. Neurology, 2001. **57**(8): p. 1522.
49. Cutrer, F.M., *Pathophysiology of migraine*. Semin Neurol, 2006. **26**(2): p. 171-80.

50. Amin, F.M., et al., *Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 454-61.
51. Charles, A., *Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 419-20.
52. Akerman, S. and P.J. Goadsby, *Dopamine and migraine: biology and clinical implications*. Cephalalgia, 2007. **27**(11): p. 1308-14.
53. Cerbo, R., et al., *Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test*. Clin Neuropharmacol, 1997. **20**(1): p. 36-41.
54. Fanciullacci, M., M. Alessandri, and A. Del Rosso, *Dopamine involvement in the migraine attack*. Funct Neurol, 2000. **15 Suppl 3**: p. 171-81.
55. Peroutka, S.J., *Dopamine and migraine*. Neurology, 1997. **49**(3): p. 650-6.
56. Blin, O., et al., *Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness*. Clin Neuropharmacol, 1991. **14**(1): p. 91-5.
57. Cupini, L.M., et al., *Prolactin response to bromocriptine in flunarizine-treated migrainous women*. Clin Neuropharmacol, 1997. **20**(3): p. 234-8.
58. Waelkens, J., *Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study*. Cephalalgia, 1984. **4**(2): p. 85-90.
59. Friedman, B.W., et al., *A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine*. Ann Emerg Med, 2008. **52**(4): p. 399-406.
60. Friedman, B.W., et al., *Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial*. Ann Emerg Med, 2011. **57**(5): p. 475-82 e1.
61. Tfelt-Hansen, P., et al., *The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine*. Lancet, 1995. **346**(8980): p. 923-6.
62. Alstadhaug, K.B., *Migraine and the hypothalamus*. Cephalalgia, 2009. **29**(8): p. 809-17.
63. Judit, A., P.S. Sandor, and J. Schoenen, *Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack*. Cephalalgia, 2000. **20**(8): p. 714-9.
64. Afridi, S.K., H. Kaube, and P.J. Goadsby, *Glyceryl trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs*. Pain, 2004. **110**(3): p. 675-80.
65. Maniyar, F.H., et al., *The premonitory phase of migraine--what can we learn from it?* Headache, 2015. **55**(5): p. 609-20.

66. Holland, P. and P.J. Goadsby, *The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches*. Headache, 2007. **47**(6): p. 951-62.
67. Charles, A., *Advances in the basic and clinical science of migraine*. Ann Neurol, 2009. **65**(5): p. 491-8.
68. Lauritzen, M., *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. Brain, 1994. **117** (Pt 1): p. 199-210.
69. Lauritzen, M., et al., *Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(1): p. 17-35.
70. Somjen, G.G., *Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization*. Physiol Rev, 2001. **81**(3): p. 1065-96.
71. Brennan, K.C., et al., *Distinct vascular conduction with cortical spreading depression*. J Neurophysiol, 2007. **97**(6): p. 4143-51.
72. Shinohara, M., et al., *Cerebral glucose utilization: local changes during and after recovery from spreading cortical depression*. Science, 1979. **203**(4376): p. 188-90.
73. Karatas, H., et al., *Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels*. Science, 2013. **339**(6123): p. 1092-5.
74. Moskowitz, M.A., K. Nozaki, and R.P. Kraig, *Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms*. J Neurosci, 1993. **13**(3): p. 1167-77.
75. Gursoy-Ozdemir, Y., et al., *Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9*. J Clin Invest, 2004. **113**(10): p. 1447-55.
76. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 136-42.
77. Arbab, M.A., L. Wiklund, and N.A. Svendgaard, *Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat*. Neuroscience, 1986. **19**(3): p. 695-708.
78. Marfurt, C.F., *The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase*. J Comp Neurol, 1981. **203**(4): p. 785-98.
79. Bartsch, T. and P.J. Goadsby, *Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input*. Brain, 2002. **125**(Pt 7): p. 1496-509.
80. Bartsch, T. and P.J. Goadsby, *Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater*. Brain, 2003. **126**(Pt 8): p. 1801-13.

81. Wise, S.P. and E.G. Jones, *Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex*. J Comp Neurol, 1977. **175**(2): p. 129-57.
82. Hu, J.W., J.O. Dostrovsky, and B.J. Sessle, *Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis*. J Neurophysiol, 1981. **45**(2): p. 173-92.
83. Zagami, A.S. and G.A. Lambert, *Craniovascular application of capsaicin activates nociceptive thalamic neurones in the cat*. Neurosci Lett, 1991. **121**(1-2): p. 187-90.
84. Jacquin, M.F., et al., *Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex*. Somatosens Mot Res, 1990. **7**(4): p. 399-420.
85. Renehan, W.E., et al., *Structure-function relationships in rat medullary and cervical dorsal horns. II. Medullary dorsal horn cells*. J Neurophysiol, 1986. **55**(6): p. 1187-201.
86. Huerta, M.F., A. Frankfurter, and J.K. Harting, *Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: projections to the superior colliculus, inferior olive, and cerebellum*. J Comp Neurol, 1983. **220**(2): p. 147-67.
87. Mantle-St John, L.A. and D.J. Tracey, *Somatosensory nuclei in the brainstem of the rat: independent projections to the thalamus and cerebellum*. J Comp Neurol, 1987. **255**(2): p. 259-71.
88. Bernard, J.F., M. Peschanski, and J.M. Besson, *A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain*. Neurosci Lett, 1989. **100**(1-3): p. 83-8.
89. Hayashi, H. and T. Tabata, *Pulpal and cutaneous inputs to somatosensory neurons in the parabrachial area of the cat*. Brain Res, 1990. **511**(1): p. 177-9.
90. Craig, A.D., Jr. and H. Burton, *Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedius in medial thalamus: a possible pain center*. J Neurophysiol, 1981. **45**(3): p. 443-66.
91. Peschanski, M., et al., *Ultrastructural analysis of the terminals of various somatosensory pathways in the ventrobasal complex of the rat thalamus: an electron-microscopic study using wheatgerm agglutinin conjugated to horseradish peroxidase as an axonal tracer*. Somatosens Res, 1985. **3**(1): p. 75-87.
92. Shigenaga, Y., et al., *The cells of origin of cat trigeminothalamic projections: especially in the caudal medulla*. Brain Res, 1983. **277**(2): p. 201-22.
93. Goadsby, P.J., et al., *Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing*. Physiol Rev, 2017. **97**(2): p. 553-622.

94. Goadsby, P.J., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system*. Ann Neurol, 1988. **23**(2): p. 193-6.
95. Burstein, R., *Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization*. Pain, 2001. **89**(2-3): p. 107-10.
96. Kaube, H., et al., *Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus?* Neurology, 2002. **58**(8): p. 1234-8.
97. Strassman, A.M., S.A. Raymond, and R. Burstein, *Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches*. Nature, 1996. **384**(6609): p. 560-4.
98. Nagata, E., et al., *The middle meningeal artery during a migraine attack: 3T magnetic resonance angiography study*. Intern Med, 2009. **48**(24): p. 2133-5.
99. Schoonman, G.G., et al., *Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study*. Brain, 2008. **131**(Pt 8): p. 2192-200.
100. Asghar, M.S., et al., *Evidence for a vascular factor in migraine*. Ann Neurol, 2011. **69**(4): p. 635-45.
101. Schytz, H.W., G.G. Schoonman, and M. Ashina, *What have we learnt from triggering migraine?* Curr Opin Neurol, 2010. **23**(3): p. 259-65.
102. Antonova, M., et al., *Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura*. Cephalalgia, 2012. **32**(11): p. 822-33.
103. Benarroch, E.E., *CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications*. Neurology, 2011. **77**(3): p. 281-7.
104. Connor, K.M., et al., *Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine*. Neurology, 2009. **73**(12): p. 970-7.
105. Ho, T.W., et al., *Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial*. Lancet, 2008. **372**(9656): p. 2115-23.
106. Ho, T.W., et al., *Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine*. Neurology, 2008. **70**(16): p. 1304-12.
107. Olesen, J., et al., *Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine*. N Engl J Med, 2004. **350**(11): p. 1104-10.
108. Negro, A., et al., *CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine?* Expert Opin Investig Drugs, 2012. **21**(6): p. 807-18.

109. Bigal, M.E., et al., *Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study*. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(11): p. 1081-90.
110. Dodick, D.W., et al., *Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(11): p. 1100-7.
111. Dodick, D.W., et al., *Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(9): p. 885-92.
112. Sun, H., et al., *Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(4): p. 382-90.
113. Deen, M., et al., *Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review*. *Cephalalgia*, 2017. **37**(3): p. 251-264.
114. Hamel, E., *Serotonin and migraine: biology and clinical implications*. *Cephalalgia*, 2007. **27**(11): p. 1293-300.
115. Panconesi, A., *Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory*. *J Headache Pain*, 2008. **9**(5): p. 267-76.
116. Farkkila, M., et al., *Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study*. *Lancet Neurol*, 2012. **11**(5): p. 405-13.
117. Ferrari, M.D., et al., *Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial*. *Cephalalgia*, 2010. **30**(10): p. 1170-8.
118. Nelson, D.L., et al., *Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan*. *Cephalalgia*, 2010. **30**(10): p. 1159-69.
119. Lance, J.W. and M. Anthony, *Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients*. *Arch Neurol*, 1966. **15**(4): p. 356-61.
120. Merikangas, K.R., et al., *Migraine and depression: association and familial transmission*. *J Psychiatr Res*, 1988. **22**(2): p. 119-29.
121. Devoto, M., et al., *Segregation analysis of migraine in 128 families*. *Cephalalgia*, 1986. **6**(2): p. 101-5.
122. Honkasalo, M.L., et al., *Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs*. *Headache*, 1995. **35**(2): p. 70-8.
123. Gormley, P., et al., *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine*. *Nat Genet*, 2016. **48**(8): p. 856-66.

124. Lafreniere, R.G., et al., *A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura*. Nat Med, 2010. **16**(10): p. 1157-60.
125. Brennan, K.C., et al., *Casein kinase idelta mutations in familial migraine and advanced sleep phase*. Sci Transl Med, 2013. **5**(183): p. 183ra56, 1-11.
126. de Vries, B., et al., *Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set*. Cephalalgia, 2016. **36**(7): p. 604-14.
127. Moschiano, F., et al., *The role of the clinician in interpreting conventional neuroimaging findings in migraine patients*. Neurol Sci, 2007. **28 Suppl 2**: p. S114-7.
128. Fazekas, F., et al., *The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study*. Headache, 1992. **32**(6): p. 287-91.
129. Kruit, M.C., et al., *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions*. JAMA, 2004. **291**(4): p. 427-34.
130. Rocca, M.A., et al., *Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1765-70.
131. Valfre, W., et al., *Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine*. Headache, 2008. **48**(1): p. 109-17.
132. Colombo, B., D. Dalla Libera, and G. Comi, *Brain white matter lesions in migraine: what's the meaning?* Neurol Sci, 2011. **32 Suppl 1**: p. S37-40.
133. Kruit, M.C., et al., *Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine*. Stroke, 2006. **37**(4): p. 1109-12.
134. Kruit, M.C., et al., *Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study*. Cephalalgia, 2010. **30**(2): p. 129-36.
135. Rozen, T.D., *Vanishing cerebellar infarcts in a migraine patient*. Cephalalgia, 2007. **27**(6): p. 557-60.
136. Rozen, T.D., *Images from headache: white matter lesions of migraine are not static*. Headache, 2010. **50**(2): p. 305-6.
137. Rocca, M.A., et al., *Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Stroke, 2003. **34**(3): p. 665-70.
138. Bousser, M.G. and K.M. Welch, *Relation between migraine and stroke*. Lancet Neurol, 2005. **4**(9): p. 533-42.
139. Welch, K.M., *Stroke and migraine--the spectrum of cause and effect*. Funct Neurol, 2003. **18**(3): p. 121-6.

140. Elkind, M.S., *Endothelial repair capacity and migraine: the fix is in*. Neurology, 2008. **70**(17): p. 1506-7.
141. Lee, S.T., et al., *Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine*. Neurology, 2008. **70**(17): p. 1510-7.
142. Scher, A.I., et al., *Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study*. Neurology, 2005. **64**(4): p. 614-20.
143. Del Zotto, E., et al., *Migraine and ischemic stroke: a debated question*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(8): p. 1399-421.
144. Tietjen, G.E., *Migraine as a systemic vasculopathy*. Cephalalgia, 2009. **29**(9): p. 987-96.
145. Kruit, M.C., et al., *Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study*. Brain, 2005. **128**(Pt 9): p. 2068-77.
146. Kurth, T., et al., *Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study*. BMJ, 2011. **342**: p. c7357.
147. Scher, A.I., et al., *Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts*. JAMA, 2009. **301**(24): p. 2563-70.
148. Palm-Meinders, I.H., et al., *Structural brain changes in migraine*. JAMA, 2012. **308**(18): p. 1889-97.
149. Aradi, M., et al., *Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients*. Headache, 2013. **53**(5): p. 752-63.
150. Yu, D., et al., *Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study*. Cephalalgia, 2013. **33**(1): p. 34-42.
151. Li, X.L., et al., *A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder*. Headache, 2011. **51**(2): p. 237-45.
152. Coppola, G., et al., *Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study*. Eur J Neurol, 2014. **21**(2): p. 287-e13.
153. de Tommaso, M., et al., *Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(3): p. 144-55.
154. Kim, J.H., et al., *Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study*. Cephalalgia, 2008. **28**(6): p. 598-604.
155. Schmitz, N., et al., *Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine*. Headache, 2008. **48**(7): p. 1044-55.
156. Schmidt-Wilcke, T., et al., *Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls*. Cephalalgia, 2008. **28**(1): p. 1-4.

157. Jin, C., et al., *Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura*. NMR Biomed, 2013. **26**(1): p. 58-64.
158. Yuan, K., et al., *Altered structure and resting-state functional connectivity of the basal ganglia in migraine patients without aura*. J Pain, 2013. **14**(8): p. 836-44.
159. Messina, R., et al., *Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis*. Radiology, 2013. **268**(1): p. 170-80.
160. Hansen, J.M., et al., *Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording*. Brain, 2013. **136**(Pt 12): p. 3589-95.
161. Granziera, C., et al., *Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: a multiparametric study at 3 T*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(4): p. 1461-8.
162. Teutsch, S., et al., *Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation*. Neuroimage, 2008. **42**(2): p. 845-9.
163. Gwilym, S.E., et al., *Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(10): p. 2930-40.
164. Afridi, S.K., et al., *A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate*. Brain, 2005. **128**(Pt 4): p. 932-9.
165. Weiller, C., et al., *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks*. Nat Med, 1995. **1**(7): p. 658-60.
166. Denuelle, M., et al., *Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks*. Headache, 2007. **47**(10): p. 1418-26.
167. Maniyar, F.H., et al., *Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks*. Brain, 2014. **137**(Pt 1): p. 232-41.
168. Schwedt, T.J., et al., *Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine*. Cephalalgia, 2014. **34**(12): p. 947-58.
169. Maleki, N., et al., *Common hippocampal structural and functional changes in migraine*. Brain Struct Funct, 2013. **218**(4): p. 903-12.
170. Maleki, N., et al., *Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine*. Cephalalgia, 2012. **32**(8): p. 607-20.
171. Rocca, M.A., et al., *Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T tractography study*. Cephalalgia, 2008. **28**(10): p. 1061-8.
172. Kruit, M.C., et al., *Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study*. Cephalalgia, 2009. **29**(3): p. 351-9.

173. Weber, F. and A. Goriup, *Prevalence of right-to-left shunts in active fighter pilots*. Aviat Space Environ Med, 2007. **78**(2): p. 135-6.
174. Kernan, W.N., et al., *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(7): p. 2160-236.
175. Del Sette, M., et al., *Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study*. Cerebrovasc Dis, 1998. **8**(6): p. 327-30.
176. Di Tullio, M., et al., *Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients*. Stroke, 1993. **24**(7): p. 1020-4.
177. Del Sette, M., et al., *Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2254-6.
178. Chessa, M., et al., *Is it too early to recommend patent foramen ovale closure for all patients who suffer from migraine? A single-centre study*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009. **10**(5): p. 401-5.
179. Schwedt, T.J., B.M. Demaerschalk, and D.W. Dodick, *Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review*. Cephalalgia, 2008. **28**(5): p. 531-40.
180. Lip, P.Z. and G.Y. Lip, *Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review*. Am J Med, 2014. **127**(5): p. 411-20.
181. Wilmshurst, P. and S. Nightingale, *Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts*. Clin Sci (Lond), 2001. **100**(2): p. 215-20.
182. Wilmshurst, P., M. Pearson, and S. Nightingale, *Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts*. Clin Sci (Lond), 2005. **108**(4): p. 365-7.
183. Schwerzmann, M., et al., *Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura*. Neurology, 2005. **65**(9): p. 1415-8.
184. Wilmshurst, P.T., et al., *Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura*. Heart, 2004. **90**(11): p. 1315-20.
185. Dinia, L., et al., *Diffusion MRI during migraine with aura attack associated with diagnostic microbubbles injection in subjects with large PFO*. Headache, 2007. **47**(10): p. 1455-6.
186. Sharma, A., N. Gheewala, and P. Silver, *Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review*. Echocardiography, 2011. **28**(8): p. 913-7.
187. Butera, G., et al., *Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale*

- percutaneous closure: much ado about nothing?* Catheter Cardiovasc Interv, 2010. **75**(4): p. 494-504.
188. Kato, Y., et al., *New-onset migraine with aura after transcatheter closure of atrial septal defect.* J Headache Pain, 2012. **13**(6): p. 493-5.
 189. Tembl, J., et al., *Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers.* J Headache Pain, 2007. **8**(1): p. 7-12.
 190. Nozari, A., et al., *Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale.* Ann Neurol, 2010. **67**(2): p. 221-9.
 191. Sevgi, E.B., et al., *Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine.* J Am Heart Assoc, 2012. **1**(6): p. e001735.
 192. Prandota, J., *Migraine associated with patent foramen ovale may be caused by reactivation of cerebral toxoplasmosis triggered by arterial blood oxygen desaturation.* Int J Neurosci, 2010. **120**(2): p. 81-7.
 193. Grotemeyer, K.H., et al., *Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis--a double-blind cross-over study.* Headache, 1990. **30**(10): p. 639-41.
 194. Wilmschurst, P.T., et al., *Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects.* Heart, 2005. **91**(9): p. 1173-5.
 195. Borgdorff, P. and G.J. Tangelder, *Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release.* Headache, 2012. **52**(8): p. 1298-318.
 196. Wolf, M.E., et al., *Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction.* Neurology, 2011. **76**(22): p. 1911-7.
 197. Lantz, M., et al., *Prevalence of migraine headache in an in-patient stroke population.* Acta Neurol Scand, 2015. **131**(5): p. 290-7.
 198. Wilmschurst, P.T., et al., *Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons.* Lancet, 2000. **356**(9242): p. 1648-51.
 199. Dowson, A., et al., *Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache.* Circulation, 2008. **117**(11): p. 1397-404.
 200. Berdat, P.A., et al., *Surgical management of complications after transcatheter closure of an atrial septal defect or patent foramen ovale.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **120**(6): p. 1034-9.
 201. Harriott, A.M. and K.M. Barrett, *Dissecting the association between migraine and stroke.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2015. **15**(3): p. 5.

202. Gudmundsson, L.S., et al., *Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study*. BMJ, 2010. **341**: p. c3966.
203. Lee, M.J., C. Lee, and C.S. Chung, *The Migraine-Stroke Connection*. J Stroke, 2016. **18**(2): p. 146-56.
204. Sacco, S. and T. Kurth, *Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease*. Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(9): p. 524.
205. Kurth, T., et al., *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study*. BMJ, 2016. **353**: p. i2610.
206. O'Keefe, S.T., N.P. Tsapatsaris, and W.P. Beetham, Jr., *Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees*. J Rheumatol, 1993. **20**(7): p. 1187-8.
207. Wang, Y.C., et al., *Increased risk of ischemic heart disease in young patients with migraine: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study*. Int J Cardiol, 2014. **172**(1): p. 213-6.
208. Sacco, S., et al., *Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis*. Stroke, 2013. **44**(11): p. 3032-8.
209. Sacco, S., S. Ricci, and A. Carolei, *Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management*. Cephalalgia, 2012. **32**(10): p. 785-95.
210. Gaist, D., et al., *Migraine and risk of hemorrhagic stroke: a study based on data from general practice*. J Headache Pain, 2014. **15**: p. 74.
211. Etminan, M., et al., *Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2005. **330**(7482): p. 63.
212. Spector, J.T., et al., *Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis*. Am J Med, 2010. **123**(7): p. 612-24.
213. Kurth, T., H. Chabriat, and M.G. Bousser, *Migraine and stroke: a complex association with clinical implications*. Lancet Neurol, 2012. **11**(1): p. 92-100.
214. de Falco, F.A. and A. de Falco, *Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke?* Neurol Sci, 2015. **36 Suppl 1**: p. 57-60.
215. MacClellan, L.R., et al., *Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study*. Stroke, 2007. **38**(9): p. 2438-45.
216. Laurell, K., et al., *Migrainous infarction: a Nordic multicenter study*. Eur J Neurol, 2011. **18**(10): p. 1220-6.
217. Malik, R., et al., *Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants*. Neurology, 2015. **84**(21): p. 2132-45.

218. Eikermann-Haerter, K., *Spreading depolarization may link migraine and stroke*. Headache, 2014. **54**(7): p. 1146-57.
219. Arto, V., et al., *Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study*. Cerebrovasc Dis, 2010. **30**(1): p. 36-40.
220. Bigal, M.E., et al., *Migraine and cardiovascular disease: a population-based study*. Neurology, 2010. **74**(8): p. 628-35.
221. Schurks, M., et al., *Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e22106.
222. Stam, A.H., et al., *Migraine and genetic and acquired vasculopathies*. Cephalalgia, 2009. **29**(9): p. 1006-17.
223. Eikermann-Haerter, K. and C. Ayata, *Cortical spreading depression and migraine*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010. **10**(3): p. 167-73.
224. Ayata, C. and M. Lauritzen, *Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature*. Physiol Rev, 2015. **95**(3): p. 953-93.
225. Kazemi, H., E.J. Speckmann, and A. Gorji, *Familial hemiplegic migraine and spreading depression*. Iran J Child Neurol, 2014. **8**(3): p. 6-11.
226. Lauritzen, M. and A.J. Strong, *'Spreading depression of Leao' and its emerging relevance to acute brain injury in humans*. J Cereb Blood Flow Metab, 2017. **37**(5): p. 1553-1570.
227. Tietjen, E.G., *Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications*. Cephalalgia, 2007. **27**(8): p. 981-7.
228. Seitz, I., U. Dirnagl, and U. Lindauer, *Impaired vascular reactivity of isolated rat middle cerebral artery after cortical spreading depression in vivo*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(5): p. 526-30.
229. Bigal, M.E., *Migraine and cardiovascular disease*. Arq Neuropsiquiatr, 2011. **69**(1): p. 122-9.
230. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 439-47.
231. Tietjen, G.E., *Circulating microparticles in migraine with aura: cause or consequence, a link to stroke*. Cephalalgia, 2015. **35**(2): p. 85-7.
232. Rajendran, P., et al., *The vascular endothelium and human diseases*. Int J Biol Sci, 2013. **9**(10): p. 1057-69.
233. Liman, T.G., et al., *Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura*. Cephalalgia, 2015. **35**(2): p. 88-94.
234. Tietjen, G.E., et al., *Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women*. Stroke, 2009. **40**(9): p. 2977-82.

235. Rodriguez-Osorio, X., et al., *Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine*. Neurology, 2012. **79**(5): p. 474-9.
236. Akin, A. and D. Bilensoy, *Cerebrovascular reactivity to hypercapnia in migraine patients measured with near-infrared spectroscopy*. Brain Res, 2006. **1107**(1): p. 206-14.
237. Rajan, R., D. Khurana, and V. Lal, *Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(11): p. 1253-7.
238. Vernieri, F., et al., *Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study*. Cephalalgia, 2008. **28**(7): p. 689-95.
239. Hagen, K., et al., *Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(4): p. 463-6.
240. Tronvik, E., et al., *Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study*. J Headache Pain, 2011. **12**(3): p. 347-53.
241. Gardener, H., et al., *Hypertension and Migraine in the Northern Manhattan Study*. Ethn Dis, 2016. **26**(3): p. 323-30.
242. Ornello, R., et al., *Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Headache Pain, 2015. **16**: p. 27.
243. Queiroz, L.P., et al., *A nationwide population-based study of migraine in Brazil*. Cephalalgia, 2009. **29**(6): p. 642-9.
244. Ligong, Z., et al., *Effect of Obesity and Leptin Level on Migraineurs*. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 3270-4.
245. Winsvold, B.S., et al., *Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study*. Eur J Neurol, 2011. **18**(3): p. 504-11.
246. Le, H., et al., *Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study*. J Headache Pain, 2011. **12**(2): p. 157-72.
247. Sacco, S., et al., *Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases*. Cephalalgia, 2015. **35**(2): p. 146-64.
248. Rozen, T.D., *A history of cigarette smoking is associated with the development of cranial autonomic symptoms with migraine headaches*. Headache, 2011. **51**(1): p. 85-91.
249. Taylor, F.R., *Tobacco, Nicotine, and Headache*. Headache, 2015. **55**(7): p. 1028-44.
250. Hozawa, A., et al., *The association of cigarette smoking with self-reported disease before middle age: the Coronary Artery Risk*

- Development in Young Adults (CARDIA) study*. Prev Med, 2006. **42**(3): p. 193-9.
251. Katsarava, Z. and C. Weimar, *Migraine and stroke*. J Neurol Sci, 2010. **299**(1-2): p. 42-4.
 252. Rockett, F.C., et al., *Cardiovascular disease risk in women with migraine*. J Headache Pain, 2013. **14**: p. 75.
 253. Roberto, G., et al., *Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies*. Cephalalgia, 2015. **35**(2): p. 118-31.
 254. Becker, C., et al., *Migraine and the risk of stroke, TIA, or death in the UK (CME)*. Headache, 2007. **47**(10): p. 1374-84.
 255. Martin, V.T. and J.A. Goldstein, *Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine*. Am J Med, 2005. **118 Suppl 1**: p. 36S-44S.
 256. Faubion, S.S., P.M. Casey, and L.T. Shuster, *Hormonal contraception and migraine: clinical considerations*. Curr Pain Headache Rep, 2012. **16**(5): p. 461-6.
 257. Calhoun, A., *Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine?* Headache, 2012. **52**(4): p. 648-60.
 258. Calhoun, A.H., *Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk?* Headache, 2017. **57**(2): p. 184-193.
 259. Martin, V.T. and M. Behbehani, *Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part 2*. Headache, 2006. **46**(3): p. 365-86.
 260. Willie, C.K., et al., *Integrative regulation of human brain blood flow*. J Physiol, 2014. **592**(5): p. 841-59.
 261. Ainslie, P.N. and J. Duffin, *Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009. **296**(5): p. R1473-95.
 262. Azevedo, E., et al., *Interplay of cerebral autoregulation and neurovascular coupling evaluated by functional TCD in different orthostatic conditions*. J Neurol, 2007. **254**(2): p. 236-41.
 263. Castro, P.M., et al., *Autonomic dysfunction affects dynamic cerebral autoregulation during Valsalva maneuver: comparison between healthy and autonomic dysfunction subjects*. J Appl Physiol (1985), 2014. **117**(3): p. 205-13.
 264. Rosengarten, B., O. Huwendiek, and M. Kaps, *Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system*. Ultrasound Med Biol, 2001. **27**(2): p. 189-93.
 265. Harper, A.M. and H.I. Glass, *Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal*

- and low arterial blood pressures. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1965. 28(5): p. 449-52.*
266. Sharma, V.K., et al., *Role of Multimodal Evaluation of Cerebral Hemodynamics in Selecting Patients with Symptomatic Carotid or Middle Cerebral Artery Steno-occlusive Disease for Revascularization. J Vasc Interv Neurol, 2008. 1(4): p. 96-101.*
 267. Brown, M.M., et al., *Reactivity of the cerebral circulation in patients with carotid occlusion. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986. 49(8): p. 899-904.*
 268. Gur, D., et al., *Progress in cerebrovascular disease: local cerebral blood flow by xenon enhanced CT. Stroke, 1982. 13(6): p. 750-8.*
 269. Gibbs, J.M., et al., *Cerebral haemodynamics in occlusive carotid-artery disease. Lancet, 1985. 1(8434): p. 933-4.*
 270. Markus, H.S. and M.J. Harrison, *Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. Stroke, 1992. 23(5): p. 668-73.*
 271. Kety, S.S. and C.F. Schmidt, *The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. J Clin Invest, 1948. 27(4): p. 476-83.*
 272. Ahnstedt, H., et al., *Male-female differences in upregulation of vasoconstrictor responses in human cerebral arteries. PLoS One, 2013. 8(4): p. e62698.*
 273. Miyazaki, M. and K. Kato, *Measurement of Cerebral Blood Flow by Ultrasonic Doppler Technique; Hemodynamic Comparison of Right and Left Carotid Artery in Patients with Hemiplegia. Jpn Circ J, 1965. 29: p. 383-6.*
 274. Valdueza, J.M., et al., *Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. 18(10): p. 1929-34.*
 275. Aaslid, R., et al., *Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. Stroke, 1991. 22(9): p. 1148-54.*
 276. Huber, P. and J. Handa, *Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man. Invest Radiol, 1967. 2(1): p. 17-32.*
 277. Topcuoglu, M.A., A. Unal, and E.M. Arsava, *Advances in transcranial Doppler clinical applications. Expert Opin Med Diagn, 2010. 4(4): p. 343-58.*
 278. Panerai, R.B., et al., *Frequency-domain analysis of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. Med Biol Eng Comput, 1998. 36(3): p. 315-22.*

279. Aaslid, R., et al., *Cerebral autoregulation dynamics in humans*. Stroke, 1989. **20**(1): p. 45-52.
280. Sorond, F.A., et al., *Neurovascular coupling is impaired in slow walkers: the MOBILIZE Boston Study*. Ann Neurol, 2011. **70**(2): p. 213-20.
281. Sorond, F.A., et al., *Cerebral blood flow regulation during cognitive tasks: effects of healthy aging*. Cortex, 2008. **44**(2): p. 179-84.
282. Mandell, D.M., et al., *Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis*. Stroke, 2008. **39**(7): p. 1993-8.
283. Noth, U., et al., *Mapping of the cerebral vascular response to hypoxia and hypercapnia using quantitative perfusion MRI at 3 T*. NMR Biomed, 2008. **21**(5): p. 464-72.
284. Piechnik, S.K., P.A. Chiarelli, and P. Jezzard, *Modelling vascular reactivity to investigate the basis of the relationship between cerebral blood volume and flow under CO₂ manipulation*. Neuroimage, 2008. **39**(1): p. 107-18.
285. Stefani, A., et al., *CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia*. J Neurol Sci, 2009. **283**(1-2): p. 109-15.
286. van Beek, A.H., et al., *Oscillations in cerebral blood flow and cortical oxygenation in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2012. **33**(2): p. 428 e21-31.
287. Azevedo, E., et al., *Deep brain stimulation does not change neurovascular coupling in non-motor visual cortex: an autonomic and visual evoked blood flow velocity response study*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(9): p. 600-3.
288. Santos, G.A., et al., *Pathophysiologic differences in cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 2016. **86**(21): p. 1950-6.
289. Czosnyka, M., et al., *Age, intracranial pressure, autoregulation, and outcome after brain trauma*. J Neurosurg, 2005. **102**(3): p. 450-4.
290. Marshall, R.S., et al., *Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 945-9.
291. Dawson, S.L., et al., *Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2000. **10**(2): p. 126-32.
292. Topcuoglu, M.A., et al., *Cerebral vasomotor reactivity in reversible cerebral vasoconstriction syndrome*. Cephalalgia, 2017. **37**(6): p. 541-547.
293. Azevedo, E., et al., *Functional transcranial Doppler: presymptomatic changes in Fabry disease*. Eur Neurol, 2012. **67**(6): p. 331-7.

294. Azevedo, E., et al., *Autonomic dysfunction affects cerebral neurovascular coupling*. Clin Auton Res, 2011. **21**(6): p. 395-403.
295. Liboni, W., et al., *Why do we need NIRS in migraine?* Neurol Sci, 2007. **28 Suppl 2**: p. S222-4.
296. Kastrup, A., et al., *Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study*. Headache, 1998. **38**(8): p. 608-13.
297. Silvestrini, M., et al., *Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura*. Stroke, 1995. **26**(1): p. 81-3.
298. Dora, B. and S. Balkan, *Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura*. Cephalalgia, 2002. **22**(4): p. 288-90.
299. Reinhard, M., et al., *Preserved dynamic cerebral autoregulation in the middle cerebral artery among persons with migraine*. Exp Brain Res, 2007. **180**(3): p. 517-23.
300. Chan, S.T., et al., *Transcranial Doppler study of cerebrovascular reactivity: are migraineurs more sensitive to breath-hold challenge?* Brain Res, 2009. **1291**: p. 53-9.
301. Akgun, H., et al., *Reduced breath holding index in patients with chronic migraine*. Acta Neurol Belg, 2015. **115**(3): p. 323-7.
302. Silvestrini, M., et al., *Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura*. Headache, 1996. **36**(1): p. 37-40.
303. Silvestrini, M., et al., *Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine*. Headache, 2004. **44**(1): p. 29-34.
304. Vanmolkot, F.H., L.M. Van Bortel, and J.N. de Hoon, *Altered arterial function in migraine of recent onset*. Neurology, 2007. **68**(19): p. 1563-70.
305. Ailani, J., *Migraine and patent foramen ovale*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014. **14**(2): p. 426.
306. Mattle, H.P., et al., *Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial*. Eur Heart J, 2016. **37**(26): p. 2029-36.
307. Xing, Y.Q., et al., *Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 39081.
308. Kanwar, S.M., et al., *Coincidental Impact of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure on Migraine with and without Aura - A Comprehensive Meta-Analysis*. Clin Trials Regul Sci Cardiol, 2016. **15**: p. 7-13.
309. Dalkara, T., A. Nozari, and M.A. Moskowitz, *Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation*. Lancet Neurol, 2010. **9**(3): p. 309-17.

310. Lopez, M.F., et al., *Heart-brain signaling in patent foramen ovale-related stroke: differential plasma proteomic expression patterns revealed with a 2-pass liquid chromatography-tandem mass spectrometry discovery workflow*. J Investig Med, 2012. **60**(8): p. 1122-30.
311. Kaaro, J., et al., *Is migraine a lateralization defect?* Neuroreport, 2008. **19**(13): p. 1351-3.
312. Guo, Z.N., et al., *Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with a right-to-left shunt: a potential mechanism of migraine and cryptogenic stroke*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e104849.
313. Caputi, L., et al., *Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura?* Headache, 2010. **50**(8): p. 1320-7.
314. Chapman, L.J. and J.P. Chapman, *The measurement of handedness*. Brain Cogn, 1987. **6**(2): p. 175-83.
315. Topcuoglu, M.A., H. Aydin, and E. Saka, *Occipital cortex activation studied with simultaneous recordings of functional transcranial Doppler ultrasound (fTCD) and visual evoked potential (VEP) in cognitively normal human subjects: effect of healthy aging*. Neurosci Lett, 2009. **452**(1): p. 17-22.
316. Ertas, M., et al., *Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire*. Headache, 2004. **44**(8): p. 786-93.
317. Chatterton, M.L., et al., *Reliability and validity of the migraine therapy assessment questionnaire*. Headache, 2002. **42**(10): p. 1006-15.
318. Nachit-Ouinekh, F., et al., *Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity*. Eur J Neurol, 2005. **12**(3): p. 189-93.
319. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries*. J Neurosurg, 1982. **57**(6): p. 769-74.
320. Alexandrov, A.V. and D. V., *Insonation techniques and diagnostic criteria for transcranial Doppler sonography*. . Acta Clin Croat., 1999. **38**: p. 97-108.
321. Lao, A.Y., et al., *Detection of right-to-left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria*. J Neuroimaging, 2008. **18**(4): p. 402-6.
322. Topcuoglu, M.A., *Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects*. J Neurochem, 2012. **123** Suppl 2: p. 39-51.
323. Florence, G., et al., *Spreading depression reversibly impairs autoregulation of cortical blood flow*. Am J Physiol, 1994. **266**(4 Pt 2): p. R1136-40.

324. Lauritzen, M., *Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response*. J Cereb Blood Flow Metab, 1984. **4**(4): p. 546-54.
325. Caplan, L.R. and M. Hennerici, *Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke*. Arch Neurol, 1998. **55**(11): p. 1475-82.
326. Fiermonte, G., et al., *Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study*. Acta Neurol Scand, 1995. **92**(2): p. 166-9.
327. Thomsen, L.L., H.K. Iversen, and J. Olesen, *Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura--a transcranial Doppler study during hyperventilation*. Cephalalgia, 1995. **15**(3): p. 211-5.
328. Butler, B.D. and B.A. Hills, *The lung as a filter for microbubbles*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979. **47**(3): p. 537-43.