

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAĞDAN SOLA GEÇİŞLİ PATENT FORAMEN OVALESİ VE**  
**AURALI MİGRENİ OLAN HASTALARDA MİKROEMBOLİLERİN**  
**SEREBRAL BİYOELEKTRİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN**  
**SPEKTRAL EEG ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Eser Başak SEVGİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2008**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAĞDAN SOLA GEÇİŞLİ PATENT FORAMEN OVALESİ VE**  
**AURALI MİGRENİ OLAN HASTALARDA MİKROEMBOLİLERİN**  
**SEREBRAL BİYOELEKTRİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN**  
**SPEKTRAL EEG ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Eser Başak SEVGİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Prof. Dr. Turgay DALKARA**

**Prof. Dr. Mehmet DEMİRCİ**

**ANKARA**

**2008**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık çalışmam boyunca büyük desteğini gördüğüm, tezimin tasarım ve sonuçlanmasında bana en büyük yardımı sağlayan, bu dönem boyunca sabrını benden esirgemeyen, her zaman bana moral veren, büyük saygı duyduğum, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Turgay Dalkara'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanması esnasında, teknik ve bilimsel birikimleri konusunda desteğini esirgemeyen ve tezimin oluşmasındaki her basamakta özellikle uygulanması ve değerlendirilmesi döneminde sabırla yardımcı olan ve zamanını bana ayıran, Prof. Dr. Mehmet Demirci ve Uzm. Dr. Çağrı Temuçin'e teşekkür ederim. Uzmanlık tezimin hasta seçimi, uygulanması ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu ve Doç. Dr. Yasemin Özdemir'e teşekkür ederim.

Çalışmalarımı yürütebilmek için gerekli desteği sağlayan değerli çalışma arkadaşlarıma, tez dönemim dışında, uzmanlık çalışmam boyunca bilgi, birikim ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarıma ve bana destek veren tüm nöroloji personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca her zaman yanımda olan, yetişmemde büyük katkıları bulunan, nerdeyse benimle beraber uzmanlık eğitimi alan canım aileme ve özverileri için tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

## ÖZET

**Sevgi EB. Sağdan sola geçişli PFO'su ve auralı migreni olan hastalarda mikroembolilerin serebral biyoelektrik aktivite üzerine etkisinin spektral EEG analizi ile araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2008.**

Son yıllarda auralı migren hastalarında patent foramen ovale (PFO) sıklığının, aurasız migren ve sağlıklı kontrollere oranla yüksek olduğunu saptanmıştır. Serebrovasküler olay geçiren PFO'lu hastalarda ise %52 oranında auralı migren olduğu gösterilmiştir. Kalpte sağdan sola şanti olan hastalarda mikroemboliler, kortikal yayılan depresyon veya benzeri bir biyoelektrik olaya yol açarak görsel aura ve migren atağını tetikleyebilir. Bu çalışmada, sağdan sola şanti olan auralı migren hastaları (n=7) ile migren hikayesi olmayan ama sağdan sola şantlı PFO'su olan kontrollerde (n=7) intravenöz mikro kabarcık enjeksiyonu sonrasında serebral biyoelektrik aktivitede oluşan olası değişikliklerin spektral EEG ile gösterilmesi amaçlanmıştır ayrıca kabarcıkların posterior serebral arterden geçişi transkraniyal doppler ile izlenmiştir. Mikro kabarcıklar migren hastalarında hemisferlerin posterior bölgelerinde kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı teta (n=4) ve alfa (n=3) bandında artma şeklinde relatif güç değişikliğine yol açtı. Kabarcık enjeksiyonu sonrasında sadece migrenlilerde her iki hemisfer arasında teta (hastalarda 2.12, kontrollerde 1.10 db) ve alfa bantları (hastalarda 2.30 kontrollerde 0.99 db) ile total (hastalarda 2.33 kontrollerde 1.21 db) mutlak güç spektrumunda anlamlı derecede asimetri saptandı. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrasında bir migrenli hastada ayrıca aura ve baş ağrısı gelişti. Bu bulgular, mikro embolilerin auralı migren hastalarında serebral biyoelektrik aktivitede hemisferlerin arka kesimlerinde bilateral değişiklikler ile hemisferler arasında asimetrik multifokal değişikliklere yol açabileceği ve uygun koşullarda aura ve baş ağrısı tetikleyebileceği görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Aura, kortikal yayılan depresyon, migren, spektral EEG analizi, transkraniyal doppler ultrasonografi

## ABSTRACT

**Sevgi EB. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Neurology. A study on the effect of air micro embolism on cerebral bioelectrical activity with spectral EEG in migraine patients with aura and patent foramen ovale. Neurology. Ankara, 2008.**

It has recently been reported that the prevalence of PFO is higher in migraine with aura compared to migraine without aura and healthy controls. Fifty-two % of stroke patients with PFO also have migraine with aura. It is likely that paradoxical micro emboli in patients with right to left shunt might induce cortical spreading depression (CSD) or a similar event to initiate visual aura and migraine attack. In this study, we aimed to show the possible changes in cerebral bioelectrical activity after intravenous micro bubble injections in migraine patients with aura and right to left cardiac shunt (n: 7). Seven patients without migraine but with right to left shunt served as controls. Bioelectrical activity was evaluated with spectral EEG and, passage of the micro bubbles through the posterior cerebral artery was monitored with transcranial Doppler ultrasound. Micro bubbles caused statistically significant relative power increase in theta (n: 4) and alpha bands (n: 3) at posterior regions the hemispheres in migraine patients compared to controls. After micro bubble injection, only migraine patients showed significant asymmetry between the 2 hemispheres in theta (2.12 v.s. 1.10 dB, patients and controls, respectively) and alpha (2.30 v.s. 0.99) bands and, in total absolute power (2.33 v.s. 1.21). In addition to these changes, aura and headache developed in one patient after micro bubble injection. These findings demonstrate that cerebral micro embolism may cause bilateral bioelectrical changes at posterior parts of the hemispheres as well as multifocal asymmetric changes between the two hemispheres and, suggest that it may induce aura and headache under the presence of physiologically facilitating conditions.

**Key words:** Aura, cortical spreading depression, migraine, spectral EEG analysis, transcranial doppler ultrasonography

## İÇİNDEKİLER

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR                                         | iii  |
| ÖZET                                             | iv   |
| ABSTRACT                                         | v    |
| İÇİNDEKİLER                                      | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                          | viii |
| ŞEKİLLER                                         | x    |
| TABLolar                                         | xi   |
| GİRİŞ                                            | 1    |
| GENEL BİLGİLER                                   | 4    |
| 2.1. Migren tanımı ve kliniği                    | 4    |
| 2.2. Migren patofizyolojisi                      | 5    |
| 2.3. Migren ve PFO                               | 8    |
| 2.4. KYD'un gösterilmesinde kullanılan teknikler | 9    |
| 2.5. TKD mikro kabarcık testi                    | 16   |
| GEREÇ VE YÖNTEM                                  | 18   |
| 3.1. Deneklerin seçimi                           | 18   |
| 3.2. TKD ve EEG uygulanması                      | 18   |
| 3.3. EEG kayıt yöntemi                           | 19   |
| 3.4. EEG analizi                                 | 20   |
| 3.5. İstatistiksel değerlendirme                 | 25   |
| BULGULAR                                         | 26   |
| 4.1. Klinik bulgular                             | 26   |
| 4.2. TKD bulguları                               | 27   |
| 4.3. Elektrofizyolojik bulgular                  | 28   |

|           |    |
|-----------|----|
| TARTIŞMA  | 41 |
| SONUÇLAR  | 44 |
| KAYNAKLAR | 45 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR (Alfabetik sıra ile )

|                         |                                                                  |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>ADC:</b>             | Apparent diffusion coefficients                                  |
| <b>ASA:</b>             | Anterior serebral arter                                          |
| <b>ASD:</b>             | Atrial septal defekt                                             |
| <b>BOLD:</b>            | Kan oksijen seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent)      |
| <b>Ca<sup>++</sup>:</b> | Kalsiyum                                                         |
| <b>DAG:</b>             | Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme                                  |
| <b>DC:</b>              | Direk akım                                                       |
| <b>EEG:</b>             | Elektroansefalografi                                             |
| <b>ECI:</b>             | Elektro-kep Elektrot Sistem                                      |
| <b>FFT:</b>             | Hızlı Fourier Dönüşüm                                            |
| <b>H<sup>+</sup>:</b>   | Hidrojen                                                         |
| <b>IHS:</b>             | International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Derneği) |
| <b>K<sup>+</sup>:</b>   | Potasyum                                                         |
| <b>KYD:</b>             | Kortikal yayılan depresyon                                       |
| <b>MEG:</b>             | Magnetoensefalografi                                             |
| <b>MRG:</b>             | Magnetik rezonans görüntüleme                                    |
| <b>MRS:</b>             | Magnetik rezonans spektroskopi                                   |
| <b>Na<sup>+</sup>:</b>  | Sodyum                                                           |
| <b>NO:</b>              | Nitrik oksit                                                     |
| <b>OSA:</b>             | Orta serebral arter                                              |
| <b>PET:</b>             | Positron Emission Tomography (Pozitron emisyon tomografisi)      |
| <b>PFO:</b>             | Patent foramen ovale                                             |

|                               |                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>PSA:</b>                   | Posterior serebral arter                   |
| <b><math>\Delta</math>RG:</b> | Relatif Güç Farkı                          |
| <b>SPECT:</b>                 | Single photon emission computed tomography |
| <b>SS:</b>                    | Standart sapma                             |
| <b>SVO:</b>                   | Serebrovasküler olay                       |
| <b>TEE:</b>                   | Transözefagial ekokardiyografi             |
| <b>TKD:</b>                   | Transkraniyal doppler                      |
| <b><math>\sigma</math>:</b>   | Popülasyon standart sapması                |
| <b><math>\mu</math> :</b>     | Popülasyon ortalaması                      |
| <b><math>\Delta</math>:</b>   | Fark                                       |

## ŞEKİLLER

|                                                                                             | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1. z-skor değerlendirmesi: Hasta I                                                        | 30    |
| 4.2. z-skor değerlendirmesi: Hasta II                                                       | 31    |
| 4.3. z-skor değerlendirmesi: Hasta III                                                      | 32    |
| 4.4. z-skor değerlendirmesi: Hasta IV                                                       | 33    |
| 4.5. z-skor değerlendirmesi: Hasta V                                                        | 34    |
| 4.6. z-skor değerlendirmesi: Hasta VI                                                       | 35    |
| 4.7. z-skor değerlendirmesi: Hasta VII                                                      | 36    |
| 4.8. Auralı migren hastalarında anlamlı kabul edilen relatif güç<br>değerlerinin kısa özeti | 37    |
| 4.9. Migren ve kontrol grubunda bantlara göre asimetri indeksinin<br>dağılımı               | 39    |

## TABLOLAR

|                                                                                                                       | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. IHS 2004 yılı migren sınıflaması                                                                                 | 5     |
| 3.4.1. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi güç spektrumu (örnek hasta IV)                                               | 21    |
| 3.4.2. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası güç spektrumu (örnek hasta IV)                                              | 21    |
| 3.4.3. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi delta bandı çıkartılarak<br>normalize edilen güç spektrumu (örnek hasta IV)  | 21    |
| 3.4.4. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası delta bandı çıkartılarak<br>normalize edilen güç spektrumu (örnek hasta IV) | 21    |
| 3.4.5. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi hemisferlerdeki güç değerleri<br>(örnek hasta IV)                            | 23    |
| 3.4.6. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası hemisferlerdeki güç değerleri<br>(örnek hasta IV)                           | 23    |
| 3.4.7. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi hemisferler arası fark (örnek<br>hasta IV)                                   | 23    |
| 3.4.8. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası hemisferler arası fark (örnek<br>hasta IV)                                  | 24    |
| 3.4.9. Asimetri indekslerinin hesaplanması (örnek hasta IV)                                                           | 24    |
| 4.1. Hastaların demografik Özellikleri                                                                                | 26    |
| 4.2. Hasta ve kontrol grubunun asimetri indeksinin her bir bantta t-testi<br>ile karşılaştırılması                    | 40    |

## GİRİŞ

Migren ataklar halinde görülen, 4-72 saat süren, tek taraflı, zonklayıcı, bulantı, kusma, ışık ve sese hassasiyetin eşlik ettiği fiziksel aktivite ile şiddeti artan ve yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olan primer epizodik baş ağrısıdır. Migren atağı uykusuzluk, açlık, bazı yiyecekler ve hava değişimi gibi faktörler ile tetiklenebilir. Türkiye baş ağrısı prevalans çalışmasının verilerine göre migren sıklığı ortalama % 16,4'dür. Migren kadınların % 21,8'ini, erkeklerin ise % 10,9'unu etkilemektedir (1, 2). Migrenin kesin tanısal tetkik veya laboratuvar göstergesi bulunmamaktadır. Hastaların interiktal dönemde yapılan nörolojik muayene bulguları normaldir. Günümüzde, migren tanısı Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (IHS) tanı kriterlerine göre ve ikincil nedenlerin dışlanmasıyla konmaktadır. IHS migren baş ağrılarını 6 alt gruba ayırmıştır. En sık aurasız migren görülürken, auralı migren hastaların %30'unu oluşturmaktadır (3).

Aura, dakikalar içinde gelişen ve bir saatten daha az süren geçici nörolojik bulguların geliştiği baş ağrısından önce veya baş ağrısı ile beraber olan dönemdir. Aura sonrasında hastalarda baş ağrısı başlayabilir ya da atak sadece aura ile sınırlı kalabilir. En sık görsel auralar gözlenir. Sıklıkla görme alanının ortasından dışa doğru yayılan görsel bozukluk şeklindedir (4). Ayrıca, yanıp sönen ışıklar veya şekilli görüntülerden oluşabileceği gibi, hemianopsi şeklinde görsel semptomlarda eşlik edebilir. Aura nadiren hemihipoestezi veya parestezi şeklinde duyuşal, hemiparezi veya pleji şeklinde motor ya da beyin sapı işlev bozukluğu şeklinde olabilir.

Migren vasküler ve nöronal mekanizmalardan oluşan kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (5). Migren atağının, trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu ve serebral kortekste anormal nöronal aktiviteye bağlı gelişen KYD veya benzeri bir olay ile oluştuğu düşünülmektedir. Trigeminovasküler sistemin komponenti olan trigeminal sinir aksonları tarafından innerve edilen meninksler, beyin parankiminin aksine, ağrıya duyarlı yapılardır. Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, KYD ile trigeminovasküler sistemin aktive olduğu ve duramaterin beslenmesinde rol alan orta meningeal arterin kan

akımında uzun süreli artışa ve duramaterde plazma protein sızıntısına yol açtığı gözlenmiştir. KYD'un belirtilen mekanizmalarla başağrısı oluşumunda yer aldığı öne sürülmüştür (5).

İlk olarak 1944'de Leo tarafından tanımlanan KYD (6), elektriksel ya da kimyasal uyarı sonrasında serebral korteks, serebellum veya hipokampus gibi beyin alanlarında ortalama 3 mm/dakika hızla yayılan ve yaklaşık bir dakika süren nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır (5, 7-9). KYD,  $K^+$  iyonu ve glutamat başta olmak üzere eksitator amino asitlerin ekstrasellüler ortamda,  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  iyonlarının intrasellüler ortamda artışı ve nöronal membran rezistansında total kayıp ile karakterizedir (7, 8). Kortikal yayılım için gerekli olan depolarizasyon dalgası, ekstrasellüler  $K^+$  seviyesinin 50 mM'ün üstüne çıkması ile tetiklenmektedir. Dalganın yayılımı ekstrasellüler aminoasitlerin kontrolsüz aşırı salınımı, intrasellüler direk iyon akışı ve aralık kavşaklardan geçen küçük moleküller ile desteklenir. Bu yoğun iyon akımları, ekstrasellüler olarak kayıt edilebilen direkt akım (DC) potansiyel kaymalarına neden olur (8).

Saçlı deri üzerinden DC potansiyel değişimlerinin tespiti deneysel hayvan çalışmalarının aksine insanlarda son derece güçtür. Ancak kafa travması ya da serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastaların beyin operasyonları sırasında, intrakraniyal elektrokortikografi yöntemi ile yapılan kayıtlamalarda KYD'nun insanlarda da oluşabileceği net olarak gösterilebilmiştir (10). Son yıllarda kullanım alanı artan, dalgaları sayısal verilere çevirerek üzerlerinde istatistiksel incelemeler yapılmasına ve zemin aktivitesinde gelişen küçük değişiklikleri objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan spektral elektroensefalografi (EEG) çalışmaları mevcuttur (11-20). Hadjikhani ve arkadaşları, kan oksijen seviyesi bağımlı magnetik rezonans görüntüleme (BOLD MRG) çalışmasında görsel aura sırasında KYD'nun oksipital kortekste en az 8 nörovasküler olayla ortak özelliği olduğunu göstermiştir. İlk olarak karakteristik süre ve hızda gelişen kortikal hiperemi, bunu takiben ortaya çıkan hipoperfüzyon ve sonrasında düzelme olduğunun gösterilmesi auranın insan görsel korteksinde KYD gibi elektrofizyolojik olaylar ile tetiklendiğini düşündürmüştür (21).

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TKD), bazal serebral arterlerde kan akım hızının ölçümü ile anatomi hakkında bilgi veren ve anlık kan akım değişikliklerini de eş zamanlı yansıtan noninvaziv, hızlı uygulanan ve güvenilir bir yöntemdir. TKD mikro kabarcık testi ile kardiyak şantı olan hastaları belirlemek mümkündür. Test, mikro kabarcıkların patent foramen ovale (PFO) gibi sağdan sola şant yapan kalpteki deliklerden geçerek orta serebral arterde (OSA) görülmesi temeline dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda SVO'lu hastalarda PFO tanısında mikro kabarcık testinin %68-89 duyarlı ve %92-100 özgül bir tetkik olduğu saptanmıştır. Sağlıklı toplumda TKD ile transözefagial ekokardiyografi'nin (TEE) karşılaştırıldığı çalışmada TKD'in hassasiyeti %85, özgüllüğü %83 olarak bulunmuştur (28-30). Dinia ve arkadaşları, mikro kabarcık testi sırasında mikro kabarcıkların OSA' dan geçmesinden hemen sonra 20–30 dakika süren görsel aura ve bunu takiben baş ağrısı gelişen 2 hasta bildirmişlerdir. Şant nedeniyle beyine ulaşan mikro kabarcıkların dokuda bazı tetikleyici faktörleri aktive ederek görsel aura ve migren atağına sebep olduklarını öne sürmüşlerdir (31). Bazı klinik çalışmalarda da PFO sıklığı, auralı migren hastalarında, aurasız migren hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (22, 23). PFO nedeniyle sağdan sola şant ile gelişen asemptomatik embolilerin, KYD'u ve ya benzeri olayları tetikleyerek aura ve baş ağrısına neden olabileceği düşünülmektedir. Özellikle auralı migren hastalarında yapılan PFO kapatma ameliyatı sonrasında hastaların atak sıklığında anlamlı derecede azalma olması bu görüşü desteklemektedir (24-27).

Kliniğimizde de başka nedenlerle mikro kabarcık testi yapılan migren tanısı olan hastaların bazılarında auranın uyarıldığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada PFO'su olan auralı migren hastalarında, mikro kabarcık embolizmi sonucunda KYD'u tetikleyerek gelişecek olan biyoelektriksel aktivite değişikliklerinin, girişimsel olmayan sayısal değerler ile objektif olarak gözlenebileceği ve istatistiksel analizlerin yapılabileceği spektral EEG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migren tanımı ve kliniği

Migren; yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olan ve sık görülen primer epizodik baş ağrısıdır. Türkiye baş ağrısı prevalans çalışmasının verilerine göre migren sıklığı ortalama % 16,4'dür. kadınların % 21.8'ini, erkeklerin ise % 10.9'unu etkilemektedir (1, 2).

Günümüzde migren tanısı, IHS'nin tanı kriterlerine göre ve ikincil nedenlerin dışlanmasıyla konmaktadır. Migren, 4-72 saat süren, tek taraflı, zonklayıcı, kişinin günlük yaşamında kısıtlılık oluşturan, bulantı, kusma, ışık ve sese hassasiyetin eşlik ettiği fiziksel aktivite ile şiddeti artan ve ataklar halinde gözlenen baş ağrısıdır. Migren hastaların interiktal dönemde fizik ve nörolojik muayene bulguları normaldir. Migrenin kesin tanısal tetkik veya laboratuvar göstergesi bulunmamaktadır. Atak sırasında kafa derisi damarlarında genişleme veya hassasiyet ve ağrıya ikincil kan basıncında artış saptanabilir. Migren tanısında en önemli etken, dikkatli ve ayrıntılı hikaye ile tüm olayların zamansal tanımıdır. Bu amaçla hastanın tıbbi öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, ağrının yerleşimi, özellikleri, seyri, sıklığı, süresi, eşlik eden semptomlar, tetikleyen ve azaltan etkenler ve nörolojik disfonksiyonların sorgulanması önemlidir. Migrenin klinik sınıflaması son olarak 2004 yılında IHS tarafından yapılmıştır (Tablo 2.1).

En sık aurasız migren görülürken, auralı migren hastaların %30'unu oluşturmaktadır (3). Migren atağı, prodrom, aura, baş ağrısı ve düzelleme evrelerinden oluşmaktadır. Her atakta 4 evrenin hepsi olmayabilir. Aura, dakikalar içinde gelişen ve 1 saatten daha az süren geçici nörolojik bulguların baş ağrısından önce ya da baş ağrısı ile birlikte gözlemlendiği dönemdir. Aura sonrasında baş ağrısı başlayabilir ya da atak sadece aura ile sınırlı kalabilir. Auralar içerisinde en sık gözlenen görsel auralardır (4). Sıklıkla görme alanının ortasından dışa doğru yayılan görsel bozukluk şeklindedir. Görsel semptomlar, yanıp sönen ışıklar veya şekilli görüntülerden oluşabileceği gibi, hemianopsi şeklinde de olabilir. Seyrek aura bulguları hemihipoestezi veya

parestezi şeklinde duyusal disfonksiyon, hemiparezi veya pleji şeklinde motor disfonksiyon ya da beyin sapı işlev bozukluğu şeklinde olabilir.

**Tablo 2.1:** IHS 2004 yılı Migren Sınıflaması

|       |                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------|
| 1.1   | <b>Aurasız migren</b>                                                  |
| 1.2   | <b>Auralı migren</b>                                                   |
| 1.2.1 | Migren başağrılı özgün aura                                            |
| 1.2.2 | Non-migren başağrılı özgün aura                                        |
| 1.2.3 | Baş ağrısız özgün aura                                                 |
| 1.2.4 | Ailesel hemiplejik migren                                              |
| 1.2.5 | Sporadik hemiplejik migren                                             |
| 1.2.6 | Baziler-tip migren                                                     |
| 1.3   | <b>Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları</b> |
| 1.3.1 | Döngüsel kusma                                                         |
| 1.3.2 | Abdominal migren                                                       |
| 1.3.3 | Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu                       |
| 1.4   | <b>Retinal migren</b>                                                  |
| 1.5   | <b>Migren komplikasyonları</b>                                         |
| 1.5.1 | Kronik migren                                                          |
| 1.5.2 | Status migrenozus                                                      |
| 1.5.3 | İnfarktsız ısrarlı aura                                                |
| 1.5.4 | Migrenöz infarkt                                                       |
| 1.5.5 | Migrenin tetiklediği nöbet                                             |
| 1.6   | <b>Olası migren</b>                                                    |

Çevresel faktörler, stres, uyku düzensizliği, bazı yiyeceklerin, yüksek ses ya da ışıklı uyaranların ve mensturasyon dönemindeki hormon değişikliklerinin migren ataklarını tetiklediği bilinmektedir.

## 2.2. Migren patofizyolojisi

Migren vasküler ve nöronal mekanizmalardan oluşan kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (5). Migren atağının, trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu ve serebral kortekste anormal nöronal aktiviteye bağlı gelişen KYD ile oluştuğu düşünülmektedir.

Tipik bir görsel aura olan sintilasyon skotomu, görme alanının merkezinden başlayıp periferiye 10–15 dakikada yayılır ve yine 10–15 dakikada kaybolur. Yapılan çalışmalarla görsel auranın, KYD dalgasının oksipital kortekste nöronal aktiviteyi baskılamasına benzer olduğu gösterilmiştir. BOLD MRG ile aura döneminde saptanan dalgalardaki hız ve yayılım paterninin KYD'a benzerlik göstermesi, auranın KYD temellinde geliştiğini düşünülmektedir (32).

İlk olarak 1944'de Leo tarafından tanımlanan KYD (6), elektriksel ya da kimyasal uyarı sonrasında serebral korteks, serebellum veya hipokampus gibi beyin alanlarında ortalama 3 mm/dakika hızla yayılan ve yaklaşık 1 dakika süren nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır (5, 7-9). Glutamat başa olmak üzere eksitator amino asitlerin ve  $K^+$  iyonunun ekstrasellüler ortamda,  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  iyonlarının intrasellüler ortamda artışı ve nöronal membran rezistansında total kayıp ile karakterizedir (7, 8). KYD, bi-trifazik kan akım değişiklikleri ile ilişkilidir. İlk olarak serebral kan akımında kısa süreli bir azalma, birkaç dakika sonra %200'e ulaşan kan akım artışı ile hiperemi oluşur. Kısa süren hiperemi döneminden sonra yaklaşık 1 saat süren %60-90'lık oligemi fazı gözlenir. Ekstrasellüler ortamda  $K^+$  iyonu ve glutamat artışı, KYD'un tetiklenmesinde rol alırlar. Hücre içine masif  $Ca^{++}$  ve  $Na^+$  girişi, ekstrasellüler ortama  $K^+$  çıkışı ve  $K^+$  değerinin ekstrasellüler ortamda 50 mM'un üstüne çıkması ile güçlü depolarizasyon oluşur. Depolarizasyonun gelişmesi kortikal yayılım için gereklidir. Dalganın yayılımı ekstrasellüler aminoasitlerin kontrolsüz aşırı salınımı ve intrasellüler direk iyon transferi ve aralık kavşaklardan geçen küçük moleküller ile desteklenmektedir. Bu yoğun iyon akımları ekstrasellüler olarak kayıt edilebilen karakteristik DC potansiyel kaymalarına neden olur (8).

Glutamat eksitator bir aminoasittir. Glutamat ve NMDA reseptör agonistleri KYD'u tetikler. NMDA reseptör antagonistlerinin de (örneğin: MK801) KYD'u inhibe ettiği gösterilmiştir (8, 26, 33). Glutamatın sinaptik aralıktan temizlenmesini  $Na^+$  gradientine bağlı glutamat taşıyıcıları ile çalışan astrositler sağlamaktadır. Astrositler postsinaptik reseptörlerdeki glutamatın temizlenerek depolarizasyon dalgasını sonlandırır ve hücre içindeki  $Na^+$

iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayarak  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  iyon değişimine katkıda bulunur.

Genetik ve çevresel etmenler, KYD eşiğini düşürebilir böylelikle kortikal eksitasyon KYD'u tetiklemek için yeterli ekstrasellüler ortamda  $\text{K}^+$  ve glutamat artışına neden olabilir (5, 8). Genetik etmenlere en iyi örnek olan ailesel hemiplejik migren tip I hastalarında voltaj bağımlı  $\text{Ca}^{++}$  kanalında gelişen nokta mutasyon nedeniyle kanal eşik değeri düşer ve presnaptik uca  $\text{Ca}^{++}$  girişinin artması ile fazla glutamat salınımı ortaya çıkar. Ailesel hemiplejik migren tip II hastalarında  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz pompasının  $\alpha$  subunitinde mutasyon gösterilmiştir. ATP hidrolizinden elde edilen enerji ile çalışan pompanın disfonksiyonu ekstrasellüler  $\text{K}^+$  artışı ve intrasellüler  $\text{Na}^+$  artışına neden olur. Astrositik glutamat transportunda gerekli olan  $\text{Na}^+$  gradientinde bozulma ile glutamatın sinaptik aralıktan temizlenmesi yavaşlar ve ekstrasellüler glutamat artışı gözlenir. Hem ekstrasellüler  $\text{K}^+$ , hem de glutamat seviyesinde artışı KYD'u tetikler (9). Ailesel hemiplejik migren tip I'in ekstrasellüler ortama fazla glutamat salıverilmesine, ailesel hemiplejik migren tip II'nin ise sinaptik aralıkta glutamat ve ekstrasellüler alanda  $\text{K}^+$  artışına bağlı KYD ve migren atağı oluşturduğu düşünülmektedir (34). Migren visseral ağrıların karakteristiğini taşımaktadır. Beyin dokusunun duyusu yoktur. Fakat trigeminovasküler sistemin bir komponenti olan trigeminal aksonlar tarafından innerve edilen duramater ve leptomeninksler (piamater ve araknoid) ağrıya duyarlı yapılardır (35, 36).

Yapılan çalışmalarda trigeminovasküler sistem ve KYD ilişkisi gösterilmiştir. Trigeminal sinirin myelinsiz C ve A delta lifleri meninkslerdeki ağrılı uyarınları, trigeminal ganglion aracılığı ile beyin sapındaki trigeminal sinirin kaudal çekirdeğine taşımaktadır. Ağrının algılanması ise trigeminal kaudal çekirdekten üst merkezlere iletilen sinyaller ile gerçekleşmektedir. KYD' un korteks boyunca yavaş yayılırken  $\text{K}^+$ , araşidonik asit,  $\text{H}^+$  ve NO gibi vazoaaktif maddelerin salınım yaptığı ve bu vazoaaktif maddelerin pial ve araknoid membrana ulaşarak perivasküler trigeminal sinir aksonlarını uyardığı bilinmektedir. Trigeminal kaudal çekirdek ile refleks bağlantısı olan süperior salivator nükleus ve sfenopalatin ganglion aracılığı ile aktive olan

parasempatik lifler ve trigeminal innervasyon ile orta meningeal arterlerde uzun süreli kan akımında artışa ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Orta meningeal arterde uzun süreli kan akımındaki artışın trigeminal ve parasempatik innervasyonun sağlam olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında KYD'un trigeminovasküler sistemi aktive etmesi orta meningeal arterde vazodilatasyona ve kan akımında uzun süreli artışa neden olan kalsitonin gen ilişkili protein ve substance P gibi vazoaaktif peptitlerin trigeminal akson uçlarından perivasküler aralığa salınımına, duramaterde steril inflamasyona ve plazma proteinlerinde sızmaya neden olur (37-39). Ayrıca bradikinin, prostaglandin gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımı ile karakterize kaskat uyarılır (9, 37, 38, 40). Bolay ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile KYD ile aktive olan ipsilateral trigeminal kaudal çekirdekte, bir nöronal aktivite belirleyicisi olan c-fos ekspresyonunda artış ve ipsilateral trigeminal denervasyon ile KYD' un uyardığı protein sızıntısında blokaj olduğunu göstermişlerdir (38). Klinik olarak yapılan bir çalışmada da atak sırasında juguler venöz kanda kalsitonin gen ilişkili protein artışı gösterilmiştir (41).

### 2.3 Migren ve PFO

Normal popülasyonda PFO görülme sıklığı % 20 oranındadır (42). Anzola ve ark ve Del Sette ve ark, auralı migren, aurasız migren hastaları ve kontrol grupları ile yaptıkları çalışmalarda, auralı migren hastalarında PFO sıklığının, aurasız migren ve sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (43, 44). Auralı migren hastalarının yaklaşık yarısında PFO saptanırken, aurasız migrenli hastalarda normal popülasyonla benzer oranda saptanmıştır (22).

Son çalışmalarda PFO gibi kalpte sağdan sola şanti olan hastalarda küçük embolilerin SVO'ya neden olmasının yanı sıra migren ataklarını da indükleyebileceği (7, 42) ve kriptojenik SVO geçiren PFO'lu hastaların %52 oranında auralı migren kliniğinin saptanması ile PFO' su olan hastaların artmış migren insidansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (42). Genel görüş, paradoksal emboliye bağlı subklinik SVO, muhtemelen KYD'u tetikleyerek

migren atağının oluşmasına neden olmaktadır (7). Dinia ve arkadaşları, mikro kabarcık testi sırasında, mikro kabarcıkların OSA' de görülmesinden hemen sonra 20–30 dakika süren görsel aura ve bunu takiben baş ağrısı geliştiğini 2 hastada bildirmişlerdir. PFO'lu hastalarda şant nedeniyle beyine geçen hava kabarcıklarının, KYD veya benzeri olayların oluşmasında yeri olan bazı tetikleyici faktörleri uyararak görsel aura ve migren atağını tetiklediğini düşündürmüştür (31).

PFO şantındaki büyüklüğe göre analiz yapıldığında, auranın PFO'nun boyutu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (45). PFO'nun cerrahi olarak kapatılmasından sonra, hastaların yaklaşık % 50'sinde anlamlı derecede migren atak sıklığında azalma saptanması bu görüşü desteklemiştir (26, 27). Ameliyat sonrası 6. ayda migren prevalansında anlamlı derecede azalma ve 2. aydan sonra migren ataklarında dramatik olarak azalma olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (24, 25).

PFO'nun cerrahi olarak kapatılmasından sonra migren prevalansındaki azalmanın, sadece ameliyata bağlı olmadığı, yaş ile migren insidansında azalmaya, ameliyat sonrası hastaların asetilsalisilik asit tedavisi almalarına veya plasebo etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (46). Kontrollü çalışmaların olmaması ve diğer baş ağrısı nedenlerinin değerlendirilmeye alınmaması nedeniyle auralı migren hastalarında profilaktik olarak PFO kapatma ameliyatı önerilmemektedir.

#### **2.4. KYD'un gösterilmesinde kullanılan teknikler**

Pek çok çalışma insanlarda KYD' unu göstermeyi amaçlamıştır. EEG, MRG, fonksiyonel MRG, Single photon emission computed tomography (SPECT), Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları indirek olarak migren ve KYD ilişkisini göstermede başarılı olmuştur (7).

##### **2.4.1. EEG**

EEG, kortikal nöronal membranlardaki biyoelektriksel aktivite değişikliklerinin saçlı deri üzerinden kayıtlanmasıdır. EEG kayıtlarında normalde görülen ritmik aktivitenin yanı sıra, farklı frekans ve amplitüd

değerlerinde dalgalar da yer almaktadır. Kafa travmaları, epilepsi, ağrı sendromları, SVO, metabolik ve dejeneratif hastalıklar, migren, kişilik bozuklukları ve anksiyete bozuklukları gibi pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda beyin fonksiyonlarını değerlendirmek için EEG kullanılmıştır.

Hayvan modellerinde KYD'un EEG zeminde düzleşme ve beyin yüzeyinde DC potansiyellerinde kaymaya neden olduğu gösterilmiştir (47). Bir dakika içinde sonlanan, 20 mV'luk negatif DC potansiyel değişiklikleri tüm katmanlardan kaydedilebilmektedir. Leo tarafından tanımlanan KYD ve görsel aura atağı sırasında yapılan EEG kayıtlarında anlamlı derece de benzerlik saptanmıştır (47). Bu bulgular insanlarda da KYD'un gösterilmesinde EEG kayıtlamalarının faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Saçlı deri üzerinde DC potansiyel değişimlerini hayvan araştırmalarının aksine insanlarda tespit etmek son derece güçtür. Bugüne kadar ancak kafa travması ya da SVO geçiren hastaların beyin operasyonları sırasında intrakraniyal elektrokortikografi yöntemi ile yapılan kayıtlamalarda KYD'nun varlığı net olarak gösterilebilmiştir (10).

EEG kayıtlarında zemin aktivitesi, fotik sürüklenme ya da H cevabı, spektral analiz ile haritalama teknikleri ve magnetoensefalografi ile değerlendirme olmak üzere 4 ana veri ile incelenmektedir.

#### *Zemin aktivitesi:*

EEG ile yapılan çalışmalarda, migren atağı sırasında fokal (11, 48, 49) ya da jeneralize (50) zemin aktivitesinde yavaşlama, atak döneminde verilen sumatriptan tedavinden sonra bu özgül olmayan EEG bozukluklarına düzelme saptanmıştır (14, 51).

#### *Fotik sürüklenme ya da H cevabı:*

Fotik sürüklenme ilk olarak Golla ve arkadaşları tarafından 1959 yılında tanımlanmıştır (51). Migren hastalarında EEG çekimi sırasında 20 flash/dakika frekansında uygulanan fotik stimulusa karşı oksipital alanda saptanan aktivite fotik sürüklenme (H cevabı) olarak tanımlanmıştır (12, 13, 42, 51, 52). Fotik sürüklenme cevabının elde edilmesi için 9 flash/dakika

frekansında fotik uygulamanın da yeterli olabileceği bir çalışma ile bildirilmiştir (52).

Yapılan çalışmalarda, migren hastalarının EEG analizlerinde disritmi insidansında artış olduğu (44) ve H cevabını anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir (51). Slatter ve arkadaşları migren hastalarının %75'inde H cevabı saptamışlar (53), Smyth ve arkadaşları ise bu oranı % 95 olarak bildirmişlerdir (54). Van Dijk ve arkadaşları, migrenli hastalarda H cevap hassasiyetinin %25-100 ve özgüllüğünün %14-100 arasında son derece değişken olduğunu belirtmişlerdir (55). Chorlton ve arkadaşları 33 migren hastası ve 40 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada, H cevap hassasiyetini %86,4 ve özgüllüğünü %97,5 olarak rapor etmişlerdir (56). Emosyonel stresle fotik sürüklenme cevabının deprese olduğu da bildirilmiştir (57). H cevabının migren hastalarına özgül olmamakla birlikte, yüksek oranlarda saptandığı vurgulanmaktadır. Özgüllük ve hassasiyet değerlerinin kullanılan metotlara ve baş ağrısının hangi döneminde fotik cevaba bakıldığına bağlı değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir.

De Tomasso ve arkadaşları, aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, 15-30 Hz frekansında yapılan fotik uyarılma ile fotik sürüklenme yanıtının migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda, kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptanmışlardır (19). Auralı migren hastalarının aurasız migren hastaları ile karşılaştırıldığında, H cevabına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (58a).

#### *Spektral EEG ve haritalama teknikleri:*

Son yıllarda kullanım alanı artan spektral EEG analizi, dalgaları sayısal verilere çevirerek üzerlerinde istatistiksel incelemeler yapılmasına ve zemin aktivitesinde gelişen küçük değişikliklerin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Fakat analiz sonrası çok sayıda parametrenin ortaya çıkması ve bunların klinik bulgularla bağdaştırma zorluğu, spektral EEG'nin klinik kullanımını sınırlamaktadır.

Spektral EEG yöntemiyle hastaların saçlı deri üstüne 22 kanallı EEG elektrotları 10–20 uluslararası sistemine uygun şekilde yerleştirilerek serebral

biyoelektriksel aktivite kaydedilir. Kayıtlanan elektriksel potansiyel farklılıklar analog sinyallerdir. Sayısal analiz için bu dalgaların dijital forma çevrilmeleri gerekmektedir. Sinyal, ilk önce Hızlı Fourier Dönüşüm (FFT) ile işlenerek delta, teta, alfa ve beta bant frekansları sinüzoidal dalgalara dönüştürülür. Bu yöntem ile güç spektrumu elde edilir. Böylelikle spektral EEG analizi, dalgaları sayısal verilere çevirerek, üzerlerinde istatistiksel incelemeler yapılmasına ve zemin aktivitesinde gelişen küçük değişikliklerin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlar.

Yapılan çalışmalarda migren hastalarında EEG anormalliklerinin insidansı %10–66 arasında değişiklik göstermekle birlikte ortalama insidansı %41 olarak saptanmıştır (12). Bu sıklık değişkenliğinin aile hikayesi, hastanın yaşı, cinsiyeti, migren başlangıç yaşı, görsel auranın varlığı, migren tipine bağlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 50, 59, 60). Migrenli hastaların interiktal ve iktal dönemlerini EEG ile değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır.

*İnteriktal dönemde saptanan EEG bulguları:*

İnteriktal dönemde yapılan EEG çalışmalarında nonspesifik yavaş dalgalar ya da klinik olarak bir hemisfer yarısında gelişen baş ağrısının kontralateral hemisferinde fokal yavaş dalgaların saptanmasının yanı sıra, nadiren epileptiform anormalliklerinde gözleendiği bildirilmiştir (12, 13).

Genel olarak, auralı ve aurasız migren hastalarında interiktal dönemde hızlı aktivitelerin gücünde ve özellikle temporal alanlarda beta bantlarında artış gözlenmiştir. Sık görülen diğer bir bulgu ise, çalışılan hasta popülasyonuna göre değişiklik gösteren teta ve delta dalgalarının mutlak ya da relatif gücünde artış olarak bildirilmiştir. Baziler migren ve ailesel hemiplejik migren hastalarında yapılan kayıtlamalarda ise unilateral veya bilateral delta aktivitesi saptanabilmektedir (11). Görsel aurası olan migren hastalarının, özellikle aura sırasında posterior oksipital alanda yavaş dalgalar gözlenebileceği bildirilse de, zemin aktivitesinde ve amplütüdünde azalma ya da normal aktivite de gözlenebilir (11, 12).

Auralı migren, aurasız migren ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda, migrenli hastalarının teta ve delta aktivitelerinin relatif gücünde artış (15, 17), alfa gücünde ise azalma (15, 16) bildirilmiştir. Bu sonuçların yanında Fachetti ve arkadaşları auralı migren hastaları ve kontrol grubu arasında yaptığı karşılaştırma çalışmasında migren hastalarında mutlak alfa gücünde anlamlı artış saptamıştır (13). Bu çalışmada saptanan farklı sonucun, diğer çalışmalarda mutlak yerine relatif alfa gücünün değerlendirilmesi nedeniyle geliştiği öne sürülmüştür.

İnterhemisferik alfa bandı dikkate alındığında, asimetrinin gösterilmesi ile sonuçlanan çalışmalar mevcuttur. Jonkaman ve arkadaşları migren hastalarının %55'ininde alfa bandında asimetri bulunurken, kontrollerin ancak %5'inde bulunmuşlardır (18). Saptanan asimetri, auralı migren hastalarında aurasız migren hastalarına oranla daha belirgin olarak gözlenmiştir.

#### *İktal dönemde saptanan EEG bulguları:*

Spontan migren ataklarında da alfa ile ilişkili biyoelektriksel aktivite bozuklukları bildirilmiştir. De Tommaso ve arkadaşları, auralı migrenli hastalarda iktal ve interiktal dönemde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, dominant alfa aktivitesinin ağrının olduğu bölgede azaldığını ve bir asimetri meydana getirdiğini göstermişlerdir. Alfa aktivitesinde azalma, migren atağının başlamasından 18-12 saat önce tespit edilmiş ve bu fenomenin interiktal periyot için de interhemisferik aktivite asimetrisi olarak sayılabileceği bildirilmiştir (19). Ataklar ve asimetrik biyoelektriksel aktivite arasında ilişkiyi daha net açıklamak amacıyla Nyrke ve arkadaşları auralı migren hastalarında atağın farklı zamanlarında yapılan EEG kayıtlarını inceleyerek ataktan 10 gün öncesinden de alfa bandında değişiklikler olduğunu gözlemlemişlerdir. Alfa aktivitesindeki değişikliklere ek olarak delta ve veya teta bantlarının güçlerinde de artış gösterilmiştir (20). Auralı migren tanılı çocuklarda atak döneminde yapılan bir çalışmada %80 oranında anormal aktivite saptanmıştır (61).

Thomaides ve arkadaşları, tüm spektral EEG çalışmalardan ortaya çıkan sonuçların tutarsız olmasını hasta yaşı, metot, hastalığın süre ve

şiddetindeki değişkenliğe ve ilaç kullanımına bağlı olduğu düşünülerek, daha homojen bir grupta spektral EEG çalışması yapmışlardır (14). Seçilen migren hastalarına, yaş ve cinsiyet uyumlu, ilaç kullanmayan kontrol grubu oluşturularak, objektif verilerin elde edilebileceği spektral EEG ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna nitrogliserin öncesi ve sonrası ve sumatriptan tedavisi sonrasında EEG çekimi yaparak klinik ve EEG bulgularında migren hastalarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede fark olduğunu saptamışlardır. Spektral EEG analizinde ataklar sırasında ortaya çıkan ve sumatriptan tedavisinden yaklaşık 30 dakika sonra kaybolan yavaş dalga aktivitesinin sadece migren hastalarında görüldüğü bildirmişlerdir (14).

Sonuç olarak migren hastalarının interiktal fazında 3 majör bulgu saptanmış:

1. Alfa ritminde interhemisferik asimetri
2. Diffüz ya da fokal yavaşlama
3. Hızlı aktivitede artış

Genel olarak yapılan çalışmalara bakıldığında, migren hastalarında interiktal dönemde H cevabı, iktal dönemde ise alfa süpresyonu saptanmıştır.

#### *Magnetoensefalografi:*

Magnetoensefalografi (MEG) ile yapılan çalışmalarda, migrenli hastalarda geniş amplitütlü dalgalar ve DC kaymaları gösterilmiştir (49). Bu elektromagnetik fenomenin deneysel çalışmalarda tanımlanan KYD ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (62). Barkley ve arkadaşları 7 kanallı MEG (63), Bowyer ve arkadaşları, 148 kanallı MEG kullanarak (64) yaptıkları araştırmalarda, atak sırasında migrenli hastalarda kontrollerden farklı olarak DC kayması olduğunu bildirmişlerdir. Kanal sayısında artış ile tüm kafa değerlendirmesi yapılabildiği için sinyal lokalizasyonu belirlenebilmiştir. Ayrıca saptanan oksipital bölgeden yayılan hipereksitabilitenin KYD ile uyumlu olduğunu ve profilaktik tedavi sonrası 1. ayda yapılan kontrol değerlendirmesinde, atak insidansında azalma ve oksipital bölgede MEG ile saptanan DC kaymasında gerileme olduğunu bildirmişlerdir (64). Bu

alışmalar ile MEG'in nöronal eksitabilitenin noninvaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılabiririliği gösterilmiştir.

#### **2.4.2. Görüntüleme yöntemleri ve fonksiyonel görüntüleme**

MRG ile yapılan çalışmalarda, deneysel olarak uyarılan KYD'un apperant diffusion coefficients (ADC) serilerinde geçici difüzyon kısıtlanmasına neden olduğu gösterilmiştir (65, 66). ADC serilerinde kısıtlı difüzyon saptanan bölgenin KYD'a benzer şekilde kortekste 3mm/dakika gibi sabit hızla yayılım gösterdiği saptanmıştır (65). Bu verilen ışığında Busch ve arkadaşları, eş zamanlı olarak EEG'de DC kayması ve difüzyon ağırlıklı görüntülemede (DAG) geçici değişikliklerini değerlendirip daha önce yapılan çalışmalara benzer veriler elde etmişlerdir (67). ADC sinyal azalmasını takiben ortaya çıkan bölgesel perfüzyon artışıdaki gecikmenin, ATP ihtiyacının artışına ikincil geliştiği ileri sürülmüş (67). Membran depolarizasyonu ve hemodinamik cevabın ilişkisini daha net değerlendirmek için yapılan bir çalışmada KYD sırasında hem DAG hem de  $T_2$  ağırlıklı görüntüler incelenmiştir (66). Fakat bu görüntüleme yöntemlerinde rezolüsyonun az olması ve artefaktların yoğun olması yorumlara kısıtlılık getirmektedir.

KYD' un migren ile ilişkisi üzerine en güçlü kanıtlar indirek metotlarla akım ve doku oksijenizasyonunun gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Beyin kan dolaşımındaki relatif oksijen değişikliklerini ölçen BOLD MRG, migren patofizyolojisi hakkında değerli bilgilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Hadjikhani ve arkadaşları, nonparamagnetik oksijenize hemoglobinin paramagnetik deoksihemoglobin oranına bakılarak nöronal aktivitenin hemodinamik yanıtının saptanması temeline dayanan BOLD MRG ile auralı migreni olan hastaları görsel aura döneminde değerlendirmeye almışlardır (21).

Görsel aura sırasında oksipital kortekste ilk olarak kan akımında birkaç dakikalık artış, sonrasında daha uzun süren hipoperfüzyon evresi olduğu gösterilmiş. Bu çalışmanın sonucunda, hayvan modellerinde KYD sırasında gösterilene benzer en az 8 nörovasküler olay saptanmış. Bunlar:

1. Başlangıçta kortikal gri hiperemi
2. Hipereminin karakteristik süresi
3. Hipereminin karakteristik hızı (3mm/dakika)
4. Hiperemi sonrasında hipoperfüzyon
5. Görsel aktivasyona azalmış cevap
6. Ortalama başlangıç kan akım seviyesine geri dönme
7. Bununla eş zamanlı, stimulus ile uyarılmış aktivasyonda düzelme
8. Tanımlanan yayılan fenomenin KYD'a benzer şekilde parietookspital gibi ana sulkusları geçmediğidir.

## **2.5. TKD ve mikro kabarcık testi**

TKD, bazal serebral arterlerde kan akım hızı ölçümü ile bu arterlerin darlık ve tıkanmaları hakkında bilgi veren noninvaziv, hızlı uygulanan, anlık kan akım değişiklerini de yansıtabilen, ucuz, güvenilir ve efektif bir yöntemdir. TKD uygulaması için temporal, orbital, foraminal ve submandibuler kemik pencereler kullanılır. Temporal pencereden ASA, OSA, PSA ve terminal internal karotid arter, orbital pencereden oftalmik arter ve karotis sifon, foraminal pencereden, terminal vertebral arter ve baziller arter, supramandibuler pencereden ise servikal internal karotid arter değerlendirilebilir (68).

TKD kan akım hızlarını saptamak, mikroemboli varlığını araştırmak ve vazospazmın gösterilmesi için vazomotor reaktivite ve dinamik otoregülasyon testleri, intrakraniyal basınç görüntülenmesi, mikro kabarcık testi ve beyin ölümü tanısının desteklenmesinde kullanılmaktadır.

TKD ile mikro kabarcık testi ile sağdan sola şanti olan hastaları belirlemek mümkündür. Test verilen mikro kabarcıkların PFO gibi kalpte şanta neden olan deliklerden geçerek, OSA'da gösterilme temeline dayanır. Bu testte, TKD ile OSA saptandıktan sonra 9 ml serum fizyolojik ve 1 ml hava özel şekilde ajite edilerek hava emülsiyonu oluşturulmakta ve hastanın damar yoluna takılan 3 yollu musluk aracılığı ile verilmektedir. Genellikle

enjeksiyondan 5 saniye sonra 5 saniye süreyle valsalva manevrası yaptırılmaktadır. Valsalva manevrasının yapılması testin duyarlılığını arttırmaktadır. İncelenen kişide, sağdan sola geçiş yapacak şant varlığında, spontan ya da valsalva manevrası sırasında OSA kan akım görüntülerinde mikro kabarcıkların geçişi izlenmektedir.

Mikro kabarcık testinde saptanan şant büyüklüğü maksimal mikro kabarcık sayısına göre evrelendirilir. Küçük şantlar 3–20, büyük şantlar 20 ve daha fazla, “sağnak” paterni sayılamayacak kadar çok, “perde” paterni spektral konfigürasyonu bozacak yoğunlukta mikro kabarcık geçişini belirtmektedir.

Mikro kabarcık testi, PFO tanısında %95 duyarlı ve %95 özgül bir tetkiktir. TEE tetkiki PFO tanısı ve neden olduğu nörolojik hastalığın takibinde altın standart olarak kabul edilse de, Ferrarini ve arkadaşlarının auralı migren hastaları ile yaptıkları çalışmada, mikro kabarcık tekniğinin pulmoner damarlarda olduğu gibi minimal geçiş olan şantların saptanmasında TEE testinden daha duyarlı olduğunu vurgulamışlardır (24). Şant varlığının saptanmasının yanı sıra eş zamanlı damarsal diğer patolojileri de gösterebilmesi nedeniyle TKD tercih sebebi olabilir.

Sağdan sola şanta neden olan kardiyak veya pulmoner arteriyel defektlerin artmış migren insidansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. PFO veya ASD’si olan hastalarda, SVO dışında migren başağrıların da küçük emboliler tarafından indüklendiğini göstermektedir. İskemik hipotez olarak kabul gören bu bilgi, PFO kapatma operasyonlarından sonra auralı migren hastalarında anlamlı düzelme gösterilmesi ile desteklemektedir (26, 27, 46).

Mikro kabarcık testi sırasında auralı migren tanısı olan 2 hastada, görsel auranın tetiklenmesinden hemen sonra yapılan MRG’de değişiklik saptanmaması iskemik hipotezin geçerli olmadığını düşündürse de, perfüzyon MRG yapılmaması nedeniyle, DAG’lere yansımayan iskemik bir durum ekarte edilemeyeceği için hipotezi tam olarak çürütememiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Migreni olmayan (kontrol grubu) PFO'lu hastalar ile PFO'su olan interiktal dönemdeki auralı migren hastalarının TKD ile yapılan mikro kabarcık testi sırasında beyin biyoelektrik aktivitesinin spektral EEG analizi ile değerlendirilerek iki grubun karşılaştırılması amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulunun 25/04/2007 tarih ve 07/03-7 sayılı karar belgesi ile araştırmayı onaylamasından sonra çalışmaya başlandı. Katılan bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları imzalatıldı.

### 3.1. Deneklerin seçimi

Herhangi bir medikal sebepten dolayı yapılan EKO veya TKD incelemesinde, PFO saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başağrıları ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastaların medikal özgeçmişleri, migren tedavisi amacıyla ya da sistemik başka hastalıklar nedeniyle almakta olduğu ilaçlar, son analjezik kullanım zamanları, nörolojik muayeneleri ve daha önceden yapılmış beyin görüntülemeleri varsa kaydedildi. IHS'nin migren tanı kriterlerine uygun olarak denekler auralı migreni olanlar ve migren başağrısı olmayan bireyler olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

### 3.2. TKD ve EEG uygulanması

Denekler öğlen saatlerinde test yapılmak üzere çağrıldılar. Çekim öncesi hastaların uykusuzluk, açlık ve stres gibi emosyonel durumları kayıt edildi. Supin pozisyonda ve rahat bir koltuğa alındılar. Hastalara mikro kabarcık testinde kullanılmak üzere damar yolu açıldı. Valsalva manevrasının yapılış şekli ayrıntılı olarak anlatıldı. Deneklerin saçlı derisi üstüne, 22 kanallı EEG elektrotları, 10–20 uluslararası sisteme uygun başlık eşliğinde yerleştirildi. Serebral biyoelektriksel aktivitenin bilgisayara aktarılması için gerekli montajlar yapıldı.

Mikro kabarcık testini uygulamak üzere *Multi-Drop X4* (DWL, Sippligen, Germany ®) TKD makinesi, *Spencer Marc 600* (Spencer Technologies, Washington DC ®) TKD başlığı ve TKD-8 programı kullanıldı.

EEG başlığının üstüne bireylerin kemik pencereleri görüntülenecek şekilde TKD başlığı ve probu yerleştirildi. Yapılan çalışmalarda KYD' un oksipital bölgeden başlayarak yayıldığıнын saptanması nedeniyle PSA akımını görüntüleyecek şekilde prob görüntüsü ayarlandı. TKD'de PSA'nın P2 dalı görüntülendikten sonra, loş odada, hastanın gözleri kapalı olarak 10 dakikalık bazal EEG çekimi yapıldı. Çekim devam ederken 'ajite edilmiş' serum fizyolojik (9 cc serum fizyolojik ve 1 cc hava) damar yolundan üç yollu musluk vasıtasıyla verildi. Mikro kabarcıkların P2'den geçiş anı TKD ve EEG kayıtlarında işaretlendi. Mikro kabarcık testinden sonra EEG çekimine 30 dakika daha devam edildi. Çekim boyunca dalgınlaşan hastalara sesli uyarı verildi ve verilen sesli uyarı zamanı EEG kaydına işaretlendi. Özellikle 2 hastada sık dalgınlaşma nedeniyle sesli uyarı verilmesi gerekti. Hastanın dalgınlaşması, EEG kaydında yavaş dalgaların ortaya çıkması ve klinik olarak uyku hali gelişmesi ile belirlendi. EEG kayıtlarında alfa dalgası görülene dek hastalara sesli uyarı verildi. Çekim boyunca gözlenen artefaktlar ve hastalarda gelişen semptomlar not edildi. Tüm elde edilen veriler kantitatif EEG ve istatistiksel analizleri yapmak üzere depolandı.

### 3.3. EEG Kayıt Yöntemi

Tüm EEG kayıtlarında, 32 kanal bir EEG amplifikatörü (ISO 1032CE, Braintronics, Hollanda ®) ve bu amplifikatör ile birlikte laboratuvarımızda geliştirilmiş olan bir A/D çevirim ve kayıt sistemi kullanıldı.

EEG amplifikatör özellikleri:

32 EEG kanallı ile 2 diferansiyel EMG amplifikatörü

Örnekleme hızı: 3000 Hz/kanal

16 bit "Analog to Digital Converter" çözünürlüğü

Duyarlılık: 16 bit için 11.73 mV, tepe-tepe= 65536 basamak: 1 basamak=0,17895  $\mu$ v, seri dijital veri çıktı

1-70 Hz bant aralığı için 1  $\mu$ v rms'den düşük girdi gürültü amplifikasyonu

5 meg-Ohm'dan büyük girdi impedansı

Zaman-sabiti (yüksek-geçirgen filtre): 1 saniye (0.87-1.33 saniye aralığında)

Alçak geçirgen filtre 97 $\pm$ 15 % (-3 dB)

Kayıtlar elastik bir başlık üzerine uluslararası 10/20 sistemine göre elektrot başlığına sabit olarak yerleştirilmiş, Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz ve Pz pozisyonlarında bulunan elektrotlardan elektro-kep elektrot sistem (ECI) kullanılarak alındı. Kayıtlar sırasında referans elektrotu olarak, Fz elektrotunun 2 cm önüne yerleştirilen toprak elektrot kullanılmış ve elektrot empedansı 10 kOhm'un altında olmasına dikkat edilmiştir. Analog sinyaller 1,6 – 70 Hz bant aralığında ve ayrıca 50 Hz'de filtrelenerek 16 bit duyarlılıkta, 256 örnek/sn hızında sayısallaştırıldı. Dijital EEG sinyalleri, daha önce Prof. Dr. Mehmet Demirci tarafından yazılmış orijinal bir yazılım aracılığı ile kaydedildi.

### 3.4. EEG analizi

EEG analizlerinde, Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji laboratuvarında, Labview grafik programlama dilinde geliştirilen yazılımlar kullanıldı. Spektral analizler 4 saniyelik ve %50 örtüşen epoklar üzerinden yapıldı. Birbirini izleyen 4'er saniyelik epoklar halinde tüm kayıtlar incelendi. Her bir epok gözden geçirilerek herhangi bir kanalında fark edilir bir artefakt bulunan epoklar analiz dışı bırakıldı. Spektral analizlerde FFT yöntemi kullanıldı. Epoklarda lineer trendler giderildi; "Hanning penceresi" uygulandı ve epok güç spektrumlarının kayıt boyunca lineer ortalaması alındı.

Böylelikle her denek için bazal ve kabarcık enjeksiyonu sonrası olmak üzere iki güç spektrumu elde edildi. Bu spektrumlarda teta ( $4 \text{ Hz} < t \leq 8 \text{ Hz}$ ), alfa ( $8 \text{ Hz} < a \leq 13 \text{ Hz}$ ), beta ( $13 \text{ Hz} < b \leq 30 \text{ Hz}$ ) ve gama ( $30 \text{ Hz} < g \leq 45 \text{ Hz}$ ) bantlarındaki parsiyel mutlak ve relatif güçler hesaplandı (Tablo 3.4.1, Tablo 3.4.2). Delta bandı ve daha düşük frekanslı aktiviteler, göz kırpması ve diğer hareket artefaktlarından aşırı derecede etkilendiği için analiz dışı bırakıldı (Tablo 3.4.3, Tablo 3.4.4). Frekansı 30-60 Hz arasında olan gama bandında kayıt esnasında 50 Hz filtreleme sistemi kullanılması nedeniyle sadece alt gama bandı (30-45 Hz) değerlendirildi. Toplam spektral güç, teta, alfa, beta ve gama bandlarındaki parsiyel mutlak güçlerin toplamı olarak tanımlandı. Relatif güçler (normalize güçler), her bir band aktivitesinin toplam güce bölünmesi ile elde edildi.

Tablo 3.4.1. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi güç spektrumu (örnek hasta IV)

| Frekans | Toplam  | Fp1   | Fp2   | F3    | F4    | C3    | C4    | P3     | P4    | O1     | O2    | F7    | F8    | T3    | T4    | T5    | T6    | Fz   | Cz    | Pz     |
|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|--------|
| Delta   | 1165,84 | 54,82 | 47,31 | 50,49 | 20,27 | 65,22 | 40,78 | 142,23 | 53,39 | 117,13 | 52,62 | 44,21 | 42,60 | 60,59 | 55,23 | 67,07 | 87,43 | 6,85 | 50,39 | 107,20 |
| Teta    | 111,22  | 2,59  | 2,03  | 2,02  | 1,17  | 4,44  | 4,04  | 8,67   | 6,18  | 14,20  | 10,49 | 4,51  | 4,85  | 8,31  | 7,42  | 11,94 | 5,67  | 0,20 | 4,79  | 7,68   |
| Alfa    | 347,28  | 1,44  | 1,44  | 1,26  | 0,86  | 7,62  | 15,40 | 26,75  | 44,49 | 53,83  | 73,99 | 3,93  | 4,46  | 11,90 | 14,03 | 29,99 | 13,85 | 0,09 | 9,53  | 32,41  |
| Beta    | 113,02  | 1,25  | 1,22  | 1,51  | 1,18  | 3,85  | 3,95  | 8,73   | 6,86  | 17,50  | 12,79 | 3,58  | 4,02  | 8,46  | 8,42  | 16,90 | 4,17  | 0,10 | 3,14  | 5,35   |
| Gama    | 25,41   | 0,48  | 0,49  | 0,35  | 0,32  | 0,92  | 0,85  | 1,70   | 1,34  | 3,26   | 2,41  | 0,93  | 0,93  | 2,02  | 2,66  | 3,54  | 1,21  | 0,05 | 0,84  | 1,08   |
| Toplam  | 596,93  | 5,77  | 5,20  | 5,15  | 3,52  | 16,83 | 24,25 | 45,86  | 58,86 | 88,79  | 99,68 | 12,95 | 14,25 | 30,69 | 32,52 | 62,37 | 24,90 | 0,43 | 18,30 | 46,51  |

Tablo 3.4.2. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası güç spektrumu (örnek hasta IV)

| Frekans | Toplam  | Fp1   | Fp2   | F3    | F4    | C3    | C4    | P3    | P4    | O1     | O2    | F7    | F8    | T3    | T4    | T5    | T6     | Fz   | Cz    | Pz     |
|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------|-------|--------|
| Delta   | 1398,08 | 74,46 | 45,96 | 58,90 | 34,36 | 61,73 | 50,50 | 91,14 | 60,24 | 110,79 | 67,40 | 84,49 | 61,24 | 99,14 | 75,74 | 84,76 | 137,49 | 7,47 | 84,12 | 108,13 |
| Teta    | 150,06  | 3,54  | 3,66  | 2,55  | 2,09  | 5,57  | 6,01  | 10,39 | 8,62  | 16,54  | 13,45 | 8,13  | 7,77  | 10,22 | 10,86 | 14,00 | 8,49   | 0,20 | 7,25  | 10,71  |
| Alfa    | 344,57  | 2,43  | 2,60  | 1,56  | 1,32  | 7,20  | 16,42 | 29,52 | 51,69 | 49,36  | 64,26 | 5,46  | 5,64  | 10,13 | 13,69 | 26,32 | 9,85   | 0,11 | 10,01 | 37,00  |
| Beta    | 154,20  | 2,79  | 3,05  | 2,40  | 2,31  | 5,47  | 6,19  | 12,43 | 10,34 | 20,93  | 15,60 | 5,82  | 6,07  | 10,36 | 13,03 | 19,42 | 5,52   | 0,10 | 4,27  | 8,04   |
| Gama    | 42,42   | 1,26  | 1,26  | 0,64  | 0,65  | 1,60  | 1,59  | 2,95  | 2,42  | 4,76   | 3,52  | 1,70  | 1,64  | 3,09  | 5,02  | 4,93  | 2,07   | 0,05 | 1,38  | 1,87   |
| Toplam  | 691,24  | 10,02 | 10,56 | 7,15  | 6,36  | 19,84 | 30,21 | 55,29 | 73,06 | 91,59  | 96,83 | 21,11 | 21,12 | 33,79 | 42,60 | 64,67 | 25,93  | 0,47 | 22,90 | 57,62  |

Tablo 3.4.3. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi delta bandı çıkartılarak normalize edilen güç spektrumu (örnek hasta IV)

| Frekans | Toplam | Fp1  | Fp2  | F3   | F4   | C3   | C4   | P3   | P4   | O1   | O2   | F7   | F8   | T3   | T4   | T5   | T6   | Fz   | Cz   | Pz   |
|---------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Delta   | 0,19   | 0,45 | 0,39 | 0,39 | 0,33 | 0,26 | 0,17 | 0,19 | 0,10 | 0,16 | 0,11 | 0,35 | 0,34 | 0,27 | 0,23 | 0,19 | 0,23 | 0,45 | 0,26 | 0,17 |
| Teta    | 0,58   | 0,25 | 0,28 | 0,25 | 0,24 | 0,45 | 0,64 | 0,58 | 0,76 | 0,61 | 0,74 | 0,30 | 0,31 | 0,39 | 0,43 | 0,48 | 0,56 | 0,21 | 0,52 | 0,70 |
| Alfa    | 0,19   | 0,22 | 0,24 | 0,29 | 0,33 | 0,23 | 0,16 | 0,19 | 0,12 | 0,20 | 0,13 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,26 | 0,27 | 0,17 | 0,23 | 0,17 | 0,11 |
| Beta    | 0,04   | 0,08 | 0,10 | 0,07 | 0,09 | 0,05 | 0,04 | 0,04 | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,07 | 0,06 | 0,07 | 0,08 | 0,06 | 0,05 | 0,10 | 0,05 | 0,02 |

Tablo 3.4.4. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası delta bandı çıkartılarak normalize edilen güç spektrumu (örnek hasta IV)

| Frekans | Toplam | Fp1  | Fp2  | F3   | F4   | C3   | C4   | P3   | P4   | O1   | O2   | F7   | F8   | T3   | T4   | T5   | T6   | Fz   | Cz   | Pz   |
|---------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Delta   | 0,22   | 0,35 | 0,35 | 0,36 | 0,33 | 0,28 | 0,20 | 0,19 | 0,12 | 0,18 | 0,14 | 0,39 | 0,37 | 0,30 | 0,26 | 0,22 | 0,33 | 0,43 | 0,32 | 0,19 |
| Teta    | 0,50   | 0,24 | 0,25 | 0,22 | 0,21 | 0,36 | 0,54 | 0,53 | 0,71 | 0,54 | 0,66 | 0,26 | 0,27 | 0,30 | 0,32 | 0,41 | 0,38 | 0,24 | 0,44 | 0,64 |
| Alfa    | 0,22   | 0,28 | 0,29 | 0,34 | 0,36 | 0,28 | 0,21 | 0,22 | 0,14 | 0,23 | 0,16 | 0,28 | 0,29 | 0,31 | 0,31 | 0,30 | 0,21 | 0,21 | 0,19 | 0,14 |
| Beta    | 0,06   | 0,13 | 0,12 | 0,09 | 0,10 | 0,08 | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,05 | 0,04 | 0,08 | 0,08 | 0,09 | 0,12 | 0,08 | 0,08 | 0,11 | 0,06 | 0,03 |

Her bir denek için, kabarcık enjeksiyonu sonrası her bir bant aralığı ve her bir elektrot lokalizasyonunda relatif güçlerde ortaya çıkan değişiklik, Relatif Güç Farkı ( $\Delta RG$ ) formülü ile hesaplanarak desibel olarak ifade edildi (Formül 3.1.).

$$\Delta RG = 10 \cdot \log (\text{sonra} / \text{önce})$$

Mikro kabarcıkların farklı lokalizasyonlardaki distal damarlara farklı zamanlarda ulaşması nedeniyle oluşan geçici hipoksi-iskeminin biyoelektriksel aktivitede yol açtığı değişikliğin homolog bölgeler arasında asimetriye neden olacağı düşünüldü. Bu küçük lokal etkiler EEG'nin genel güç spektrumu içinde kolaylıkla kaybolacağı için, genel güç değişikliğinin yanı sıra her elektrot bölgesinde asimetri değişikliğine bakılması planlandı.

Asimetri analizi için homolog elektrotlardaki güç desibel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo 3.4.5, Tablo 3.4.6). Daha sonra her bir hastanın mikro kabarcık öncesi ve sonrası kaydından sağ ve sol hemisferlerin homolog bölgeleri arasında oluşan güç farkı hesaplandı (Tablo 3.4.7, Tablo 3.4.8).

Bir diğer ifade ile enjeksiyon sonrası ölçülen asimetri değeri, enjeksiyon öncesi değerden çıkartılarak, her homolog elektrot çifti için bir "asimetri değişim" değeri bulundu. Elektrot çiftlerinden en çok artış ve en çok azalış gösteren iki elektrot çiftinin mutlak değerlerinin toplamı, her bant aralığında, o deneğin "asimetri indeksi" olarak tanımlandı (Tablo 3.4.9).

Tablo 3.4.5. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi hemisferlerdeki güç değerleri (örnek hasta IV)

| Frekans | Fp1  | F3   | C3    | P3    | O1    | F7    | T3    | T5    | sol hemisfer toplam | Fp2  | F4   | C4    | P4    | O2    | F8    | T4    | T6    | sağ hemisfer toplam |
|---------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| Teta    | 2,59 | 2,02 | 4,44  | 8,67  | 14,20 | 4,51  | 8,31  | 11,94 | 56,69               | 2,03 | 1,17 | 4,04  | 6,18  | 10,49 | 4,85  | 7,42  | 5,67  | 41,86               |
| Alfa    | 1,44 | 1,26 | 7,62  | 26,75 | 53,83 | 3,93  | 11,90 | 29,99 | 136,71              | 1,44 | 0,86 | 15,40 | 44,49 | 73,99 | 4,46  | 14,03 | 13,85 | 168,52              |
| Beta    | 1,25 | 1,51 | 3,85  | 8,73  | 17,50 | 3,58  | 8,46  | 16,90 | 61,79               | 1,22 | 1,18 | 3,95  | 6,86  | 12,79 | 4,02  | 8,42  | 4,17  | 42,61               |
| Gama    | 0,48 | 0,35 | 0,92  | 1,70  | 3,26  | 0,93  | 2,02  | 3,54  | 13,20               | 0,49 | 0,32 | 0,85  | 1,34  | 2,41  | 0,93  | 2,66  | 1,21  | 10,21               |
| Toplam  | 5,77 | 5,15 | 16,83 | 45,86 | 88,79 | 12,95 | 30,69 | 62,37 | 268,40              | 5,20 | 3,52 | 24,25 | 58,86 | 99,68 | 14,25 | 32,52 | 24,90 | 263,19              |

Tablo 3.4.6. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası hemisferlerdeki güç değerleri (örnek hasta IV)

| Frekans | Fp1   | F3   | C3    | P3    | O1    | F7    | T3    | T5    | sol hemisfer toplam | Fp2   | F4   | C4    | P4    | O2    | F8    | T4    | T6    | sağ hemisfer toplam |
|---------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| Teta    | 3,54  | 2,55 | 5,57  | 10,39 | 16,54 | 8,13  | 10,22 | 14,00 | 70,94               | 3,66  | 2,09 | 6,01  | 8,62  | 13,45 | 7,77  | 10,86 | 8,49  | 60,94               |
| Alfa    | 2,43  | 1,56 | 7,20  | 29,52 | 49,36 | 5,46  | 10,13 | 26,32 | 131,97              | 2,60  | 1,32 | 16,42 | 51,69 | 64,26 | 5,64  | 13,69 | 9,85  | 165,46              |
| Beta    | 2,79  | 2,40 | 5,47  | 12,43 | 20,93 | 5,82  | 10,36 | 19,42 | 79,62               | 3,05  | 2,31 | 6,19  | 10,34 | 15,60 | 6,07  | 13,03 | 5,52  | 62,11               |
| Gama    | 1,26  | 0,64 | 1,60  | 2,95  | 4,76  | 1,70  | 3,09  | 4,93  | 20,93               | 1,26  | 0,65 | 1,59  | 2,42  | 3,52  | 1,64  | 5,02  | 2,07  | 18,15               |
| Toplam  | 10,02 | 7,15 | 19,84 | 55,29 | 91,59 | 21,11 | 33,79 | 64,67 | 303,46              | 10,56 | 6,36 | 30,21 | 73,06 | 96,83 | 21,12 | 42,60 | 25,93 | 306,67              |

Tablo 3.4.7. Mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi hemisferler arası fark (örnek hasta IV)

| Frekans | Fp1   | F3    | C3    | P3    | O1    | F7    | T3    | T5    | Toplam |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Teta    | -1,06 | -2,39 | -0,41 | -1,47 | -1,31 | 0,32  | -0,49 | -3,23 | -1,32  |
| Alfa    | 0,01  | -1,67 | 3,06  | 2,21  | 1,38  | 0,55  | 0,72  | -3,36 | 0,91   |
| Beta    | -0,10 | -1,09 | 0,11  | -1,05 | -1,36 | 0,50  | -0,02 | -6,07 | -1,61  |
| Gama    | 0,12  | -0,36 | -0,32 | -1,03 | -1,31 | -0,04 | 1,18  | -4,68 | -1,12  |
| Toplam  | -0,45 | -1,65 | 1,59  | 1,08  | 0,50  | 0,42  | 0,25  | -3,99 | -0,09  |

Tablo 3.4.8. Mikro kabarcık enjeksiyonu sonrası hemisferler arası fark (örnek hasta IV)

| Frekans | Fp1   | F3    | C3    | P3    | O1    | F7    | T3   | T5    | Toplam |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|--------|
| Teta    | 0,15  | -0,87 | 0,33  | -0,81 | -0,90 | -0,20 | 0,27 | -2,17 | -0,66  |
| Alfa    | 0,29  | -0,73 | 3,58  | 2,43  | 1,15  | 0,15  | 1,31 | -4,27 | 0,98   |
| Beta    | 0,38  | -0,17 | 0,54  | -0,80 | -1,28 | 0,18  | 1,00 | -5,46 | -1,08  |
| Gama    | -0,01 | 0,02  | -0,03 | -0,87 | -1,31 | -0,16 | 2,11 | -3,77 | -0,62  |
| Toplam  | 0,23  | -0,51 | 1,83  | 1,21  | 0,24  | 0,00  | 1,01 | -3,97 | 0,05   |

Tablo 3.4.9. Asimetri indekslerinin hesaplanması (örnek hasta IV)

| Frekans | $\Delta F_p$ | $\Delta F_{3-4}$ | $\Delta C$ | $\Delta P$ | $\Delta O$ | $\Delta F_{7-8}$ | $\Delta T_{3-4}$ | $\Delta T_{5-6}$ | Toplam | maksimum asimetri |
|---------|--------------|------------------|------------|------------|------------|------------------|------------------|------------------|--------|-------------------|
| Teta    | 1,20         | <b>1,52</b>      | 0,74       | 0,66       | 0,41       | <b>-0,52</b>     | 0,76             | 1,06             | 0,66   | <b>2,04</b>       |
| Alfa    | 0,28         | <b>0,95</b>      | 0,52       | 0,22       | -0,24      | -0,40            | 0,59             | <b>-0,91</b>     | 0,07   | <b>1,86</b>       |
| Beta    | 0,48         | 0,93             | 0,43       | 0,25       | 0,09       | <b>-0,32</b>     | <b>1,02</b>      | 0,61             | 0,54   | <b>1,33</b>       |
| Gama    | <b>-0,13</b> | 0,38             | 0,29       | 0,16       | -0,01      | -0,12            | <b>0,93</b>      | 0,91             | 0,50   | <b>1,05</b>       |
| Toplam  | 0,68         | <b>1,14</b>      | 0,24       | 0,13       | -0,26      | <b>-0,41</b>     | 0,75             | 0,02             | 0,13   | <b>1,55</b>       |

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Kontrol grubunda  $\Delta RG$ 'lerin denekler arası ortalama ve standart sapmaları her bant ve elektrot lokalizasyonu için hesaplandı. Elde edilen bu değerler  $\Delta RG$ 'lerin normal popülasyon ortalaması ( $\mu$ ) ve normal popülasyon standart sapması ( $\sigma$ ) olarak tanımlandı.

Hastaların  $\Delta RG$  değerlerinin normal kontrollerden farklı olma olasılıkları z-skorum ile ifade edildi (Formül 3.2).

$$z = \Delta RG - \mu / \sigma$$

Elde edilen z-skorumlarının, her bant ve her elektrot lokalizasyonu için tüm hastalar arası ortalaması alındı. Bu ortalama matriksinde z değeri 2'den büyük ya da -2'den küçük olan elektrot lokalizasyonları (ortalama  $\pm 2$  standart sapma (SS)'nin dışında kalanlar; başka bir deyimle, normal dağılımın %2,3'ünün altında veya %97,7'sinin üstünde yer alanlar) normal kontrollerdekinden anlamlı derecede farklı kabul edildi.

Asimetri indeksleri, her bir bant aralığı için, kontrol ve hasta grupları t-testi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalardan doğabilecek hataları kompanze etmeye yönelik "Bonferroni düzeltmesi" uygulandı (70). Toplam 5 karşılaştırma yapıldığı için, elde edilen p değerleri 5 ile çarpılarak düzeltildi.

## BULGULAR

### 4.1. Klinik bulgular

PFO boyutu açısından homojen bir grup oluşturmak amacıyla “sağnak” veya “perde” şeklinde geçiş gösteren geniş PFO’lu denekler seçildi. Daha küçük defekti olan 4 birey ve artefakt yoğunluğu nedeniyle zemin aktivitesi sağlıklı değerlendirilemeyen 1 birey çalışma dışında bırakıldı. Sonuçta görsel auralı migren tanısı ve PFO’su olan 7 hasta ile migren tanısı olmayan, PFO’su olan 7 birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan auralı migren hastalarının yaşları 30 ile 55 arasında (ortalama:  $42 \pm 8$  SE yıl), kontrol grubunun yaşları ise 28 ile 46 arasında (ortalama:  $35 \pm 7$  SE yıl) değişmekteydi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaşlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p: 0.32$ ). Hastaların hepsi kadın, kontrol grubunun 3’ü erkek, 4’ü kadındı. Hastaların 5 ‘inde (%71) birinci derece akrabalarında migren hikayesi mevcuttu. Hiçbir migren hastasının ek olarak bilinen sistemik bir hastalık öyküsü yoktu. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Hastaların Demografik Özellikleri

|                | K/E | Yaş | Atak sıklığı | Lokalizasyon      | Proflaktik tedavi | Aile hikayesi         |
|----------------|-----|-----|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| <b>Hasta 1</b> | K   | 36  | 2/hafta      | Sol tarafta hakim | -                 | 2 kız kardeşi         |
| <b>Hasta 2</b> | K   | 43  | 2/hafta      | Sağ tarafta hakim | Amitriptilin      | Anne                  |
| <b>Hasta 3</b> | K   | 42  | 2/hafta      | Sol tarafta       | -                 | Anne                  |
| <b>Hasta 4</b> | K   | 41  | 3/ay         | Sol tarafta hakim | -                 | Anne                  |
| <b>Hasta 5</b> | K   | 30  | 2/hafta      | Sağ tarafta hakim | Valproik asit     | Anne ve 2 kız kardeşi |
| <b>Hasta 6</b> | K   | 46  | 2/hafta      | Sol tarafta       | -                 | -                     |
| <b>Hasta 7</b> | K   | 55  | 2/hafta      | Sol tarafta       | -                 | -                     |

Çalışma sırasında hastalardan birinde mikro kabarcık verilmesinden yaklaşık 5 dakika sonra sol tarafta lokalize migren baş ağrısı başladı. 41 yaşındaki bayan hasta (Hasta IV) uzun zamandan beri migren şikayetinden yakınmakta ve gebelik sonrasında migren sıklığı ve şiddetinde belirgin artma olduğunu belirtmekteydi. Sol tarafta hakim, bazen görsel auraların eşlik ettiği, şiddetli ataklar tarifleyen hasta ortalama ayda 3 atak geçirmektedir. Profilaktik tedavi almamakta, ataklar sırasında genelde analjezik, nadiren triptan kullanmaktaydı. Annesinde benzer şekilde migren hikayesi vardı. Mikro kabarcık verilmesinden sonra, perde şeklinde geçiş gösteren sağdan sola şant olduğu TKD ile görüldü. Kabarcıkların geçişinden sonra huzursuzluk hissi olduğunu ve başının ağrıyacağını anladığını belirtti. Yaklaşık 5 dakika içinde şiddetli baş ağrısı gelişti. Baş ağrısı çekim boyunca devam etti. Hastanın çekimi sırasında EEG kayıtlarında kısa süreli, sıklık olarak alfa dalgalarında baskılanma ve yavaş dalgaların ortaya çıkması izlendi. Çekim bitiminde hastaya analjezik tedavisi uygulandı. Çalışmaya katılan diğer hastalarda klinik olarak aura ya da baş ağrısı izlenmedi.

#### 4.2. TKD bulguları

Mikro kabarcık testinde saptanan şant büyüklüğü maksimal mikro kabarcık sayısına göre sınıflandırılmaktadır. Küçük şantlar 3–20, büyük şantlar 20 ve daha fazla, “sağnak” paterni sayılamayacak kadar çok, “perde” paterni spektral konfigürasyonu bozacak yoğunlukta mikro kabarcık geçişini belirtmektedir.

Deneklerin hepsinde PSA akımı görüntülenecek şekilde prob yerleştirildi ve mikro kabarcık testi sırasında valsalva manevrası yapıldı. PSA’nın P2 dalından alınan görüntülerde deneklerin hepsinde “sağnak” ya da “perde” şeklinde geçiş kaydedildi, geçiş zamanı TKD ve EEG kayıtlarında işaretlendi. Tüm deneklerde septal defekt boyutlarının büyük olduğu ve mikro kabarcıkların hemisferlerin posterior bölgesinin beslenmesinde rolü olan PSA’nın P2 dalından geçişi gözlemlendi.

### 4.3. Elektrofizyolojik bulgular

#### 4.3.1 Z-skor matrisleri

Deneklerden elde edilen epoklardan FFT yöntemi ile her bir bant ve elektrot için mikro kabarcık enjeksiyonu öncesi ve sonrasındaki güç spektrumları hesaplandı.  $\Delta RG$ 'ını hesaplamak için mikro kabarcık enjeksiyonu sonrasında elde edilen güç değerleri, öncesinde elde edilen güç değerlerine bölündü, logaritması alındı ve 10 ile çarpıldı. Desibel cinsinden elde edilen değerler kontrol grubunda bir havuzda toplandı. Ortalama ve SS'ları hesaplandı. Elde elden bu değerlerden faydalanarak her bir hastanın z-skoru hesaplandı. Elde edilen z-skorlarının, her bant ve her elektrot lokalizasyonu için tüm hastalar arası ortalaması alındı. Z değeri 2'den büyük ya da -2'den küçük olan elektrot lokalizasyonları normal kontrollerdekinden anlamlı derecede farklı kabul edildi.

Z-skorları aşağıdaki kriterler dikkate alınarak yorumlandı.

1. Mutlak değerler değişik nedenlerle kişiden kişiye farklılık gösterebilir, dolayısıyla tek başlarına bir anlam ifade etmezler. Ancak relatif güç değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyorsa mutlak değerlerdeki değişiklik önemli olabilir. Bu nedenle z-skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi relatif güç değerleri üzerinden yapıldı. Diğer taraftan relatif güçler ise spektral güçteki değişikliğin gerçek kaynağını maskelerler. Dolayısıyla, istatistiksel olarak anlamlı relatif güç değişikliklerine yol açan asıl kaynağının belirlenmesinde mutlak değerlerdeki değişim kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlık göstermeyen bölgelerdeki mutlak değerler ise değerlendirilmeye alınmadı.
2. Z-skor değerlendirmesi yapılırken teta, alfa ve beta bantlarında meydana gelen biyoelektriksel aktivite değişikliği esas alındı. Delta bandı ve daha düşük frekanslı aktiviteler, göz kırpması ve diğer hareket artefaktlarından aşırı derecede etkilendiği için analiz dışı bırakıldı.
3. EEG kayıtlamasında 50 Hz filtreleme sistemi kullanılması nedeniyle frekansı 30-60 Hz olan gama bandında alt gama bandı (30-45 Hz)

değerlendirmeye alındı. Gama bandında meydana gelen ufak değişiklikler gerek düşük amplitüdlü bir dalga olması, gerekse verilerin bir kısmının filtrelenmiş olması nedeniyle dikkatle değerlendirildi.

4. Kas artefaktları: Düşük frekanslı bantların (teta bandı) frontal alanda göz hareketlerinden etkilenebilmesi, beta bandında temporal alanların kas artefaktlarına karşı hassas olması ve gama bandının frekansının kas aktivite frekansına yakın olması nedeniyle EEG'nin kas artefaktları ile karışabileceği dikkate alındı. Bir bantta saptanan artefaktın relatif güçler değerlendirildiği için diğer bantlara yansıma olasılığı da göz önüne alındı.

5. Bölgesel olarak değerlendirme: Frontal göz hareketlerine hassas olan Fp1, Fp2, F3, F4 ve temporal kas hareketlerine hassas olan T3, T4, T5, T6 elektrotlarındaki değişikliklerin kas hareketlerine ikincil etkilenmiş olabileceği dikkate alındı.

6. Sayısal düzeyde değerlendirme: İzole, komşu elektrotlardan bağımsız olarak, belirgin artış yada azalma gösteren değerlerin elektrot ya da kas artefaktı olabileceği düşünüldü. Anlamlı biyoelektriksel değişiklik olduğunu söylemek için kaydedilen değişikliğin sayısal olarak komşu elektrotlarla uyumlu olması mutlaka dikkate alındı.

Deneklere verilen mikro kabarcıkların farklı bölgelere, rastgele dağılmış olması nedeniyle tüm hastaların z-skor ortalaması alındığında, -2'den küçük, ya da 2'den büyük yani istatistiksel olarak anlamlı bir z değeri saptanmadı.

Her bir hasta için z-skor değerleri bireysel olarak incelendi. Relatif değerler istatistiksel olarak anlamlı farkları gösterilirken buradaki relatif değişikliğin asıl kaynağı mutlak güç dağılımına bakılarak saptandı. Anlamlı değişiklikler renkli olarak gösterildi (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8).



|      | z-skorları (rölatif) |       |       |       |       | z-skorları (mutlak) |       |       |       |       |  |     |     |       |    |
|------|----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|--|-----|-----|-------|----|
|      |                      | -0,08 |       | 0,68  |       |                     | -1,40 |       | -0,36 |       |  |     |     | 4,00  |    |
| teta | -0,12                | -1,29 | -0,89 | -0,58 | 1,10  | 0,14                | 0,53  | -0,03 | -0,14 | 1,49  |  |     |     | 3,50  |    |
|      | 1,53                 | -1,26 | -4,79 | -1,48 | 3,68  | 2,99                | 2,92  | 0,16  | 1,97  | 8,77  |  |     |     | 3,00  |    |
|      | 0,39                 | 0,14  | 0,80  | 3,09  | 1,67  | 1,41                | 2,19  | 3,46  | 5,09  | -0,15 |  |     |     | 2,50  |    |
|      |                      | 0,06  |       | 0,82  |       |                     | 1,01  |       | 0,18  |       |  |     |     | 2,00  |    |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  |     |     | 1,50  |    |
|      |                      | -0,20 |       | 0,22  |       |                     | -0,76 |       | -1,39 |       |  |     |     | 1,00  |    |
| alfa | 0,18                 | 0,68  | 0,85  | 1,24  | 0,24  | 0,69                | 2,63  | 2,11  | 1,62  | 2,11  |  |     |     | 0,50  |    |
|      | 0,47                 | 3,68  | 2,01  | 3,22  | 1,90  | 1,48                | 3,95  | 2,85  | 4,12  | 7,33  |  |     |     | 0,00  |    |
|      | 4,14                 | 6,72  | 3,34  | 1,76  | 4,39  | 1,89                | 3,65  | 3,69  | 3,89  | -0,34 |  |     |     | -0,50 |    |
|      |                      | 3,83  |       | 3,16  |       |                     | 3,14  |       | 1,41  |       |  |     |     | -1,00 |    |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  |     |     | -1,50 |    |
|      |                      | 0,69  |       | -0,27 |       |                     | 0,02  |       | -0,63 |       |  |     |     | -2,00 |    |
| beta | 0,63                 | 0,24  | 0,26  | 0,03  | -0,42 | 0,74                | 0,62  | 0,50  | 0,23  | 0,71  |  |     |     | -2,50 |    |
|      | -2,11                | -3,00 | -2,20 | -2,47 | -7,13 | -0,65               | 0,46  | 0,33  | 0,40  | 2,00  |  |     |     | -3,00 |    |
|      | -2,44                | -3,59 | -3,16 | -3,69 | -3,92 | -0,92               | -1,22 | -0,45 | -1,09 | -5,72 |  |     |     | -3,50 |    |
|      |                      | -2,28 |       | -2,57 |       |                     | -1,05 |       | -2,31 |       |  |     |     | -4,00 |    |
|      |                      | 0,40  |       | -0,49 |       |                     | -0,02 |       | -0,71 |       |  |     |     |       |    |
| gama | -0,30                | -0,24 | -0,61 | -0,56 | -0,14 | -0,13               | 0,25  | -0,21 | -0,28 | 0,37  |  | Fp2 | Fp1 |       |    |
|      | -1,20                | -1,38 | -1,30 | -0,83 | -4,22 | -0,60               | 0,18  | -0,13 | 0,12  | -0,95 |  | F8  | F4  | Fz    | F7 |
|      | -1,61                | -1,95 | -2,32 | -2,75 | -4,95 | -0,77               | -0,45 | -0,52 | -0,82 | -4,53 |  | T4  | C4  | Cz    | C3 |
|      |                      | -3,84 |       | -3,02 |       |                     | -2,19 |       | -2,44 |       |  | T6  | P4  | Pz    | P3 |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  | O2  |     | O1    | T5 |

#### Şekil 4.2. z-skor değerlendirmesi: Hasta II

Relatif değerlere bakıldığında hemisferlerin posterior kesimlerinde alfa bandında artma, beta ve gama bandında azalma izlendi. Mutlak değerlere bakıldığında, bu değişimin teta ve alfa bandında izlenen artışa ikincil olarak olduğu düşünüldü. Relatif değerlerde izlenen teta bandında Cz, T3 ve P3 elektrotunda izlenen artışın komşu bölgelere yansımaması nedeniyle artefakt olabileceği düşünüldü.





|      |       | z-skorları (rölatif) |       |       |       |  | z-skorları (mutlak) |       |       |      |       |       |     |     |    |    |
|------|-------|----------------------|-------|-------|-------|--|---------------------|-------|-------|------|-------|-------|-----|-----|----|----|
|      |       | -0,46                | 0,65  |       |       |  | 0,46                | 0,51  |       |      |       | 4,00  |     |     |    |    |
| teta | -0,42 | 1,22                 | -0,35 | 0,05  | -0,16 |  | 0,90                | 0,28  | 0,52  | 1,06 | 0,59  | 3,50  |     |     |    |    |
|      | 0,87  | -0,15                | 0,16  | 0,81  | -2,64 |  | 1,59                | 4,47  | -0,33 | 2,27 | 5,28  | 3,00  |     |     |    |    |
|      | 0,54  | -0,20                | 0,06  | 0,10  | -0,20 |  | 1,66                | 2,30  | 0,96  | 0,75 | 0,38  | 2,50  |     |     |    |    |
|      | -0,11 | -0,18                |       |       |       |  |                     | 0,27  |       | 0,13 |       | 2,00  |     |     |    |    |
|      |       |                      |       |       |       |  |                     |       |       |      |       | 1,50  |     |     |    |    |
| alfa |       | -0,88                | 0,06  |       |       |  |                     | -0,25 | -0,51 |      |       | 1,00  |     |     |    |    |
|      | -1,03 | -3,38                | -0,85 | -0,96 | -0,95 |  | 0,83                | -5,45 | 0,12  | 0,37 | -0,27 | 0,50  |     |     |    |    |
|      | -0,43 | 0,16                 | -0,57 | -1,36 | 1,20  |  | 0,12                | 2,50  | -0,58 | 0,28 | 7,22  | 0,00  |     |     |    |    |
|      | -0,19 | 0,46                 | -0,09 | -0,30 | -0,14 |  | 0,72                | 2,56  | 0,77  | 0,58 | 1,11  | -0,50 |     |     |    |    |
|      |       | 0,22                 | -0,07 |       |       |  |                     | 0,56  |       | 0,29 |       | -1,00 |     |     |    |    |
| beta |       |                      |       |       |       |  |                     |       |       |      |       | -1,50 |     |     |    |    |
|      |       | 0,50                 | -0,25 |       |       |  |                     | 0,60  | -0,28 |      |       | -2,00 |     |     |    |    |
|      | 1,00  | 2,62                 | 1,39  | 0,40  | 2,02  |  | 2,01                | 1,06  | 1,36  | 0,90 | 1,69  | -2,50 |     |     |    |    |
|      | 0,23  | -0,87                | 0,63  | 0,75  | -6,30 |  | 0,63                | 1,66  | 0,16  | 1,22 | 2,67  | -3,00 |     |     |    |    |
|      | -0,50 | -0,70                | -0,01 | -0,09 | -0,28 |  | 0,22                | 1,23  | 0,76  | 0,46 | 0,45  | -3,50 |     |     |    |    |
| gama |       | -0,16                | 0,11  |       |       |  |                     | 0,20  | 0,29  |      |       | -4,00 |     |     |    |    |
|      |       | -0,06                | -0,09 |       |       |  |                     | 0,24  | -0,21 |      |       |       |     |     |    |    |
|      | 0,95  | 2,30                 | 1,18  | 0,51  | 0,66  |  | 1,27                | 1,21  | 1,15  | 0,79 | 0,76  |       | Fp2 | Fp1 |    |    |
|      | 0,24  | -0,07                | 1,49  | 0,59  | -2,51 |  | 0,40                | 1,28  | 1,06  | 0,82 | 0,48  |       | F8  | F4  | Fz | F3 |
|      | -0,33 | -0,68                | 0,31  | 0,60  | 0,69  |  | 0,25                | 0,79  | 0,70  | 0,76 | 0,81  |       | T4  | C4  | Cz | C3 |
|      |       | 0,36                 | 0,60  |       |       |  |                     | 0,45  | 0,54  |      |       |       | T6  | P4  | Pz | P3 |
|      |       |                      |       |       |       |  |                     |       |       |      |       |       | O2  |     |    | O1 |

#### Şekil 4.5. z-skor değerlendirmesi: Hasta V

Relatif ve mutlak z-skor değerlerine bakıldığında hastada tekli, ikili elektrotlar halinde gözlenen değişimlerin biyoelektriksel aktivitede anlamlı değişiklik yapmadığı düşünüldü. Verilerdeki değişikliklerin elektrot, kas veya hareket artefaktlarına ait olabilecekleri düşünüldü.

| z-skorları (rölatif) |       |       |       |       |       | z-skorları (mutlak) |      |       |       |       |       |     |     |    |    |    |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|----|----|----|
| teta                 |       | 1,75  |       | 1,60  |       |                     | 6,93 |       | 3,89  |       | 4,00  |     |     |    |    |    |
|                      | -1,15 | -0,41 | 1,14  | 0,86  | 2,57  | 3,84                | 2,36 | 1,42  | 4,07  | 3,54  | 3,50  |     |     |    |    |    |
|                      | 2,64  | 1,65  | 1,30  | 0,41  | 4,15  | 6,24                | 8,36 | 4,03  | 12,73 | 6,91  | 3,00  |     |     |    |    |    |
|                      | 2,45  | 2,34  | 2,97  | 3,88  | 4,33  | 4,50                | 3,59 | 3,91  | 5,15  | 4,32  | 2,50  |     |     |    |    |    |
|                      |       | 2,75  |       | 3,07  |       |                     | 3,95 |       | 3,99  |       | 2,00  |     |     |    |    |    |
| alfa                 |       | -0,03 |       | 0,60  |       |                     | 1,52 |       | 2,65  |       | 1,50  |     |     |    |    |    |
|                      | -2,97 | -1,57 | -0,39 | 0,43  | -0,42 | 4,51                | 1,33 | 1,12  | 4,76  | 3,51  | 1,00  |     |     |    |    |    |
|                      | -0,96 | -3,04 | -0,21 | 0,48  | -0,10 | 1,68                | 1,87 | 1,70  | 8,80  | 3,93  | 0,50  |     |     |    |    |    |
|                      | -1,22 | -1,92 | -0,95 | -1,24 | -1,90 | 0,63                | 0,39 | 1,20  | 1,98  | 2,09  | 0,00  |     |     |    |    |    |
|                      |       | -1,77 |       | -1,30 |       |                     | 0,36 |       | 1,22  |       | -1,00 |     |     |    |    |    |
| beta                 |       | -0,31 |       | -0,86 |       |                     | 0,71 |       | 0,17  |       | -1,50 |     |     |    |    |    |
|                      | 1,43  | 0,74  | 0,25  | -0,03 | -0,18 | 5,72                | 1,50 | 0,86  | 2,11  | 2,13  | -2,00 |     |     |    |    |    |
|                      | -0,90 | -0,89 | 0,54  | 0,20  | -1,82 | 1,61                | 2,24 | 2,42  | 6,72  | 2,59  | -2,50 |     |     |    |    |    |
|                      | -1,30 | -0,56 | -0,53 | -0,90 | -1,49 | -0,11               | 0,22 | 0,97  | 1,11  | 0,47  | -3,00 |     |     |    |    |    |
|                      |       | -0,50 |       | -0,43 |       |                     | 0,56 |       | 0,96  |       | -3,50 |     |     |    |    |    |
| gama                 |       | -0,85 |       | -1,78 |       |                     | 0,21 |       | -0,31 |       | -4,00 |     |     |    |    |    |
|                      | 1,71  | 0,61  | 0,23  | -1,24 | -1,00 | 3,37                | 1,23 | 0,58  | 0,46  | 0,45  |       | Fp2 | Fp1 |    |    |    |
|                      | -0,25 | 1,77  | -1,28 | -1,75 | -1,86 | 0,81                | 3,21 | -0,01 | 1,39  | 0,09  |       | F8  | F4  | Fz | F3 | F7 |
|                      | -3,05 | 0,42  | -0,77 | -0,69 | -0,97 | -1,74               | 0,79 | 0,21  | 0,53  | -0,02 |       | T4  | C4  | Cz | C3 | T3 |
|                      |       | -0,13 |       | 0,49  |       |                     | 0,50 |       | 0,84  |       |       | T6  | P4  | Pz | P3 | T5 |
|                      |       |       |       |       |       |                     |      |       |       |       |       | O2  |     |    | O1 |    |

#### Şekil 4.6. z-skor değerlendirme: Hasta VI:

Relatif değerlerde teta bandında bilateral posterior hemisferlerde artma izlendi. Mutlak değerlere bakıldığında bu artışın kaynağının teta bandı olduğu düşünüldü. Diğer saptanan değişiklikler artefaktlar için saptadığımız kriterlerle uyumlu bulundu.

|      | z-skorları (rölatif) |       |       |       |       | z-skorları (mutlak) |       |       |       |       |  |     |     |    |       |
|------|----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|--|-----|-----|----|-------|
|      |                      | -1,87 |       | -0,17 |       |                     | -0,75 |       | -1,52 |       |  |     |     |    | 4,00  |
| teta | -0,85                | -1,04 | -3,11 | -0,87 | -1,48 | 1,86                | 2,57  | 0,27  | 1,75  | 1,25  |  |     |     |    | 3,50  |
|      | 0,95                 | -0,40 | -0,74 | -0,16 | -3,23 | 6,36                | 5,75  | 5,58  | 7,37  | 1,78  |  |     |     |    | 3,00  |
|      | -0,13                | 0,63  | -1,24 | 0,27  | -2,51 | 3,08                | 3,86  | 4,47  | 3,42  | 0,97  |  |     |     |    | 2,50  |
|      |                      | -1,00 |       | -0,48 |       |                     | 0,71  |       | 2,78  |       |  |     |     |    | 2,00  |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  |     |     |    | 1,50  |
|      |                      | -1,67 |       | 0,13  |       |                     | -0,32 |       | -1,34 |       |  |     |     |    | 1,00  |
| alfa | 0,18                 | -0,46 | -4,41 | -0,05 | 0,48  | 4,91                | 3,69  | -2,95 | 3,10  | 4,42  |  |     |     |    | 0,50  |
|      | 0,36                 | 0,60  | 0,29  | 0,19  | 0,10  | 4,20                | 3,53  | 3,53  | 5,33  | 3,55  |  |     |     |    | 0,00  |
|      | 1,50                 | -0,34 | 0,88  | -0,22 | 1,21  | 3,15                | 2,94  | 5,03  | 3,32  | 6,82  |  |     |     |    | -0,50 |
|      |                      | 1,04  |       | 0,23  |       |                     | 2,59  |       | 4,05  |       |  |     |     |    | -1,00 |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  |     |     |    | -1,50 |
|      |                      | 1,50  |       | 0,24  |       |                     | 1,50  |       | -0,36 |       |  |     |     |    | -2,00 |
| beta | 1,13                 | 1,76  | 4,84  | 1,53  | 1,39  | 3,37                | 2,19  | 4,24  | 2,55  | 2,66  |  |     |     |    | -2,50 |
|      | -2,19                | -0,11 | 0,87  | -0,92 | 2,00  | 1,82                | 2,85  | 4,36  | 3,49  | 3,79  |  |     |     |    | -3,00 |
|      | -1,00                | 0,09  | -0,59 | -0,26 | 0,25  | 1,21                | 2,22  | 3,96  | 2,37  | 3,98  |  |     |     |    | -3,50 |
|      |                      | 0,32  |       | -0,36 |       |                     | 1,77  |       | 2,21  |       |  |     |     |    | -4,00 |
|      |                      | -0,02 |       | 0,56  |       |                     | 0,58  |       | -0,18 |       |  |     |     |    |       |
| gama | -0,98                | -0,01 | 1,45  | -0,26 | -2,16 | 0,35                | 1,05  | 1,90  | 0,81  | -0,44 |  | Fp2 | Fp1 |    |       |
|      | -3,07                | -1,25 | -0,95 | -1,59 | -1,24 | -1,05               | 0,74  | 1,10  | 0,42  | 0,37  |  | F8  | F4  | Fz | F3    |
|      | -2,60                | -1,79 | -2,36 | -1,69 | -1,35 | -0,25               | 0,25  | 0,66  | 0,13  | 0,34  |  | T4  | C4  | Cz | C3    |
|      |                      | -2,09 |       | -1,10 |       |                     | -0,54 |       | 0,06  |       |  | T6  | P4  | Pz | P3    |
|      |                      |       |       |       |       |                     |       |       |       |       |  | O2  |     | O1 | T5    |

#### Şekil 4.7. z-skor değerlendirmesi: Hasta VII

Sol frontotemporal bölgede görülen anlamlı relatif azalmanın mutlak değerlere bakıldığında o bölgedeki alfa ve beta bandındaki artışa ikincil olduğu düşünüldü. Diğer değişiklikler artefakt olarak değerlendirildi.

Şekil 4.8. Auralı migren hastalarında anlamlı Kabul edilen relatif güç değerlerinin kısa özeti.

|      | Hasta I                                                                                                               | Hasta II                                                                                                                     | Hasta III                                                                                                               | Hasta IV                                                                                                                     | Hasta V                                                                                                                  | Hasta VI                                                                                                                   | Hasta VII                                                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| teta | -0,11<br>-0,20 -0,18 1,18 -0,49 -2,05<br>0,39 -0,09 -0,94 -1,37 -1,79<br>-0,15 0,02 -0,19 -1,36 -1,32<br>-0,12 -1,09  | -0,08 0,68<br>-0,12 -1,29 -0,89 -0,58 1,10<br>1,53 -1,26 -4,79 -1,48 3,68<br>0,39 0,14 0,80 3,09 1,67<br>0,06 0,82           | 0,37 0,27<br>-1,12 -0,96 0,48 0,72 -2,59<br>0,09 -0,12 0,44 -0,87 -2,92<br>-0,12 -0,59 -1,11 -1,14 -1,83<br>-0,82 -1,33 | 0,27 -0,50<br>1,59 0,45 -0,23 -0,29 2,61<br>2,46 2,46 5,46 1,26 3,93<br>2,88 1,50 2,29 1,03 2,81<br>3,16 2,39                | -0,46 0,65<br>-0,42 1,22 -0,35 0,05 -0,16<br>0,87 -0,15 0,16 0,81 -2,64<br>0,54 -0,20 0,06 0,10 -0,20<br>-0,11 -0,18     | 1,75 1,60<br>-1,15 -0,41 1,14 0,86 2,57<br>2,64 1,65 1,30 0,41 4,15<br>2,45 2,34 2,97 3,88 4,33<br>2,75 3,07               | -1,87 -0,17<br>-0,85 -1,04 -3,11 -0,87 -1,48<br>0,95 -0,40 -0,74 -0,16 -3,23<br>-0,13 0,63 -1,24 0,27 -2,51<br>-1,00 -0,48  |
| alfa | -0,71 -0,12<br>-0,69 -0,14 -0,25 -0,33 -0,59<br>-0,32 1,06 0,85 0,88 -0,63<br>1,47 1,43 1,17 1,51 1,89<br>0,87 0,96   | -0,20 0,22<br>0,18 0,68 0,85 1,24 0,24<br>0,47 3,68 2,01 3,22 1,90<br>4,14 6,72 3,34 1,76 4,39<br>3,83 3,16                  | -0,35 0,16<br>-1,52 -0,74 -0,57 -0,63 -0,01<br>-0,17 -0,78 -1,07 -0,67 1,02<br>-0,15 1,10 1,49 1,15 0,81<br>0,14 0,11   | -0,67 -0,14<br>-2,23 -1,46 0,88 -1,19 -1,77<br>-3,24 -3,65 -2,57 -4,77 -5,03<br>-9,94 -2,64 -2,38 -2,71 -6,97<br>-2,29 -2,48 | -0,88 0,06<br>-1,03 -3,38 -0,85 -0,96 -0,95<br>-0,43 0,16 -0,57 -1,36 1,20<br>-0,19 0,46 -0,09 -0,30 -0,14<br>0,22 -0,07 | -0,03 0,60<br>-2,97 -1,57 -0,39 0,43 -0,42<br>-0,96 -3,04 -0,21 0,48 -0,10<br>-1,22 -1,92 -0,95 -1,24 -1,90<br>-1,77 -1,30 | -1,67 0,13<br>0,18 -0,46 -4,41 -0,05 0,48<br>0,36 0,60 0,29 0,19 0,10<br>1,50 -0,34 0,88 -0,22 1,21<br>1,04 0,23            |
| beta | 1,04 0,15<br>0,76 0,46 0,23 0,20 2,41<br>-0,51 -1,84 -1,34 -1,73 1,25<br>-2,04 -2,15 -2,35 -3,30 -4,11<br>-2,49 -2,69 | 0,69 -0,27<br>0,63 0,24 0,26 0,03 -0,42<br>-2,11 -3,00 -2,20 -2,47 -7,13<br>-2,44 -3,59 -3,16 -3,69 -3,92<br>-2,28 -2,57     | 0,25 0,09<br>2,43 1,07 0,25 0,21 2,08<br>0,40 0,67 1,80 1,04 -0,42<br>0,36 0,31 0,23 0,03 0,39<br>0,76 0,87             | 1,19 1,41<br>0,07 0,91 -0,23 0,73 0,16<br>1,53 2,42 1,29 2,09 2,37<br>1,34 1,37 1,65 1,27 0,99<br>1,81 1,32                  | 0,50 -0,25<br>1,00 2,62 1,39 0,40 2,02<br>0,23 -0,87 0,63 0,75 -6,30<br>-0,50 -0,70 -0,01 -0,09 -0,28<br>-0,16 0,11      | -0,31 -0,86<br>1,43 0,74 0,25 -0,03 -0,18<br>-0,90 -0,89 0,54 0,20 -1,82<br>-1,30 -0,56 -0,53 -0,90 -1,49<br>-0,50 -0,43   | 1,50 0,24<br>1,13 1,76 4,84 1,53 1,39<br>-2,19 -0,11 0,87 -0,92 2,00<br>-1,00 0,09 -0,59 -0,26 0,25<br>0,32 -0,36           |
| gama | 1,24 2,30<br>0,99 0,38 0,18 1,78 3,79<br>0,19 -0,28 -0,10 0,86 3,28<br>-0,95 -1,14 -0,77 -1,12 -1,24<br>-1,59 -0,53   | 0,40 -0,49<br>-0,30 -0,24 -0,61 -0,56 -0,14<br>-1,20 -1,38 -1,30 -0,83 -4,22<br>-1,61 -1,95 -2,32 -2,75 -4,95<br>-3,84 -3,02 | -0,02 0,05<br>2,57 0,96 0,46 -0,22 2,80<br>0,17 0,47 0,99 0,44 0,25<br>-0,67 -0,13 0,06 -0,06 -0,03<br>-1,05 0,05       | 0,60 2,19<br>0,76 0,67 0,72 1,05 0,62<br>1,15 1,98 1,67 1,34 1,72<br>2,23 2,08 1,84 1,92 1,61<br>2,01 1,17                   | -0,06 -0,09<br>0,95 2,30 1,18 0,51 0,66<br>0,24 -0,07 1,49 0,59 -2,51<br>-0,33 -0,68 0,31 0,60 0,69<br>0,36 0,60         | -0,85 -1,78<br>1,71 0,61 0,23 -1,24 -1,00<br>-0,25 1,77 -1,28 -1,75 -1,86<br>-3,05 0,42 -0,77 -0,69 -0,97<br>-0,13 0,49    | -0,02 0,56<br>-0,98 -0,01 1,45 -0,26 -2,16<br>-3,07 -1,25 -0,95 -1,59 -1,24<br>-2,60 -1,79 -2,36 -1,69 -1,35<br>-2,09 -1,10 |

Hasta I: Posteriorlarda beta bandında azalma

Hasta II: Posteriorlarda alfa bandında artma, beta ve gama bandında azalma

Hasta III: Sol frontotemporal teta bandında azalma

Hasta IV: Posteriorlarda teta bandında artma, alfa bandında azalma

Hasta V: Anlamlı değişiklik yok

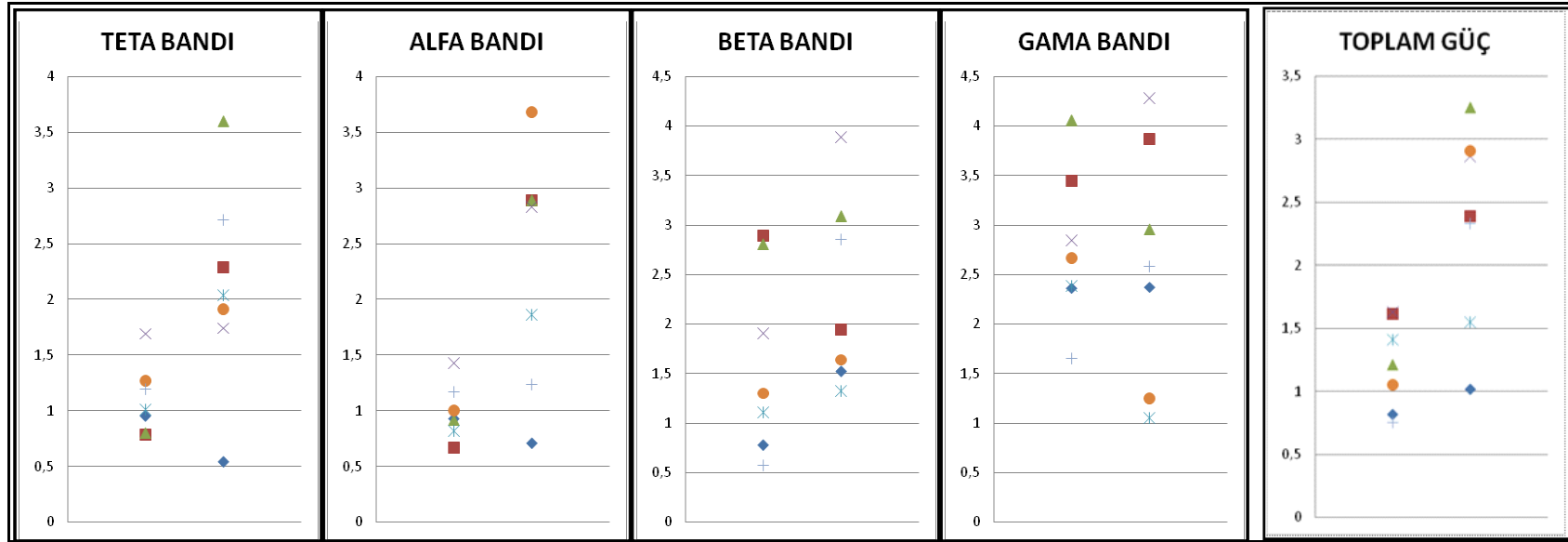
Hasta VI: Posteriorlarda teta bandında artma

Hasta VII: Sol Frontotemporal teta bandında azalma

#### 4.3.2. Asimetri indeksi

Tüm deneklerde mikro kabarcık öncesi ve sonrası sağ ve sol hemisferlerin homolog bölgeleri arasındaki farklardaki değişim her bir bant aralığı için desibel olarak güç farkı değerleri hesaplandı. Bir diğer deyişle enjeksiyon sonrası ölçülen asimetri değeri, enjeksiyon öncesi değerden çıkartılarak, her homolog elektrot çifti için bir “asimetri değişim” değeri bulundu. Bu elektrot çiftlerinden en çok artış ve en çok azalış gösteren iki elektrot çiftinin mutlak değerlerinin toplamı, her bant aralığında, o deneğin “asimetri indeksi” olarak tanımlandı. Asimetri indeksinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda teta bandında ( $p=0,04597$ ), alfa bandında ( $p=0,01959$ ) ve toplam spektral güçte ( $p=0,01310$ ) anlamlı derecede farklılıklar gözlemlendi (Şekil 4.9, Tablo 4.2).

Şekil 4.9. Migren ve kontrol grubunda bantlara göre asimetri indeksinin dağılımı



Bantlarda bulunan ilk sütun kontrol grubu, ikinci sütun auralı migren hastalarının değerlerini göstermektedir.

Asimetri indeksinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda teta bandında ( $p=0,04597$ ), alfa bandında ( $p=0,01959$ ) ve toplam spektral güçte ( $p=0,01310$ ) anlamlı derecede farklılıklar gözlemlendi.

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubunun asimetri indeksinin her bir bantta t-testi ile karşılaştırılması

|                   | HASTA |      |      |      |      |      |      |          | KONTROL |      |      |      |      |      |      |          |          |
|-------------------|-------|------|------|------|------|------|------|----------|---------|------|------|------|------|------|------|----------|----------|
| Maksimum asimetri | I     | II   | III  | IV   | V    | VI   | VII  | Ortalama | I       | II   | III  | IV   | V    | VI   | VII  | Ortalama | t-testi  |
| Teta              | 0,54  | 2,29 | 3,60 | 2,04 | 1,74 | 1,91 | 2,71 | 2,12     | 0,95    | 0,78 | 0,80 | 1,69 | 1,01 | 1,27 | 1,19 | 1,10     | p: 0,009 |
| Alfa              | 0,71  | 2,89 | 2,89 | 1,86 | 2,83 | 3,68 | 1,24 | 2,30     | 0,93    | 0,67 | 0,92 | 1,43 | 0,82 | 1,00 | 1,17 | 0,99     | p: 0,004 |
| Beta              | 1,52  | 1,94 | 3,09 | 1,33 | 3,89 | 1,64 | 2,86 | 2,33     | 0,78    | 2,89 | 2,81 | 1,90 | 1,11 | 1,30 | 0,57 | 1,62     | p: 0,095 |
| Gama              | 2,37  | 3,87 | 2,96 | 1,05 | 4,28 | 1,25 | 2,58 | 2,62     | 2,36    | 3,44 | 4,06 | 2,84 | 2,39 | 2,67 | 1,65 | 2,77     | p: 0,395 |
| Toplam            | 1,02  | 2,39 | 3,25 | 1,55 | 2,86 | 2,91 | 2,33 | 2,33     | 0,82    | 1,61 | 1,21 | 1,63 | 1,41 | 1,05 | 0,75 | 1,21     | p: 0,003 |

## TARTIŞMA

Migren, yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olan ve sık görülen bir baş ağrısıdır. En sık aurasız migren görülürken, auralı migren hastaların %30'unu oluşturmaktadır (3). Auralar içerisinde en sık gözlenen görsel auralardır (4). Anzola ve ark ve Del Sette ve ark, normal popülasyonda %20 oranında (42) saptanan PFO sıklığının migren hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (43, 44). Auranın PFO'nun boyutu ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (45). Ayrıca sağdan sola şanta neden olan kardiyak veya pulmoner arteriyel defektlerin artmış migren insidansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (7, 42). Genel olarak sağdan sola şant nedeniyle gelişen paradoksal emboliye bağlı subklinik iskeminin, muhtemelen KYD veya benzeri bir olayı tetikleyerek, migren aurasının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (7). Migren ağrısının, KYD veya benzeri bir olaya sekonder trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ve takiben sensitizasyonu ile oluştuğu öne sürülmüştür (38). Migren aurası sırasında KYD oluşumunu düşündürecek bulgular MR çalışmaları ile elde edilmiştir (21, 70). KYD'un insanlarda gösterilmesi ile ilgili yapılan elektrofizyolojik çalışmalar ise travma ve kanama vakalarıyla sınırlıdır; migrenli hastalarda yapılmış bir araştırma yoktur (7). Son yıllarda kullanım alanı artan spektral EEG analizi, sayısal değerle istatistiksel incelemelere olanak sağlaması ve meydana gelen küçük değişikliklerin de objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle çalışmamızda tercih edilmiştir.

Çalışmamızda, sağdan sola şantı olan fakat migreni olmayan bireyler ile şant ve birlikte görsel auralı migreni olan hastalarda mikro kabarcık testi ile kısa süreli, fokal iskemi-hipoksi oluşturularak bunun serebral biyoelektriksel aktivite üstüne etkisi spektral EEG analizi ile gösterilmeye çalışılmıştır. "Sağnak" veya "perde" şeklinde geçiş gösteren geniş şantı olan tüm hasta ve kontrollerde P2'de emboli yağmuru gözlenmiş ama sadece auralı migreni olan bir hastada kabarcıkların verilmesinden kısa bir süre sonra huzursuzluk hissi, baş ağrısının başlayacağı duygusu ve sonra sol tarafta baş ağrısı gelişmiştir. Dinia ve ark. mikro kabarcık testi sırasında 20–

30 dakika süren görsel aura ve bunu takiben baş ağrısının geliştiğini 2 hastada bildirmişlerdir (31). Kliniğimizde de başka nedenlerle mikro kabarcık testi yapılırken aura ya da baş ağrıları gelişen migren hastaları izlenmiştir (Dr. M.A. Topçuoğlu ile kişisel görüşme). Tüm bu veriler sağdan sola şant nedeniyle beyin dolaşımına geçen hava kabarcıklarının bazı tetikleyici faktörleri uyarak görsel aura veya baş ağrısı oluşmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda görsel auralı migreni olan diğer hastalar ile kontrol grubunda TKD ile yoğun mikro kabarcık geçişinin P2 dalında gösterilmesine rağmen aura ya da baş ağrısı tetiklenmemesinin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösteren KYD uyarılma eşiğine, hastaların o andaki fizyolojik durumlarındaki farklılıklara ve kullandıkları profilaktik ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü.

Migren tanılı hastalarda yapılan EEG anormalliklerinin insidansı %10–66 arasında saptanmıştır (12). Bu değişkenliğinin aile hikayesi, hastanın yaşı, cinsiyeti, migren başlangıç yaşı, süre ve şiddeti, görsel auranın varlığı, kullanılmakta olunan ilaçlar ve yapılan çalışmanın metoduna bağlı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 14, 50, 60, 61). Auralı migren, aurasız migren ve kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalı spektral EEG çalışmalarında, migrenli hastalarının teta ve delta aktivitelerinin relatif gücünde artış, alfa gücünde ise azalama bildirilmiştir (15-17). Bu sonuçların yanında Fachetti ve arkadaşları auralı migren hastaları ve kontrol grubu arasında yaptığı karşılaştırmalı çalışmada migren hastalarında mutlak alfa gücünde anlamlı artış saptamıştır (13). Bu son araştırmada saptanan farklı sonucun, diğer çalışmalarda mutlak yerine relatif alfa gücünün değerlendirilmesi nedeniyle geliştiği öne sürülmüştür. Çalışmamızda ise, hasta ve kontrol sayısı sınırlı olmakla beraber, bazal spektral EEG kayıtlarında mutlak ve relatif güçler migrenlilerle kontroller arasında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi. Buna karşılık migrenli hastaların mikro kabarcık embolilerine verdikleri cevap migrensiz bireylerden farklı olarak iki tür biyoelektrik anomaliye yol açtı:

1. Yedi hastanın 4'ünde hemisferlerin arka bölgelerinde bilateral teta ve alfa bandlarında istatistiksel olarak anlamlı relatif güç artışı oluştu. Hastaların

uyanıklık düzeyiyle ilişki göstermeyen bu bulgu, migrenli hastalarda oksipital hipereksitabilite olduğunu öne süren çok sayıda elektrofizyolojik çalışma ile uyumludur (64, 71, 72). Migren aurasının ve yayılan oligeminin oksipital bölgeden başlaması da (21, 70, 73) bu bulgumuzu desteklemekte ve beyinin arka kesimlerinin mikroembolizasyona diğer bölgelerden daha hassas olduğunu düşündürmektedir.

2. Migrenli hastalarda kabarcık embolizasyonu sonrasında homolog elektrot çiftleri arasında teta ve alfa bantlarının mutlak güç spektrumlarında anlamlı derecede asimetri saptandı. Her ne kadar artefakt olma olasılığı tam olarak ekarte edilmediyse de, z-skorları değerlendirilmesinde iki hastada görülen frontotemporaldeki istatistiksel olarak anlamlı fokal değişiklik de bu bulguyla paralellik göstermektedir. Bu multifokal ve asimetric biyoelektrik aktivite değişiklikleri, embolilerin yarattığı sınırlı ve çok kısa süreli iskemiye ikincil gelişmiş olabilir ve migrenlilerde beyinin diğer bölgelerinin, arka kesimler kadar olmasa da, migrensiz bireylere oranla embolizasyona daha fazla duyarlı olduğunu düşündürür. Bu duyarlılık migrenlilerin subklinik mikro iskemiler sırasında daha kolay KYD ve benzeri bir olayı geliştirmesine, dolayısıyla aura ve onu izleyen baş ağrısının oluşmasına yol açabilir. Örneğin, yoğun enerji kullanımı gerektiren glutamat ve potasyum geri alınımı migrenlilerde daha kolay bozuluyor ve bu da KYD tetiklenmesine yol açıyor olabilir (34).

Prevalansı %20 olan PFO (42) hastaları içinde sadece “sağnak” ya da “perde” şeklinde geçiş gösteren geniş PFO’lu hastaların çalışmamıza alınması ve bu hastaların aynı zamanda auralı migren tanısının olması gerekliliği nedeniyle hasta sayımız kısıtlı kalmıştır. Bu nedenle hasta sayısının artırılarak elde edilen sonuçların güçlendirilmesi planlanmaktadır. Ayrıca seçilmiş hastalarda tekrarlayan çalışmalar yapılması hangi şartlar altında mikro kabarcıkların migren aurası ya da baş ağrısını tetiklediğini saptamada yardımcı olabilir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada ulaşılan sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Sağdan sola geçişi ve görsel aurası olan migren hastalarında mikro kabarcık enjeksiyonu sonrasında biyoelektriksel aktivitede hemisferlerin posterior kesimlerinde bilateral farklılık izlenmiştir
2. Mikro kabarcıklar auralı migren hastalarında iki hemisfer arasında alfa, teta ve toplam spektral güç anlamlı derecede fokal asimetriye neden olmuştur.
3. PFO'su olan auralı migren hastalarında periferden gelen mikro embolilerin yarattığı subklinik iskemi KYD veya benzeri bir biyoelektrik olayı tetikleyerek aura ve baş ağrısına neden olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Siva A. Başağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, Türkiye Klinikleri J Neurol 2003;1(2):94-8.
2. Hayran O, Zarifoğlu M, Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Erdine S (Ed). Ağrı. 2000;181-3.
3. Young, William B. and Silberstein, Stephen D., Migraine and Other Headaches. St. Paul, Minn: AAN Press,2004.
4. Cutrer FM, Huerter K. Migraine Aura. Neurologist 2007; 13, 3:118-125.
5. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. Neurol Sci 2006; 27: Suppl2: 86-90.
6. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7:359–390.
7. Haerter K, Ayata C, Moskowitz MA. Cortical Spreading Depression: A model for understanding migraine biology and future drug targets. Headache Currents 2005; 2;5:97-103.
8. Ayata C, Jin H, Kudo C ve ark. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59:652–661.
9. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache—past and present. Headache 2007;47(Suppl1):58-63.
10. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG ve ark. Spreading and synchronous depression of cortical activity in acutely injured human brain. Stroke 2002;33:2738-43.
11. Sand T. Electroencephalography in migraine: a review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. Cephalalgia 2003;(Suppl1),23:5–11.
12. Hughes JR. EEG in Headache. Headache 1972;11:162-170.
13. Facchetti D, Marsile C, Faggi L ve ark. Cerebral mapping in subjects suffering from migraine with aura. Cephalalgia 1990;10:279-84.
14. Thomaidis T, Tagaris G, Karageorgiou C. EEG and topographic frequency analysis in migraine attack before and after sumatriptan infusion. Headache 1996;36:111–4.

15. Lia C, Carenini L, Degioz C ve ark. Computerized EEG analysis in migraine patients. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:249–54.
16. Neufeld MY, Treves TA, Korczyn AD. EEG and topographic frequency analysis in common and classic migraine. *Headache* 1991;31:232–6.
17. Polich J, Ehlers CL, Dalessio DJ. Pattern shift visual evoked responses and EEG in migraine. *Headache* 1986;26:451–6.
18. Jonkman EJ, Lelieveld MHJ. EEG computer analysis in patients with migraine. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981;52:652–5.
19. De Tomasso M, Sciruicchio V, Guido M ve ark. EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. *Cephalalgia* 1998;18:324–8.
20. Nyrke T, Kangasniemi P, Lang H. Alpha rhythm in classical migraine (migraine with aura): abnormalities in the headache-free interval. *Cephalalgia* 1990;10:177–82.
21. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O ve ark. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *PNAS* 2001; 98:4687–4692.
22. Carod-Artal FJ, Ribeiro S, Braga H. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 2006; 26:934–939.
23. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, ve ark. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial doppler study. *Neurology*.1999;52:1622–5.
24. Ferrarini G, Malferrari G, Zucco R ve ark. High prevalence of patent foramen ovale in migraine with aura. *J Headache Pain* 2005; 6:71–76.
25. Post MC, Thijs V, Herroelen L ve ark. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62;1439-1440.
26. Nellgard B, Wieloch T. NMDA-receptor blockers but not NBQX, an AMPA-receptor antagonist, inhibit spreading depression in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 1992;146: 497–503.
27. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157–168.

28. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ ve ark. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial doppler sonographic study. *Stroke* 2001; 32:1563-66.
29. Karnik R, Stöllberger C, Valentin A ve ark. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast doppler ultrasound. *Am Heart J* 1992;128: 520-25.
30. Job FP, Ringelstein B, Grafen Y ve ark. Comparison of transcranial contrast doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74:381-84.
31. Dinia L, Roccatagliata L, Bonzano L ve ark. Diffusion MRI during migraine with aura attack associated with diagnostic microbubbles injection in subjects with large PFO. *Headache* 2007;1455-1456.
32. Iadecola C. From CDS to Headache: A long and winding road. *Nat Med* 2002;8:110-112.
33. Marrannes R, Willems R, De Prins E ve ark. Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 1988;457:226-40.
34. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004;55:276-80.
35. Penfield, W. & McNaughton, F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiat* 1940;44:43–75.
36. Moskowitz, M.A. The visceral organ brain: Implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991;41:182–186.
37. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain*. 2005;6:105-11.
38. Bolay H, Reuter U, Dunn AK ve ark. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-142.
39. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within

- trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167–1177.
40. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987;7:4129–36.
  41. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A ve ark. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384–90.
  42. Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J.* 2005;32(3):362-5
  43. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, ve ark. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327–330.
  44. Weil AA: EEG findings in a certain type of psychosomatic headache: dysrhythmic migraine. *EEG Clin Neurophysiol* 1952; 4:181-186.
  45. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:215–220.
  46. Diener H, Weimar C, Katsarava Z. Patent foramen ovale: paradoxical connection to migraine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2005;18:299–304.
  47. James MF, Smith JM, Boniface SJ ve ark. Cortical spreading depression and migraine: New insights from imaging? *Trends Neurosci* 2001;24:266-271.
  48. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY ve ark. The value of EEG in children with chronic headaches. *Brain Dev* 1994; 16:304–8.
  49. Seri S, Cerquiglini A, Guidetti V. Computerized EEG topography in childhood migraine between and during attacks. *Cephalalgia* 1993; 13:53–6.
  50. Genco S, de Tommaso M, Prudenzeno AMP ve ark. EEG features in juvenile migraine; topographic analysis of spontaneous and visual

- evoked brain electrical activity: a comparison with adult migraine. *Cephalalgia* 1994; 14:41- 6.
51. Golla SL, Winter AL: Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *EEG Clin Neurophysiol* 1959; 11:539-549.
  52. Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clin Neurophysiol* 2007;118: 2297–2304.
  53. Slatter KH: Some clinical and EEG findings in patients with migraine. *Brain* 1968;91:85-98.
  54. Smyth DG, Winter AL: The EEG in migraine. *EEG Clin Neurophysiol* 1964;16:194-202.
  55. Van Dijk JG, Haan J, Ferrari MD. Photic stimulation and the diagnosis of migraine. *Headache Quart* 1992;3:387–97.
  56. Chorlton P, Kane N. Investigation of the cerebral response to flicker stimulation in patients with headache. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31:83–7.
  57. Ulett GA, Gleser G. The effect of experimental stress upon the photically activated EEG. *Science* 1952;115:678–82.
  58. Puca FM, de Tomasso M, Tota P ve ark. Photic driving in migraine: correlations with clinical features. *Cephalalgia* 1996;16:246–50.
  59. Dow DJ, Whitty CWM. Electroencephalographic changes in migraine. Review of 51 cases. *Lancet* 1947;2:52-4.
  60. Tommaso M, Scirucchio V, Guido M ve ark. EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. *Cephalalgia* 1998;18:325-328.
  61. De Carlo L, Cavaliere B, Arnaldi C ve ark. EEG evaluation in children and adolescents with chronic headaches. *Eur J Pediatr* 1999; 158:247–8.
  62. Okada YC, Lauritzen M, Nicholson C. Magnetic field associated with spreading depression: a model for the detection of migraine. *Brain* 1988; 442:185–90.

63. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S ve ark. Magnetoencephalographic studies of migraine. *Headache* 1990; 30:428–34.
64. Bowyer SM, Moran JE, Tepley N ve ark. Cortical hyperexcitability in a migraine patient before and after sodium valproate treatment. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:65–7.
65. Latour LL, Hasegawa Y, Formato JE ve ark. Spreading waves of decreased diffusion coefficient after cortical stimulation in the rat brain. *Magn Reson Med* 1994;32:189–198.
66. de Crespigny A, Rother J, van Bruggen N ve ark. Magnetic resonance imaging assessment of cerebral hemodynamics during spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:1008–17.
67. Busch E, Hoehn-Berlage M, Eis M ve ark. Simultaneous recording of EEG, DC potential, and diffusion-weighted NMR imaging during potassium induced cortical spreading depression in rats. *NMR Biomed* 1995;8:59–64.
68. Aaslid R. *Transcranial Doppler Sonography*. Wien: Springer Verlag; 1986:39-59.
69. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995;310:170.
70. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM ve ark. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998;43:25–31.
71. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2005;45(Suppl 1):S25-32.
72. Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP ve ark. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005;45:546-52.
73. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9(4):344-52.