



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİGREN HASTALARINDA ALLODİNİ VE FOTOFOBİ
BİRLİKTELİĞİNİN KORTEKS UYARILABİLİRLİĞİ
ÜZERİNDEKİ BELİRLEYİCİLİĞİNİN, GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLERDE ZAMAN-FREKANS ANALİZİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

KÜBRA CANBALOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ergen

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif Ilgaz Aydınlar

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİGREN HASTALARINDA ALLODİNİ VE FOTOFOBİ
BİRLİKTELİĞİNİN KORTEKS UYARILABİLİRLİĞİ
ÜZERİNDEKİ BELİRLEYİCİLİĞİNİN, GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLERDE ZAMAN-FREKANS ANALİZİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

KÜBRA CANBALOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ergen

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Elif Ilgaz Aydınlar

İSTANBUL-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikli olarak, çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren desteğini ve tecrübesini esirgemeyen çok değerli tez danışmanlarım Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ergen'e ve Prof. Dr. Elif Ilgaz Aydınlar'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimime büyük katkı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Güldal Süyen'e, Doç. Dr. Hande Yapışlar'a ve Doç. Dr. Meltem Kolgazi'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tezimin tüm basamaklarında benimle olan çalışma arkadaşım Dr. Tuba Soyukibar'a, GUP kayıtlamasında bana yardımcı olan tekniker arkadaşlarım Begüm Yapar'a, Almina Gündoğan'a ve bu çalışma için zamanını veren sevgili katılımcılarıma,

Her zaman yanımda olan nişanlım Ömer Muhammet Şimşekoğlu'na, beraber sevinip beraber dertlendiğim bölüm arkadaşım Rabia Rümeysa Ünal'a,

Emek ve sevgileri ile bugünlere geldiğim, maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	5
2.2 Migrenin Epidemiyolojisi	8
2.3 Migren Patofizyolojisi.....	9
2.4 Kutanöz Allodini ve Migren.....	13
2.5 Fotofobi ve Migren.....	15
2.6 Migrenli Hastalarda Elektrofizyolojik Bulgular.....	16
3 GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Katılımcılar.....	19
3.2 Klinik Değerlendirme	21
3.3 Görsel Uyarılmış Potansiyel Kayıtlaması	22
3.4 Görsel Uyarılmış Potansiyel Dalga Analizi.....	24
3.5 İstatistiksel Analiz	25
3.5.1 Tek değişkenli analizler	25

3.5.2 Çok değişkenli analizler.....	26
4 BULGULAR	27
4.1 Katılımcıların Demografik Bilgileri	27
4.2 Hasta Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri	28
4.3 Görsel Uyarılmış Potansiyel Bulguları.....	30
4.4 Zaman Frekans Analizi Bulguları	39
5 TARTIŞMA	41
6 SONUÇ	45
7 KAYNAKLAR.....	46
8 EKLER.....	56
Ek 1 Etik Kurul Kararı	56
9 ÖZGEÇMİŞ.....	57

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
ASA	Allodini semptom anketi
CGRP	Kalsitonin geniyle ilişkili peptit
DD	Dalgacık dönüşümü
DKG	Dorsal Kök Gangliyonu
DHUP	Durağan-hal uyarılmış potansiyellerde
EEG	Elektroensefalografi
EM	Epizodik migren
GUP	Görsel uyralmış potansiyeller
HFD	Hızlı Fourier dönüşümü
ICHD 2	International Classification of Headache Disorders, 2nd edition
ICHD 3	International Classification of Headache Disorders, 3th edition
KA	Kutanöz allodini
KÇ	Kuneiformis çekirdek
KM	Kronik migren
MIDAS	Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği
PACAP	Hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit
PAG	Periakueduktal gri madde
Po	Posteriyor talamik çekirdek
RVM	Rostral ventromediyal medulla
TKÇ	Trigeminal kaudal çekirdek
TMS	Transkraniyal manyetik stimülasyon
TSK	Trigeminoservikal Kompleks
TVS	Trigeminovasküler sistem
VPM	Ventroposteriomediyal talamik çekirdek
YFEM	Yüksek frekanslı epizodik migren

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Trigeminovasküler sistemin patofizyolojisi.....	13
Şekil 2. Elektrot yerleşimi.....	24
Şekil 3. Migren hastalarının fotofobi Likert ve ağırlı ASA skorları korelasyonu	29
Şekil 4. Migren hastalarının P100-N135 amplitüd değerleri ve ağırlı allodini skorları korelasyonu	34
Şekil 5. Migren hastalarının P100-N135 amplitüd değerleri ve ağrısız allodini skorları.....	35
Şekil 6. Büyük karede ortalama GUP yanıtları	36
Şekil 7. Küçük karede ortalama GUP yanıtları	37
Şekil 8. İki kare boyutu uyaranında Oz elektrotu GUP ortalamaları (a: Kontrol grubu, b: Ağırlı ASA-1, c: Ağırlı ASA-2).....	38
Şekil 9. Büyük kareler için EEG’de zaman-frekans analizi. Üst satır O1, orta satır Oz, alt satır O2 elektrotu verileri. Beta yanıtı bölgesi (13-25 Hz; 70-145 ms) bölgesi Oz kanalları üzerinde işaretlenmiştir.	39
Şekil 10. Küçük kareler için EEG’de zaman-frekans analizi. Üst satır O1, orta satır Oz, alt satır O2 elektrotu verileri. Beta yanıtı bölgesi (13-25 Hz; 70-145 ms) bölgesi Oz kanalları üzerinde işaretlenmiştir.	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. ICHD-3 migren tanı kriterleri	6
Tablo 2. ICHD-3 kronik migren tanı kriterleri.....	7
Tablo 3. Türkçeye uyarlanmış Allodini Semptom Anketi	22
Tablo 4. Katılımcıların demografik bilgileri	27
Tablo 5. Hasta gruplarının tanımlayıcı özellikleri	29
Tablo 6. Üç kanalda büyük karede GUP latans ve amplitüd değerleri	31
Tablo 7. Küçük karede GUP latans ve amplitüd değerleri.....	32
Tablo 8. GUP amplitüd istatistik sonuçları	33
Tablo 9. GUP latans istatistik sonuçları	33

ÖZET

Migren Hastalarında Allodini ve Fotofobi Birlikteliğinin Korteks Uyarılabilirliği Üzerindeki Belirleyiciliğinin, Görsel Uyarılmış Potansiyellerde Zaman-Frekans Analizi ile Araştırılması

Migren baş ağrısıyla birlikte görülen allodini ve fotofobi merkezi sensitizasyonun bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalar migrende korteksin uyarılabilirliğinde artış bildirmiştir. Bu çalışmada oksipital kortekste görsel uyarım sırasında elektroensefalografi (EEG) yanıtları ve görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) incelendi. Migren ataksız dönemde kronik ve yüksek frekanslı epizodik migreni olan 41 katılımcıdan ve 19 sağlıklı katılımcıdan 0.25° ve 1° patern uyaran EEG yanıtları kaydedildi. Migren hastalarından Allodini Semptom Anketi-12 (ASA-12) ve migrene bağlı fotofobiye değerlendirmek için 5'li Likert ölçeği alındı. Baş ağrısına eşlik eden allodini skorları yok ve hafif allodini (ASC-12<6, ASA 1) ve orta ve şiddetli allodini (ASC-12≥6, ASA 2) olarak gruplandırıldı. Katılımcıların N75, P100, N135 latansları ve N75-P100, P100-N135 tepeden tepeye amplitüdü ölçüldü. Dalgacık dönüşümü yöntemiyle yapılan zaman-frekans analizi sonucunda uyarılmış güç yanıtları 70-145 ms zaman penceresinde beta bandı (13-25 Hz) güç yanıtı ortalama genliği elde edildi. P100-N135 1 derecelik patern uyarısında tepeden tepeye amplitüd değeri ASA-2 grubunda ASA-1 ve kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,014$). P100-N135 amplitüdü ve hem migren atak dönem hem de baş ağrısız dönem ASA puanları arasında korelasyon bulundu ($p=0,022$, $p=0,048$). Fotofobi skoru ile migren ağrıyla ilişkili ASA skoru arasında korelasyon bulundu ($p=0,02$). ASA-2 grubu beta bandı yanıtı ASA-1 grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p=0,036$). Beyin sapındaki ağrı modülasyon sistemlerindeki bozulma sık migren atağı olan hastalarda santral sensitizasyona katkıda bulunabilir. Trigeminovasküler yolağın sık aktivasyonunun bir sonucu olarak meydana gelen merkezi sensitizasyon, görsel kortikal hipereksitabilitiyi yansıtır olabilir.

Anahtar Sözcükler: Görsel uyarılmış potansiyeller, Allodini, Beta gücü, Kronik migren, Korteks aşırı uyarılabilirliği

ABSTRACT

Investigation of the Determination of the Association of Allodynia and Photophobia on Cortex Excitability in Patients with Migraine by Time-Frequency Analysis in Visually Evoked Potentials

Cutaneous allodynia and photophobia accompany in migraine headache. Central sensitization is claimed pathophysiology of allodynia and photophobia. Several studies have demonstrated that the cortex is hyperexcitable in migraine. Visual evoked potentials (VEP) and electroencephalogram (EEG) responses in occipital cortex during visual stimulation was investigated in our study. 0,25° and 1° size pattern reversal locked EEG responses were recorded from 41 participants with chronic and high frequency episodic migraine in headache free period and 19 healthy participants. Allodynia Symptom Checklist-12 (ASC-12), 5-scale Likert scale for evaluate migraine associated photophobia. Allodynia scores accompanying headache were grouped as none with mild allodynia ($ASC-12 < 6$, ASA 1) and medium and severe allodynia ($ASC-12 \geq 6$, ASA 2). N75, P100, N135 latencies and N75-P100, P100-N135 peak-to-peak amplitüd were measured in VEP. Evoked Beta band responses were obtained in the time window of 70-145 ms in the 13-25 Hz by means of wavelet transform. P100-N135 peak-to-peak amplitüd in 1 degree pattern stimulation was greater ASA-2 group than ASA-1 and control group ($p=0,014$). Correlation was found between P100-N135 amplitüd and ASC-12 scores in both migraine attack period and headache free period ($p=0,022$, $p=0,048$). Correlation between photophobia score and ASC-12 score accompanying migraine headaches was found ($p=0,02$). Evoked beta response was greater in ASA-2 group compared with ASA-1 group ($p=0,036$). In brainstem, impairment of pain modulation system can contrubute central sensitization. The cenral sensitization as a result frequent activation to trigeminovascular pathway can reflect visual cortical hyperexcitability.

Keywords: Visual evoked potential, Allodynia, Beta power, Chronic migraine, Cortical hyperexcitability

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Karmaşık bir patofizyolojiye sahip olan migren, yaygın bir epizodik nörolojik bozukluktur (1). Günümüzde migrenin patofizyolojisini araştıran çalışmalara bakıldığında trigeminovasküler sistemin (TVS) aktivasyonu ve duyarlılaşması karşımıza çıkmaktadır (2). Kronik migren (KM) ise trigeminovasküler sistemi oluşturan merkezi yapıların sensitizasyonu sonucunda meydana gelmektedir (3). Migrende atak sıklığının artması migrenin kronikleşmesi (4) için bir risk faktörü olabilir.

Migren ataklarının çoğunda artmış duyuşal hassasiyet, fotofobi, fonofobi, osmofobi ve kutanöz allodini ortaya çıkar (5). Bu duysal belirtilerden allodini (ağrılı olması beklenmeyen dokunma duyusunun ağrı oluşturmaları) migrenin kronikleşmesiyle belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (4). Migrende kutanöz allodinin (KA) altında yatan mekanizmalar hala anlaşılamamıştır ancak dura mater ve periorbital deriden yakınsayan afferent girdi alan trigeminal nükleus kaudalisteki (TKÇ) nosiseptif nöronların sensitizasyonu olduğu düşünülmektedir (6). Tarihsel olarak migrendeki fotofobinin kortikal bozulmalardan kaynaklandığı konusunda da fikir birliği bulunmaktadır (7).

Elektrofizyolojik ve hemodinamik bulgulardan migrende korteksin hipereksitabilite (artmış uyarılabilirlik) gösterdiğine dair yaygın bir görüş bulunmaktadır (8,9,10). Migren hastalarındaki allodini ve fotofobinin patogeneğinde kortikal hipereksitabilite sorumlu tutulmaktadır. Migren hastalarında görsel uyarılmış potansiyel dalga bileşenleri hem dama tahtası (patern) (11), hem de flaş (12) için amplitüd ve latans anomalileri çok uzun zaman önce tespit edilmiştir ve hala çalışmalar devam etmektedir. Migren hastalarında rahatsızlık ve görsel uyarılmış potansiyel (GUP) amplitüdündeki artış kontrollere göre daha fazla bildirilmiş olmakla birlikte (13), derlemeler migren atak döngüsündeki dönem, aura olması veya olmaması gibi faktörlere bağılı olarak, GUP yanıtlarının amplitüd ve latans bulgularında çalışmalar arasında çelişkiler olabildiğini ortaya koymaktadır (14).

Bu çalışmada bař ağrısına eşlik eden fotofobi ve allodini birlikteliğinin altında yattığı dūřınūlen kortikal uyarılabilirlik GUP'ler ile araştırılacaktır. Migren hastalarında GUP yanıtlarının zaman-frekans analizleri konvansiyonel ۆlۆmlerine kıyasla korteks aşırı uyarılabilirliğinin araştırılmasında farklı bir hassasiyet sağlayabileceği ۆngۆrۆlműřtűr.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Migren kelimesi ilk kez Galen'in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca 'hemicrania' kelimesinden türetilmiş olup Latinceye hemikranium olarak geçmiştir. Ardından 'migranea' olarak söylenmiştir. Günümüzdeki adı Fransızca telaffuzla 'migraine'dir ve 18. yy'dan beri kullanılmaktadır (15,16).

Migren için biyolojik belirteçler olmadığından migren tanısı tanı kriterlerine göre konmaktadır. 1962 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından yayınlanan ilk baş ağrısı sınıflaması yetersiz bulunmuştur ve Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu 1988 yılında yeni bir sınıflandırma sistemi yayınlamıştır. Dünyada yaygın kabul gören bu sınıflama sisteminin 2004'de Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders, second edition (ICHD 2) adında bir revizyonu yapılmıştır (17). 2018 yılında ise yine Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu tarafından, International Classification of Headache Disorders 3th edition (ICHD 3), adı altındaki revizyon ile baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiştir (18). Migrenin en yaygın alt tipi olan aurasız migren bu sınıflamaya göre şunları içermektedir: yaşam boyu en az beş kere meydana gelmiş tekrarlayan baş ağrıları, 4-72 saatlik tedavi edilmemiş veya tedavisinde başarısız olunmuş baş ağrısı süresi, baş ağrısının tek taraflı, zonklayıcı, orta/şiddetli yoğunlukta ya da rutin aktivite ile şiddetlenen özelliklerinden en az ikisine sahip olması ve baş ağrısının fotofobi/fonofobi ve bulantı/kusma ikilisinden en az birini içermesi (Tablo 1) (18).

Tablo 1. ICHD-3 migren tanı kriterleri

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

Kronik migren Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması üçüncü baskısında şu şekilde tanımlanmıştır: kişinin en az üç ay boyunca bir ayda en az 15 gün baş ağrılı günü olması ve bunlardan en az 8'inin migren tipi baş ağrısı olması (Tablo 2). 15 günden az baş ağrısı ise epizodik migren (EM) olarak tanımlanmaktadır (18). Ayda en az 8 migren baş ağrılı günü olan ve migren baş ağrısı olsun ya da olmasın baş ağrılı gün sayısı 14'ü geçmeyen hastalar yüksek frekanslı epizodik migrene (YFEM) sahiptir (19). Epizodik migren zaman içinde yüksek frekanslı epizodik migrene veya kronik migrene evrilebilir veya dönüşmeden ilerleyebilir (20). Epizodik migrenli hastalarla, kronik migrenli ve yüksek frekans epizodik migrenli hastalar karşılaştırıldığında KM ve YFEM hastaların psikiyatrik bozukluklara, uyku bozukluklarına, somatik semptomlara ve ağrı bozukluklarına sahip olma olasılığı daha yüksektir (4,21,22). Kronik migrenlilerin baş ağrısına bağlı oluşan engelliliği EM'lilere kıyasla daha yüksek ve sağlık ile ilişkili yaşam kaliteleri de daha düşük bulunmuştur (23).

Tablo 2. ICHD-3 kronik migren tanı kriterleri

A.	Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan baş ağrısı
B.	Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi
C.	3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması 1. Aurasız migren kriterleri 2. Auralı migren kriterleri 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi
D.	Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Kronik migrenin etyolojisinde epizodik migrenden dönüşüm öne çıkmaktadır ve bununla birlikte kişinin genetik yatkınlığı ve bazı değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerinin de bu dönüşüme etkisi olduğu düşünülmektedir (24). Migrenin kronikleşmesi için en önemli değiştirilemez risk faktörleri kadın cinsiyet, yaş ve düşük eğitim durumudur (20–26). Kronik migrenli kişilerin anksiyete, depresyon ve çeşitli solunum ve kardiyovasküler durumlar gibi somatik ve psikiyatrik komorbiditeleri yaşama olasılığı epizodik migrenlilere göre daha yüksektir (27). Akut migren ilaçlarının düzenli olarak kullanılması baş ağrısı sıklığını artırır ve migrenin ilerlemesini kolaylaştırır (28,29). YFEM hastalarının düşük frekans epizodik migren hastalarına (4-7 baş ağrılı gün/ay) göre akut tedavi aşırı kullanımı ile ilişkili kronik migrene ilerleme riski daha yüksektir (30,31). Etkisiz akut migren tedavisi de kronikleşme için önemli bir risk faktörüdür (32). Migrenin kronikleşmesi bir eşik sorunu olarak görülebilir. Depresyon, obezite ve stresli yaşam gibi genel risk faktörleri, atak oluşturma eşiğini düşürebilir ve bu da baş ağrısı ataklarına yatkınlığın artmasına neden olabilir. Ayrıca artan atak sıklığı, ataklar arasındaki süreyi kısaltır ve böylece ağrı eşiği başlangıç düzeyine geri dönmeyebilir. Bu teori, yüksek atak sıklığının migrenin kronikleşmesi (28,33) için bir risk faktörü olduğuyula desteklenmektedir.

Migrendeki atakların farklı tetikleyicileri bulunmaktadır. Bu tetikleyici faktörler arasında stres, mental gerginlik, uykusuzluk, açlık, yorgunluk, gürültü ve diyet alışkanlıkları bulunmaktadır (34–36).

Çoğunlukla migren atağı multifazik olarak görülmektedir (37). Klinik görünümüne göre dört faza bölünebilir: prodrom fazı, aura fazı, baş ağrısı fazı ve baş ağrısı sonrasında gözlenen postdrom fazı (38). Prodrom fazı ataktan saatler önce başlayan uyarıcı semptomları ifade eder ve bu faz auralı migrende aura öncesinde, aurasız migrende ise ağrı öncesinde başlar (39). Bu semptomlar aura ve hatta baş ağrısı fazında devam eder ve prodrom fazı ile hipotalamik köken arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Görüntüleme çalışmalarında beynin hipotalamik bölgesinde kan akışının arttığı gösterilmiştir ve bu da migren atağının erken evresinde hipotalamusun rolüne işaret etmektedir (39). Baş ağrısı öncesinde aura olarak isimlendirilen geçici nörolojik bozukluklar görülür ve migrenlerinin %20'sinde ortaya çıkar. En sık olarak, görsel aura görülür ancak duyuşal veya motor auralar da görülebilmektedir (40). Postdrom fazında hastada yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve duygu durum değişiklikleri görülmektedir (41,42). Ağrı sonrasındaki bu faz saatler boyunca veya gün boyu devam edebilir (42).

2.2 Migrenin Epidemiyolojisi

Migren en yaygın baş ağrısı bozukluğudur ve engelleyicidir (43). Türkiye'de yapılmış beş yıllık boylamsal bir çalışmada migren insidansı yılda her 1000 kişide 23,8 idi ve kadınlarda erkeklerden daha yüksekti (44). İnsidansı tahmin etmeye yönelik yaklaşımlardan biri olan bildirilen migren başlangıç yaşını kullanmak, Amerikan Migren Prevalans ve Koruma Çalışması'nda uygulandı ve en yüksek insidans kadınlarda 20-24 yaş arasında (yılda her 1000 kişide 18,2), erkeklerde 15-19 yaş arasında (yılda her 1000 kişide 6,2) bulundu. Kadınlarda ortalama migren başlangıç yaşı (23,2) erkeklerin ortalama migren başlangıç yaşından (25,5) daha küçüktü (45).

Prevalans ülkelere göre ve hatta aynı ülkede çalışmalara göre değişmektedir (34). Bir yıllık prevalansın en yüksek Güneydoğu Asya'da (%25-35), en düşük Çin'de (%9) olduğu ve dünya çapında %15 olduğu tahmin edilmektedir (46,47). Türkiye'de toplum bazlı ulusal bir çalışma yapılarak 18-65 yaş arası bireylerde 1 yıllık kesin migren prevalansı %16,4 (%24,6 kadın; %8,5 erkek) olarak belirlenmiştir ve bu grupta en sık görülen migren tipi %3,5 ile aurasız olanı olup %0,4'ü Kronik migren, %1,3'ü aşırı

ilaç kullanımı sonucu olası kronik migrendir (48). 2015 Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda elde edilen dünya çapındaki veriler migrenin kadınlarda erkeklere göre 2 ila 3 kat daha yaygın olduğunu ve iki cinsiyette de 30-39 yaş arasında en yaygın düzeye ulaştığını göstermektedir (49). Erkek ve kadın migrenlilerde migren prevalans oranı tüm yaş aralıklarında tutarlı değildir. 2003 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'ne göre kız ve erkek çocuklardan ergenliğe kadar elde edilen veriler 1 yıllık migren yaygınlığının iki cinsiyette de benzer olduğunu, ergenlikten sonra yaygınlığın kadında erkekten daha fazla olmak üzere her iki cinsiyette de arttığını göstermektedir (50). Auralı migren iki cinsiyette de aurasız migrenden daha az görülmektedir ve auralı migrenin prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (sırasıyla, %2,6-10,8 ve %1,2-3,7) (25).

Kronik migrenin küresel prevalansı %1,4 ila %2,2 arasındadır (26). Primer kronik migren nadir görülür ve çalışmalar, kronik migrenin, epizodik migrenden atak sıklığında kademeli olarak artışla ve yıllık yaklaşık %3' lük bir ilerlemeyle geliştiğini göstermektedir (51,52). Kronik migrende kadınlarda prevalans 18-29 ve 40-49 yaşlarında zirve yapmaktadır (53).

2.3 Migren Patofizyolojisi

Ailesel hemiplejik migren türlerinde gen mutasyonları saptanmıştır ve bu mutasyonlar migrenin genetik temelini destekleyen en önemli bulgulardandır (2,54). Migrenli kişilerin akrabalarında migren riski, migren olmayan kişilerin akrabalarına göre üç kat daha fazladır fakat herhangi bir kalıtım modeli tespit edilmemiştir (55,56). Migrenin patogenezinine bakıldığında hangi lokusların ve genlerin rol oynadığı belirsizdir (57).

Migrenin patofizyolojisi belirsizliğini korumaya devam etmektedir (58). Migrenin eski vasküler teorisine göre, baş ağrısı sırasındaki zonklayan ağrının genişlemiş kranial arterlerden kaynaklandığı düşünülmüştür (59). Ataklar sırasında yüzeysel temporal arterin nabzının arttığı bildirilmiştir (60). İntrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin tek taraflı stimülasyonu tek taraflı baş ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (60,61). Son yirmi

yılda, bu vasküler hipotez geçerliliğini yitirmiştir ve nöronal mekanizmaların, perivasküler duysal liflerin anormal aktivasyonu olmadan da migren baş ağrısına sebep olduğu öne sürülmüştür (62). Migren atakları esnasında yeni beyin görüntüleme yöntemleri kullanan çalışmalarda bulgular da bu görüşü desteklemiştir (63,64). Ditans10 ve kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) gibi vazokonstriktör olmayan anti-migren tedavilerinin ortaya çıkması vasküler hipotez geçerliliğini daha da azaltmıştır (65).

Günümüzde, migren baş ağrısının genel olarak trigeminovasküler sistemin duyarlılaşmasına ve aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (3,58,66). Bilinci açık olan hastalarda, trigeminal yolla inerve edilen damarların baş ağrısına yol açtığı ancak beyin parankiminin stimülasyonu ile rahatsızlık meydana gelmediği bulunmuştur (67). Trigeminal sinirin üç dalından biri olan oftalmik sinir intrakraniyal yapılardan, ağrı impulslarının taşınmasında görev almaktadır (68,69). İntrakraniyal damar sistemi ve meninkslerin nosiseptif innervasyonu miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A-delta lifleri aksonal çıkıntıları içermektedir. Ayrıca dura materin servikal dorsal kök gangliyonundan (DKG) da nöronal innervasyonu bulunmaktadır (70). Dura materi inerve eden nosiseptif sinir uçları CGRP, P maddesi, nörokinin A ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP) gibi bazı vazoaaktif nöropeptitleri barındırmaktadır (71-73). Olesen ve diğerleri tarafından (58), nosisepsiyonun pial, dural veya ekstrakraniyal periarteriyel duysal afferentlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı tartışılmıştır ve belirsizliğini korumaktadır. Pial trigeminal afferentlerin yanıt özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir ancak dural afferentler, diğer dokulardaki nosiseptörler gibi kemosensitivite ve sensitizasyon gibi özellikler sergilerler (74-76). Dinlenme durumunda belirli bir uyarana tepki vermeyen bir nöronun, değiştirilmiş bir kimyasal ortam varlığında aynı uyarana duyarlı hale getirildiği süreç kemosensitivite olarak adlandırılır. Sensitizasyon ise cevap için gereken uyarının azaldığı ancak uyarana verilen tepkinin arttığı bir süreçtir (77).

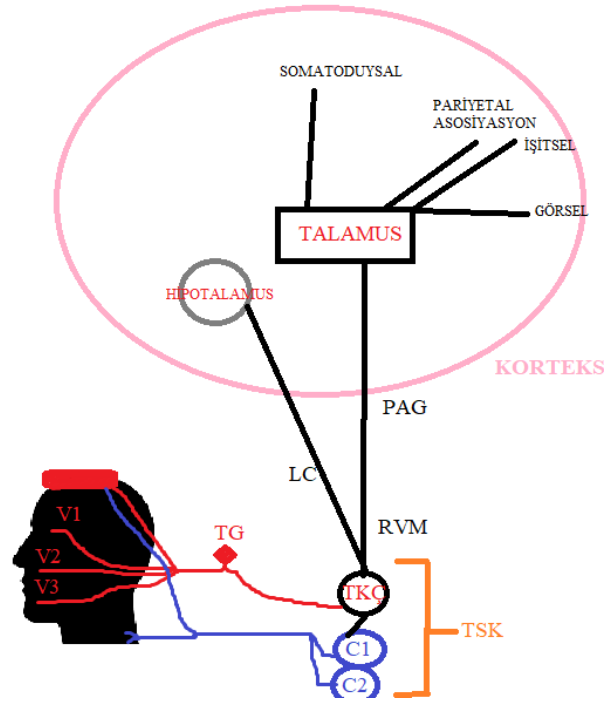
Afferent trigeminal gangliyon lifleri kaudal medullada bulunan trigeminal kaudal çekirdekte (TKÇ) üst servikal arka kök gangliyonundan gelen afferent liflerle birleşmektedir. C1-C2 afferentlerini içeren TKÇ trigeminoservikal kompleks (TSK)

olarak bilinmektedir (78). TSK, beyin sapındaki farklı alanlar ve çeşitli hipotalamik ve talamik çekirdekler dahil olmak üzere daha yüksek yapılarla doğrudan yükselen bağlantılar yapmaktadır. Bu yapılar da korteks ile yükselen bağlantılar yapmaktadır (79,80). TSK, migren semptomlarının oluşumunda rol aldığı düşünülen merkezi sinir sisteminin tüm alanlarından girdi alan ve yansıtabilen ideal bir konumdadır (43). Deney hayvanlarında dural afferentlerin uyarılması, trigeminoservikal komplekste ikinci sıra trigeminovasküler nöronların (esas olarak lamina I, II ve V'de) aktivasyonunun yanı sıra birkaç beyin sapı nöronlarının [üst salivatory çekirdek, periakvaduktal gri madde (PAG), rostral ventromedial medulla (RVM)] ve TSK'den bağlantı alan talamik ve hipotalamik çekirdeklerin aktivasyonu ile sonuçlanır [özellikle ventroposteriomedial talamik (VPM), posteriyor talamik (Po), intralaminer talamus] (81–85). Talamusun somatoduyusal korteks, amigdala, insula ve limbik bölgelerde hipotalamus gibi kortikal alanlarla çift yönlü iletişimi bulunmaktadır (86). Üçüncü sıra talamokortikal nöronlar birincil ve ikincil motor, somatoduyusal ve görsel korteksleri içeren kortikal bölge ağı üzerinde sinaps yapmaktadır (43).

Baş ağrısı fazında, kemirgenlerden elde edilen verilere göre, duramaterde nörojenik inflamasyon, artmış kan akımı, plazma protein ekstrasvazasyonu ve meningeal vazodilatasyon önemli rol oynamaktadır (87). Migrende CGRP önemli bir mediyatör olarak kabul görmektedir. Perivasküler nöronlarda vasküler tonusu korumak amacıyla vazokonstriksiyona cevap olarak salınmaktadır. Merkezi ve periferik sinir sisteminde CGRP içeren nöronlar bulunur (beyinsapında trigeminal nükleus kaudalis dahil) ve bunlar migren atağı esnasında CGRP salınımı için alternatif kaynaklardır (88,89). CGRP'nin migren atağı sırasında juguler vende artması trigeminovasküler sistemin rolünü desteklemektedir (90). Trigeminovasküler yolda, nöronal hassasiyetin periferalden santral nöronlarına kadar ilerlemesi migren baş ağrısında meydana gelen birçok klinik durumu açıklayabilir (91). Bir migren atağı sırasında birinci sıra nöronal sensitizasyon olarak adlandırılan periferdeki trigeminal sinirlerin ve etrafındaki kan damarlarını içeren hassaslaşmanın, zonklayıcı ve rutin aktivite ile şiddetlenen baş ağrısına neden olduğu düşünülmektedir (92,93). Sensitizasyon trigeminal çekirdekteki trigeminovasküler nöronlara yayıldığında ikinci sıra nöronal sensitizasyon meydana gelmektedir ve bu da kafa derisi aşırı duyarlılığına

veya kutanöz allodiniye sebep olmaktadır (92). Aktive olmuş ikinci sıra nöronlar beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı ve kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantılar yapmaktadır. Bu merkezlerin aktive olması bulantı ve kusmaya neden olmaktadır (16). Talamusa yayılan sensitizasyon üçüncü sıra nöronal sensitizasyondur ve ekstrasfalik allodini olarak adlandırılan allodinin vücuda yayılmış tipini meydana getirmektedir. Ayrıca migrene eşlik eden fotofobi, ozmofobi ve fonofobinin de üçüncü sıra nöronal sensitizasyon sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (92,93,94).

KM gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İn en modölatör ağrı yollarında bozulma sonucunda meydana gelmiş olduğu düşünülmüştür. Temel düzenleyici alanlardan olan periaqueductal gri madde (PAG), locus coeruleus ve rostral ventromedial medulla ağrı sinyalinin azaltmakta veya modifiye etmektedir (78,95). İn en ağrı yollarının azalmış inhibisyonu sonucunda ağrının büyümesinin kolaylaşması ağrının artmasıyla sonuçlanmaktadır (96). KM gelişimine sebep olduğu düşünülen diğ er bir durum, birinci sıra afferent trigeminal gangliyon nöronlarının aktivasyonunun artmasıdır (78). TKÇ'ye tekrarlayan nosiseptif girdiler, merkezi duyarlılaşma olarak isimlendirilen TKÇ'deki ikinci sıra nöronların duyarlılaşmasına ve devamında talamustaki üçüncü sıra nöronların hassaslaşmasına sebep olmaktadır (78,97). Kronik migren için öne sürülen bir diğ er durum ise TKÇ'de nosisepsiyon için alıcı alanın arttığı ve migren aktivasyonu için girdi eş iğ inin dü ştüğ üdür (98).



Şekil 1. Trigeminoasküler sistemin patofizyolojisi

2.4 Kutanöz Allodini ve Migren

Kutanöz allodini (KA), cildin veya kafa derisinin ağrısız bir uyararla uyarılmasına karşın hissedilen ağrı ve rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır (99). Uzun süredir migrende tanımlanmaktadır (100). Migrenle ilişkili allodini baş ağrısı ile aynı tarafta özellikle göz çevresinde veya daha da yayılmış olarak yüz, kafatası boyunca ve vücutta gelişebilmektedir (101). KA, migren atak sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (102). Migrenli bireylerin birçoğu baş ağrısı sırasında; saçlarını taramak, gözlük takmak, kafa derisine dokunmak gibi aktivitelerden kaçındıklarını çünkü bu aktivitelerin yüz ve kafa derisini uyarması sonucunda ağrıların yoğunlaştıklarını belirtmiştir (103). Allodini anketi ile yapılan toplum ve klinik tabanlı tarama çalışmalarında en sık allodininin sefalik yerleşimli olduğu gösterilmiştir (%85). Sefalik ile beraber ekstrasefalik (%34) ve sadece ekstrasefalik allodini (%15) de görülmektedir (102).

KA, migrenli bireylerin %60'ında görülmekte olup sensitizasyon ile bağlantılıdır ve migrenin kronikleşmesi için potansiyel bir risk faktörüdür (104). Baş ve ekstrasfalik derinin mekanik ve termal stimölasyonuna yönelik ağrı eşikleri migren yokluğunda normalken, allodini ile ilişkili migren atakları sırasında önemli ölçüde düşmektedir (105).

Kutanöz allodininin mekanizması trigeminovasküler sistemin farklı seviyelerinde ve yükselen projeksiyonlarda bir sensitizasyonu ve talamokortikal girdileri modüle eden farklı beyin sapı ve kortikal alanların işlev bozukluğunu içermektedir (106,107). Spinal seviyede yükselen trigeminal nöronlar talamusa ulaşır ve orta beyin, retiküler oluşumlar, periaquaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamus inen yollar yoluyla refleks yanıtları, duygusal işlemeyi ve ağrı modölasyonunu sağlar (107). Sıçanda TKÇ'deki ikinci sıra trigeminovasküler nöronlar, meningeal nosiseptörlerden, ekstrakraniyal deriden ve göz çevresindeki derin dokulardan gelen intrakraniyal girdiyi işlemektedir (108). Memelilerden elde edilen çalışmalar, arka talamik nöronların, TKÇ nöronlarından doğrudan projeksiyonlar aldığını ve omuriliğin tüm bölümlerinden gelen somatoduyusal bilgileri işleyen nöronları içerdiğini göstermiştir (109,110). Üçüncü dereceden nöronlar talamustan somatoduyusal kortekse ulaşarak nosisepsiyonu oluşturur (107). Migrenli hastalarda, TKÇ'nin ikinci dereceden nöronlarının aşırı duyarlı hale gelmesi, sefalik allodini görünümünü açıklamaktadır (102). TKÇ, periferden, tekrarlayan nosiseptif girdiler almaktadır ve bunun sonucunda daha fazla uyarana duyarlı hale gelmektedir. Santral sensitizasyon, trigeminal nosiseptif yoldaki merkezi nöronların, özellikle TKÇ ikinci sıra nöronların veya talamustaki üçüncü sıra nöronların duyarlı hale gelmesi ve artan uyarılabilirlik sergilemesidir (105,102). Ekstrasfalik allodini deneyimleyen migrenlilerin migren ataklarında talamusta elde edilen BOLD görüntüleme sinyalleri firçalama ve ele verilen zararsız ısı uyarını esnasında atak öncesi ve sonrasına göre anlamlı derecede büyük bulunmuştur (13). İkinci sıra trigeminovasküler nöronların sensitizasyonundan sonra aktiviteden bağımsız hale gelip ve duyusal girdi yokluğunda da varlığını sürdürdüğü gözlenmiştir (111).

2.5 Fotofobi ve Migren

Baş ağrısının ışıqla alevlenmesi olarak tanımlanan fotofobi, genellikle migren, menenjit, beyin sarsıntısı ve subaraknoid kanama gibi kafa içi patolojilerle ilişkili bulunmuştur (112,113,114). Fotofobi, keratit, üveit, kuru göz veya yabancı cisim gibi ön ve/veya arka segmenti etkileyen oftalmolojik hastalıklara bağılı olarak da meydana gelebilmektedir (115).

Migrenli birçok hasta migren atağında sessiz ve karanlık bir ortamda yatmak istediğini ve kendilerini ses, koku ve ışık gibi duyuşal tetikleyicilerden korumak istediklerini belirtmiştir. ICHD tanı kriterlerinde atağın fotofobi, fonofobi, kusma ve bulantıdan en az birini içermesi maddesi bulunmaktadır (29). Görüşü normal olan migrenlilerin yaklaşık olarak %80'inde görülmektedir (116). Migrende hem baş ağrısı hem de ışıktan kaçınma, parlak ışık (117), titreşen ışık (118), desenler (119) ve renkli retinal uyaranlara (25) karşı oluşabilmektedir. Migrendeki bu semptomla ilgili patofizyoloji net olarak bilinmemekle birlikte ataklar sırasında görsel uyaranlara genel olarak artmış bir yanıt oluşturma olduğu bilinmektedir (111,120). Migrenin farklı alt tiplerinde fotofobiye inceleyen önceki çalışmalar çelişkili bulgular elde etmiştir (121,122,123). Kronik migren hastalarında beyin sapı düzeyinde görsel-nosiseptif entegrasyonun (124) yanı sıra auralı migrende aurasız migrene göre daha yüksek görsel korteks aktivasyonuna (125) dayanarak auralı ve kronik migrenli hastalarda daha yüksek ışıktan kaçınma olması beklenmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar dural-nosiseptif posteriyor talamik nöronların ışıqla aktive olabileceğini ve ışık yoğunluğunun artmasıyla bu aktivasyonun artabileceğini gösterebilmektedir (126). Posteriyor talamik nöronların alt grubu, retinal gangliyon hücrelerinden girdiler almaktadır ve bu nöronlar somatoduyuşal, görsel ve asosiyatif kortekslere projekte olmaktadır. Işığın TKÇ'deki nosiseptif trigeminal nöronları da aktive edebileceğini gösteren bulgular bildirilmiştir (127). Migren ataklarında ve ataklar arası periyotlarda, görsel kortikal alanlarda ışığa karşı yüksek uyarılabilirlik olduğu gösteren çalışmalar, fotik sinyaller ile trigeminal nosiseptif nöronlar arasında posteriyor talamik nöronlarda yakınsamalara işaret etmiştir (126).

2.6 Migrenli Hastalarda Elektrofizyolojik Bulgular

Elektroensefalografi (EEG) kortikal ve talamo-kortikal aktiviteyi göstermektedir (128). EEG'de ritimlerin amplitüdlere ve miktarlarını ölçmek için migren araştırmalarında da faydalı olan çeşitli kantitatif yöntemler geliştirilmiştir (129,130). Bu yöntemlerden bazıları hızlı Fourier dönüşümü (HFD) veya dalgacık dönüşümü (DD) ile spektral ölçümdür. Duyusal veya bilişsel uyaranlara MSS yanıtlarının kaydedilmesi, zaman-amplitüd alanındaki uyarılmış potansiyeller için ortalama alma gibi tekniklerin veya olaya ilişkin senkronizasyon ve desenkronizasyon gibi zaman-frekans alanındaki spektral tekniklerin kullanıldığı EEG'den çok küçük yanıtları ayırt etme yeteneğine dayanır (131). İnsanda yapılan elektrofizyoloji çalışmaları, dış uyaranlara karşı migren döngüsünün farklı fazlarında kortikal yanıtta tutarlı anomaliler göstermiştir (132).

Kortikal duyarlılık çalışmaları, büyük çoğunlukla özellikle de somatoduyusal ve görsel kortekslerde, uyarılabilirlikte bir artışa işaret etmektedir (133). Psikofiziksel ve nörofizyolojik çalışmalar, ataklar arasındaki dönemde migrenlilerin duyusal uyaranlara karşı aşırı duyarlı olduğuna ve uyarılmış ve olaya ilişkin potansiyellerin amplitüdlere artış ve habituasyonlarında azalışla karakterize edilen duyusal bilginin anormal işlenmesine sahip olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (8,134).

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), görsel korteksin fizyolojisini ve uyarılabilirliğini araştırmaya olanak sağlayan non-invaziv bir yöntemdir (135). Auralı migrenliler ve sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada migrenlilerde oksipital korteksin uyarılma eşiği daha düşük bulunmuştur (136).

Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP), görsel sistemin işleyişini keşfetmek açısından büyük avantaj sağlayan diğer bir non-invaziv yöntemdir. Kafa derisi üzerinden kaydedilen elektriksel aktivitenin toplamı olmakla birlikte Broadman 17. alana uzanan görsel yolların aktivitesinin nörofizyolojik olarak karşılığını temsil etmektedir (131). Görsel kortekste uyarılabilirlik değişikliği, migrenli hastalarda ızgara paternleri ve yoğun ışığın görsel migren ataklarına veya görsel illüzyonlara yol

açabileceğini öne süren klinik gözlemler nedeniyle ilgi çekici bulunmuştur (132). Ataklar arası dönemde auralı ve aurasız migrenlilerde yapılmış GUP çalışmalarında P100 latansında uzama ve amplitüd artışı bildirilmiştir (137). GUP’de tekrarlayan stimülasyonlar sonucu sağlıklı bireylerde N75-P100 ve P100-N135 amplitüplerinde azalma saptanırken; auralı ve aurasız migrenlilerde amplitüd artışı saptanmış ve migrenlilerde habitüasyon eksikliği olarak yorumlanmıştır (138). Bu bulgular migrenlilerde uyaranları algılayan mekanizmalarda bir fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürmektedir ve nörotransmitterlerdeki bozukluklara ek olarak serebral kortekste azalmış serotonin düzeylerinin uyarılma eşiğinde düşüşe yol açtığı saptanmıştır (139).

EEG’de durağan-hal (*steady-state*) yanıtları 8 Hz geri-dönüş frekanslı dairesel dama tahtası uyarını için görsel korteks alanı B.A. 17’de (cuneus), interiktal migren hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur (140). Kronik migren hastalarında durağan-hal uyarılmış potansiyellerde (DHUP) parietal bileşenlerin amplitüpleri, KM hastalarında interiktal epizodik migren hastalarına kıyasla daha büyük bulunmuştur (141). Kutanoz allodini yaşayan hastaların DHUP yanıtları, allodini olmayan hastalarla kıyaslandığında daha büyük amplitüpler sergilemiştir ve bu bulguların merkezi duyarlılaşmayı yansıttığı bildirilmiştir (142).

Son yıllarda nöronal ritmikliğin ve bunun sonucunda meydana gelen toplu nöronal salınım ve rezonansın, beyin fonksiyonlarının ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143,144). Migrenliler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında delta ya da teta bandı gücü ataklar arası dönemde hem dinlenme durumu EEG’inde hem de görsel uyarılmış potansiyellerde daha büyük bulunmuştur (145,146). Durağan hal görsel uyarılmış potansiyellerde alfa bandında azalmış güç ve artmış asimetri raporlanmıştır (145,147). Başka bir çalışma yüksek frekanslı flaş görsel uyarıda ataklar arası migrenlilerde alfa bandında artmış senkronizasyon bildirmiştir (148). EEG’de olaya ilişkin potansiyellerin oluşumunda yaygın benimsenen bir yaklaşıma göre, zemin EEG ritmik dalgalarında uyaran anında beyin osilasyonlarında faz kilitleme ve/veya amplitüd artış azalışları gerçekleşebilmektedir (149,150). EEG aktivitesinde frekans bileşenlerinin zamana karşı değişimleriyle incelenmesine imkan veren zaman-frekans

analizi çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir ve bunlar arasında dalgacık dönüşümü uzun zamandır yaygın olarak benimsenmiştir (151).

Çalışmamızda, migrende öne sürülen merkezi duyarlılaşmanın kutanöz allodini dahil çeşitli duyuşal modalitelerde ortaya çıkardığı hassasiyetten (fotofofi, fonofofi, osmofofi) yola çıkarak, migren hastalarında allodini düzeyi ve görsel uyarılmış EEG yanıtları arasında olası etkileşim araştırıldı.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu tarafından 30/12/2021 tarih ve 2021-25/01 karar numarası ile uygun görülüp onaylanmıştır. Çalışmamız, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikofizyoloji Laboratuvarı ve Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Bölümü Elektro-nörofizyoloji Laboratuvarında yürütüldü. Tüm katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı-imzalı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi.

3.1 Katılımcılar

Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne baş ağrısı yakınmasıyla başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. baskısına (ICHD-3) göre auralı ve/veya aurasız migren tanısı almış 18-65 yaş arası yüksek frekanslı epizodik migren (ayda 8-14 baş ağrılı gün) ve kronik migren hastaları çalışmaya dahil edildi. Yüksek frekanslı epizodik migren hastaları baş ağrısız dönemde çalışmaya alındı. Kronik migren hastalarında interiktal dönem nadir olduğundan bu hastalar baş ağrısız dönemde veya baş ağrısının şiddetinin yüksek olmadığı dönemde çalışmaya alındı. Hasta grupla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından denk 19 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu seçildi.

Hastalar için dışlanma kriterleri:

- Migren tanı kriterlerini karşılamayan baş ağrısı
- Hastanın 2 ay içinde mevcut psikiyatrik ve/veya migren proflaksisi ilaçlarında değişiklik yapılmış olması
- Migren dışında merkezi sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalık olması (örn: inme, epilepsi, demiyelinizan hastalık vb.)
- İntrakraniyal patoloji varlığı (posteriyor sistem inmelerine bağlı kortikal körlük, hemoraji, beyin tümörü)
- Travmatik beyin hasarı

- Göz hastalıkları (ön kamara hastalığı, glokom, makuler dejenerasyon, retinal dejeneratif hastalıklar, gece körlüğü, konjenital total renk körlüğü, retinitis pigmentosa)
- Gözde enfeksiyöz hastalıklar
- Optik sinir hastalıkları
- Blefarospazm
- Kuru göz hastalığı

Kontrol grubu için dışlanma kriterleri:

- Geçmişte veya güncel olarak aurasız ve/veya auralı migren tanısı almış olmak
- Merkezi sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalık olması (örn: inme, epilepsi, demiyelinizan hastalık vb.)
- İntrakraniyal patoloji varlığı (posteriyor sistem inmelerine bağlı kortikal körlük, hemoraji, beyin tümörü)
- Kişinin 2 ay içinde mevcut psikiyatrik ilaçlarında değişiklik yapılmış olması
- Travmatik beyin hasarı
- Optik sinir hastalıkları,
- Blefarospazm
- Kuru göz hastalığı
- Gözde enfeksiyöz hastalıklar.

Katılımcılarda optik kırma kusuru bulunmuyordu veya ölçümler esnasında gözlük kullanımı ile düzeltilmişti.

3.2 Klinik Değerlendirme

Normal ışıklandırılmış ortamda hastaların ışıқта rahatsızlık düzeyi fotofobi için 5 ölçekli Likert skalası kullanılarak değerlendirildi. Hastalardan baş ağrısı sırasında ve baş ağrısız dönemde ışıktan rahatsızlıklarını 1 (hiç yok) ve 5 (çok fazla) arasında puanlamaları istendi. Baş ağrılı dönemde fotofobi skoru 2 ve üzerinde olan katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların kutanöz allodini değerlendirmesi Türkçeye uyarlanmış Allodini Symptom Anketi hem baş ağrılı hem de baş ağrısız dönem için (ASA) sorgulandı. (Tablo 3). ASA, kutanöz allodininin termal, statik ve dinamik alt tiplerini ve şiddetini değerlendiren 12 maddelik bir ankettir. Maddelere “benim için geçerli değil,” “hiçbir zaman,” “nadiren,” “yarısından azında,” “yarısı veya yarısından daha fazlasında” seçenekleriyle cevap verilebilmektedir. Toplam skor 0-24 arasındadır. 0-2 aralığındaki skorlar kutanöz allodini olmadığını göstermektedir. Skorun 3-5 arasında olması “hafif,” 6-8 aralığında olması “orta,” 9 ve üzeri olması ise “yüksek” allodiniyi göstermektedir (152,153). Baş ağrısı sırasında allodini skoru 5 ve altı olan 21 hasta allodinisiz-düşük allodinili gruba (Ağrılı ASA-1); allodini skoru 6 ve üzeri olan 20 hasta orta-yüksek allodinili gruba (Ağrılı ASA-2) dahil edildi. Hastalara Türkçeye uyarlanmış Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) uygulandı (154) ve skorları kaydedildi.

Tablo 3. Türkçeye uyarlanmış Allodini Semptom Anketi

Yaşadığınız şiddetli baş ağrısı sırasında aşağıdakileri yaparken cildinizde ne sıklıkla artan bir ağrı veya rahatsızlık hissi yaşarsınız?	Benim için geçerli değil 0 puan	Hiçbir zaman 0 puan	Nadiren 0 puan	Yarisından azında 1 puan	Yarısı veya yarisından sık 2 puan
Saçınızı tararken					
Saçınızı toplarken (örneğin at kuyruğu yaparken)					
Yüzünüzü tıraş ederken					
Gözlük takarken					
Lens takarken					
Küpe takarken					
Kolye takarken					
Dar kıyafet giyerken					
Duş alırken/banyo yaparken (su yüzünüze çarptığında)					
Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda					
Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)					
Soğuğa maruz kaldığınızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)					

3.3 Görsel Uyarılmış Potansiyel Kayıtlaması

Görsel uyarılmış potansiyeller görsel uyarılar verildiğinde ortaya çıkan kortikal cevabın kaydedilmesidir. Dama tahtası şeklinde uyarı kullanılabileceği gibi bir ışık

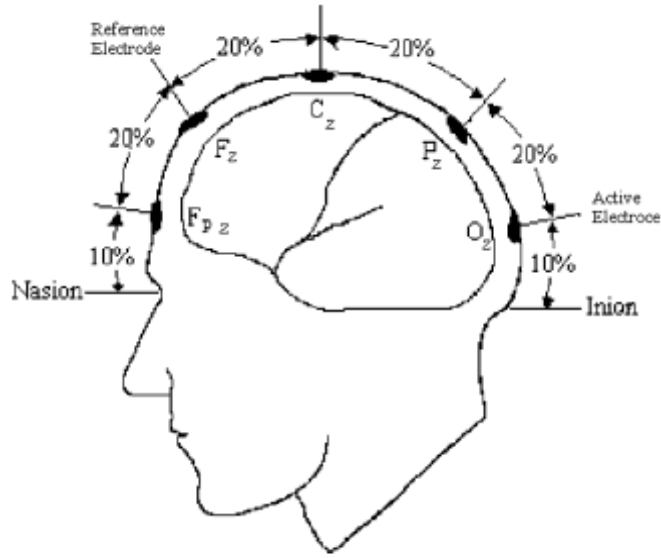
flaşı da kullanılabilir. Ortaya çıkan kortikal yanıtlar EEG’de olduğu gibi yüzey elektrodları ve değişik amplifikatörler kullanılarak kaydedilmektedir. GUP standartları 2016 yılında Uluslararası Klinik Görsel Elektrofizyoloji Topluluğu tarafından güncellenmiştir (155).

Bu çalışmada Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Bölümü Elektrofizyoloji Laboratuvarında, hastalar ve sağlıklı gönüllülerde, ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision-Uluslararası Klinik Görsel Elektrofizyoloji Topluluğu) standartlarına uygun olarak binoküler patern (dama tahtası) GUP kayıtlaması yapıldı. Kayıt için altın elektrotlar kullanıldı. Kayıtlamadan önce saçlı deri Nuprep ve cilt antiseptiği ile temizlendi. Elektrotlar uluslararası 10/20 elektrot sistemine göre aktif elektrotlar O1 (sol), Oz (orta), O2 (sağ) oksipital ve P3 (sol), Pz (orta), P4 (sağ) parietal, referans elektrot Fz, toprak elektrotlar Cz ve Fpz’e yerleştirildi (Şekil 1). Empedans ölçümünün 10 k Ω ’dan düşük olması sağlandı. EEG sinyali BrainAmp DC (Brain Products GmbH) yükseltici ve bu yükselticinin kayıt yazılımı (BrainVision Recorder 1.24 versiyonu) kullanılarak, 500 Hz örneklem hızında 16 bit A/D çözünürlüğünde kaydedildi. Kayıtlamalardan önce hastaların pupil boyutları değerlendirildi, anizokori veya midriazis olmadığı teyit edildi.

Görsel uyaranların sunumunda Nicolet 2015 Visual Stimulator ve 17 inç LCD monitör (HP L1710) kullanıldı. Dama tahtası uyaranları stimülatörün yazılımıyla (1.01 versiyonu) tasarlandı. Dama tahtası beyaz kareler R G B (red, green, blue) eşit olarak, satürasyon %90 olacak şekilde ayarlandı. Luminans ölçümü için Delta OHM cihazı ve LP 471 LUM 2 probe kullanıldı. Monitörden tek renk olarak luminans ölçümleri ardışık 5 ölçümün ortalaması alınarak elde edildi. Bu değerler siyah için 0 ve beyaz için 83 cd/m² olarak ölçüldü. Dama tahtası uyaranın göze yansıyan luminans değeri 48 cd/m² olarak ölçüldü. Michelson kontrastı %99 olarak hesaplandı.

Dama tahtası uyaranının iki versiyonu, görme açısı 1° (büyük kare) ve 0,25° (küçük kare) olmak üzere farklı boyutta karelerden oluşturuldu. Dama tahtası şeklinde siyah-beyaz kareler görüntülendi ve siyah kareler beyaza, beyaz kareler ise siyaha döndü (uyaran frekansı 1 Hz, saniyede 2 dönüş). Katılımcılar karanlık ve sessiz bir

ortamda elektrotlar takılı iken, 100 cm görüş mesafesinde rahat bir sandalyede otururken kayıt alındı. Kayıt sırasında dama tahtası uyarıları uygulanırken katılımcılardan, ekran ortasında sabit kırmızı noktaya odaklanmaları istendi. Her bir GUP kayıt bloğunda 100 uyarı verildi. Büyük ve küçük kare boyutlarındaki uyarılardan her biri için art arda ikişer tane olmak üzere toplam 4 blok GUP kayıtlaması yapıldı. Kare boyutu uyarı sıralaması katılımcılar arasında rastgeleleştirildi. Bloklar arasında 2 dakika dinlenme süresi verildi.



Şekil 2. Elektrot yerleşimi

3.4 Görsel Uyarılmış Potansiyel Dalga Analizi

Her bir dama tahtası dönüşü uyarı anı kabul edilerek, uyarı öncesi 500 ms ve uyarı sonrası 500 ms kapsayacak şekilde EEG dilimleri elde edildi. Dört kayıt bloğu, büyük kare ve küçük kare olmak üzere, 2 veri setine indirildi. EEG dilimlerinden göz kırpması, elektrotların hareket etmesi, kas aktivitesi gibi artefaktlı dilimler dışlandı. Dilimlerde uyarı öncesi 100 ms'lik aktivitenin ortalama amplitüdü esas alınarak zemin aktivite düzeltilmesi uygulandı. Bunu takiben EEG dilimlerinin ortalaması alınarak GUP yanıtı elde edildi. N75, P100, N135 tepe noktaları sırasıyla 60-90 ms, 100-120 ms ve 128-160 ms zaman pencerelerinde belirlenerek latans ölçümü yapıldı.

Amplitüd ölçümleri N75-P100 ve P100-N135 dalga çiftlerinde tepeden tepeye ölçüldü.

Zaman-frekans analizi için, büyük kare ve küçük kare GUP yanıtlarında sürekli dalgacık dönüşümü yöntemi kullanılarak, 3-35 Hz aralığında uyarılmış güç yanıtı hesaplandı. Morlet (4 döngülü) dalgacık formu ve Gabor normalizasyonu kullanıldı. Analiz çıktısı spektral amplitüd (μV) olarak elde edildi ve her bir frekans için uyaran öncesi 300-100 ms zaman penceresi esas alınarak zemin aktivite düzeltilmesi uygulandı. Grupların büyük ortalama zaman-frekans yanıtları incelenerek, gruplar arası fark gösteren zaman-frekans bölgelerinde ortalama amplitüd ölçümleri yapıldı.

EEG sinyalinde yapılan tüm analiz adımlarında BrainVision Analyzer (2.2 versiyonu) kullanıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

3.5.1 Tek değişkenli analizler

Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalarda, bağımsız ve sürekli değişkenler için önce normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Bu test sonucunda normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arasında varyansların denkliği Levene testi ile kontrol edildi. Uç değerler box-plot yöntemi (Tukey duvarı yöntemi, k -değeri=1,5) kullanılarak istatistik testten dışlandı. Normal dağılım ve varyansların denkliği geçerli olan veriler üzerinde parametrik testler (gruplar arası 2'li karşılaştırmalar için t-testi, 3'lü karşılaştırmalar için Tek Yönlü Varyans Analizi – ANOVA testi) kullanıldı. Normal dağılım gösterip varyans denkliği göstermeyen değişkenlerin parametrik testlerinde serbestlik derecesi üzerinde Welch yöntemiyle düzeltilmiş sonuçlar bildirildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız sürekli değişkenler için parametrik olmayan testler (gruplar arası 2'li karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi, 3'lü karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi) kullanıldı. Korelasyon analizlerinde, dağılım grafiğinde lineer ilişki gösteren ve normal dağılım gösteren sürekli değişken çiftleri arasında Pearson korelasyon testi (parametrik) kullanıldı. Sıralı değişkenler ve normal dağılım

göstermeyen sürekli değişkenler için parametrik olmayan Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişken olan cinsiyet dağılımının gruplar arası karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. Üç grubun karşılaştırıldığı testlerde anlamlı etki ortaya çıkmasını takiben ikili grup karşılaştırmaları (post-hoc testler) için Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası test sonuçlarında tanımlayıcı özellikleri belirtirken parametrik testler (t-testi, ANOVA) için grup ortalamaları ve standart sapmaları, parametrik olmayan testler (Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis) için medyan (25. persentil-75. persentil) değerler bildirildi.

3.5.2 Çok değişkenli analizler

Oksipital kanallardan GUP amplitüd ve latans ölçümlerinin analizi için Tekrarlı Ölçümler için ANOVA uygulandı. ANOVA tasarımıdaki faktörler şu şekilde belirlendi: Katılımcılar-arası faktör olarak grup faktörü (Grup: Kontrol, Ağrılı ASA-1, Ağrılı ASA-2); Katılımcı-içi faktörler olarak, kare boyutu (Kare boyutu: büyük kare, küçük kare), lateralite faktörü (Lateralite: O1, Oz, O2). Tekrarlı Ölçüm faktörü ikiden fazla seviye içerdiği testler için Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış anlamlılık değerleri bildirildi. GUP latans ve amplitüdlerinde gruplar arasında elektrot dağılımından bağımsız (elektrotların ortalaması alınarak tek-değişkene indirgenmiş) karşılaştırmalar, yukarıda belirtilen tek-değişkenli analiz varsayımlarına göre kontrol edildi. Bu varsayımların karşılanma durumuna göre gerekli düzeltmeler uygulandı. Tüm istatistiksel hesaplamalarda IBM SPSS Statistics 23 kullanıldı.

4 BULGULAR

4.1 Katılımcıların Demografik Bilgileri

Çalışmaya 21 baş ağrısı sırasında allodinisiz ve düşük allodinili migren hastası (Ağrılı ASA-1), 20 orta ve yüksek allodinili migren hastası (Ağrılı ASA-2) ve 19 sağlıklı kontrol (KG) olmak üzere toplam 60 katılımcı dahil edildi. Ağrılı ASA-1, Ağrılı ASA-2 ve kontrol grubunun yaşlarının medyan değerleri sırasıyla 36 (24-43,5), 31,5 (27,25-40,5) ve 28 (23-42) idi. Ağrılı ASA-1'deki katılımcıların 13'ü kadın 8'i erkek, Ağrılı ASA-2'deki katılımcıların 19'u kadın 1'i erkekti. Kontrol grubundaki katılımcıların 13'ü kadın 6'sı erkekti. Ağrılı ASA-1, Ağrılı ASA-2 ve kontrol gruplarının eğitim durumları medyan değeri sırasıyla 16 (11,5-16), 16 (14-16) ve 16 (11-16) idi. Kruskal-Wallis testi, gruplardaki katılımcıların yaşları ve eğitim seviyesi açısından anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi, yaş için $\chi^2(2)=1,350$, $p=0,509$, eğitim için $\chi^2(2)=0,466$, $p=0,792$. Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre cinsiyet açısından üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $\chi^2(2)=6,626$, $p=0,036$. Kontrol grubu ve hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Ağrılı ASA-1 ve 2 grubu arasındaki cinsiyet farkı anlamlıydı ($p=0,03$). Demografik bilgilerin dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Katılımcıların demografik bilgileri

		KG (n=19)	Ağrılı ASA-1 (n=21)	Ağrılı ASA-2 (n=20)	Test istatistiği	p
^X Cinsiyet (n)	K	13	13	19	6,626*	0,036
	E	6	8	1		
^K Eğitim durumu (yıl)		16 (11-16)	16 (11,5-16)	16 (14-16)	0,466	0,792
^K Yaş		28 (23-42)	36 (24-43,5)	31,5 (27,25-40,5)	1,350	0,509

^XKi-kare testi uygulandı. Pearson-Ki-kare test istatistiği bildirildi.

^KKruskal-Wallis testi uygulandı. X^2 test istatistiği ve medyan değerleri bildirildi. * $p<0.05$

4.2 Hasta Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen Ağrılı ASA-1 grubundaki hastaların 13'ü kronik migren, 8'i yüksek frekanslı epizodik migrendi. Ağrılı ASA-2 grubundaki hastaların 16'sı kronik, 4'ü yüksek frekanslı epizodik migrendi. Ağrılı ASA-1 grubundaki auralı migren sayısı 2, aurasız migren sayısı 19 iken Ağrılı ASA-2 grubunda auralı migren sayısı 1, aurasız migren sayısı 19 idi. Bir ay içinde baş ağrılı gün sayısı Ağrılı ASA-1 grubunun medyan değeri 15 (10-20) iken, Ağrılı ASA-2 grubunun medyan değeri 17,5 (15-20) idi. Bir ayda migren baş ağrılı gün sayısı Ağrılı ASA-1 grubunun medyan değeri 9 (8-11) iken Ağrılı ASA-2 grubunun medyan değeri 8 (8-14,5) idi. Hastalık süreleri yıl olarak Ağrılı ASA-1 grubunda ortalama $10,48 \pm 6,71$, Ağrılı ASA-2 grubunda ortalama $11,38 \pm 7,53$ 'tü. Ağrılı ASA-1 grubunun MIDAS skorları medyan değeri 40 (30-67,5) iken Ağrılı ASA-2 grubunun medyan değeri 13 (36-93,75) idi. Ağrılı ASA-1 ve Ağrılı ASA-2 grupları arasında baş ağrılı gün sayısı, migren baş ağrılı gün sayısı, hastalık süresi ve MIDAS skoru bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Ağrılı ASA-1 grubunda 12, Ağrılı ASA-2 grubunda 13 katılımcıda ailede migren öyküsü vardı. Her iki hasta grubunda da baş ağrısına fotofobi eşlik etmekteydi. Ağrı sırasında fotofobi medyan değerleri Ağrılı ASA-1 grubunda 5 (4-5), Ağrılı ASA-2 grubunda 5 (5-5) idi. Ağrıya eşlik eden fotofobi için Likert skorları ile Ağrılı ASA skoru arasında orta düzey etki büyüklüğünde anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktaydı (Spearman korelasyon testi $r=0.363$, $p=0,02$). Bunu kısmen destekler şekilde, Ağrılı dönemde fotofobi Likert skoru ASA-2 grubunda ASA-1 grubuna kıyasla yükselme eğilimindeydi ($U= 152,5$; $p=0.06$).

Ağrılı ASA-1 grubunda 14 kişi, Ağrılı ASA-2 grubunda 19 kişi baş ağrısına eşlik eden kusma ve/veya bulantı yaşamaktaydı. Ağrılı ASA-1 grubunda 13, Ağrılı ASA-2 grubunda 16 katılımcıda baş ağrısıyla birlikte osmofobi görülmekteydi. Ağrılı ASA-1 grubunda 19, Ağrılı ASA-2 grubunda 20 katılımcı baş ağrısıyla birlikte fonofobi yaşamaktaydı. Bu tanımlayıcı özellikler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta gruplarının tanımlayıcı özellikleri

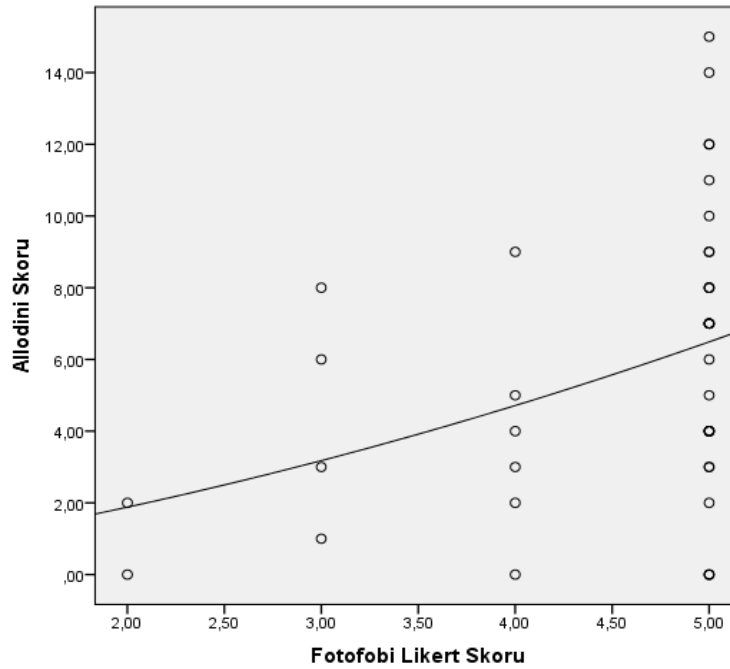
	Ağrılı ASA-1 (n=21)	Ağrılı ASA-2 (n=20)	Test istatistiği	p
^X Migren türü (n)				
Kronik migren	13-	16		
YF epizodik migren	8	4	1,620	0,203
^U Baş ağrılı gün sayısı	15 (10-20)	17,5 (15-20)	173,5	0,329
^U MBG	9 (8-11)	8 (8-14,5)	193,5	0,635
^t Hastalık süresi (yıl)	10,48±6,71	11,38±7,53	0,005	0,943
^U MIDAS skoru	40 (30-67,5)	65 (36-93,75)	176,5	0,382
Fotofobi Likert skoru	5 (4-5)	5 (5-5)		
Ailede migren öyküsü (n)	12	13		
Auralı migren (n)	2	1		
Kusma-bulantı (n)	14	19		
Osmofobi (n)	13	16		
Fonofobi (n)	19	20		

MBG: migren baş ağrılı gün sayısı

^UMann-Whitney-U testi uygulandı. U test istatistiği ile medyan bildirildi.

^XKi-kare testi uygulandı. Pearson-Ki-kare test istatistiği bildirildi.

^tt-testi istatistiği uygulandı ve ortalama değer bildirildi.



Şekil 3. Migren hastalarının fotofobi Likert ve ağrılı ASA skorları korelasyonu

4.3 Görsel Uyarılmış Potansiyel Bulguları

Ağrılı ASA-1 grubundaki iki katılımcının dalgaları analiz edilemedi ve bir katılımcı uç değer olarak belirlenerek istatistiksel analizden dışlandı. N75, P100 ve N135 latansları ve N75-P100 ve P100-N135 tepeden tepeye amplitüd değerleri gruplara göre ortalamaları Tablo 6, Tablo 7’de ve istatistiksel test sonuçları Tablo 8, Tablo 9’da gösterilmiştir.

Büyük kare uyarısında P100-N135 amplitüd değerleri üç kanal (O1, Oz, O2) ortalamasında gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($F(2,54)=4,622$, $p=0,014$). Bu amplitüdün ikili karşılaştırmaları Ağrılı ASA-2 grubunun diğer iki gruba kıyasla daha yüksek amplitüde sahip olduğunu gösterdi (Ağrılı ASA-2 > Ağrılı ASA-1, $p=0,016$; Ağrılı ASA-2 > Kontrol, $p=0,071$). Migren hastalarında Ağrılı-ASA skoru ve Ağrısız-ASA skoru, P100-N135 amplitüdü ile orta düzey etki büyüklüğünde pozitif korelasyonlar bulunması (Spearman korelasyon testi, sırasıyla $r=0,371$, $p=0,022$; $r=0,323$ $p=0,048$; Şekil 4 ve Şekil 5) allodini düzeyinde artışın büyük kare P100-N135 amplitüdünü yükseltici etkisini desteklemiştir.

Küçük karede N75-P100 ve P100-N135 amplitüd değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Her iki tip patern uyaran için de GUP latans değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 6. Üç kanalda büyük karede GUP latans ve amplitüd değerleri

		KG (n=19)	Ağırlı ASA-1 (n=18)	Ağırlı ASA-2 (n=20)
N75	O1	81,16±5,47	78±8,76	79,8±6,05
	Oz	81,68±5,55	78,11±8,41	79,8±6,54
	O2	81,36±5,89	78,22±8,48	80,1±5,21
P100	O1	110,53±4,05	112,11±3,97	111,5±4,1
	Oz	110,53±3,88	112,11±3,97	111,5±4,1
	O2	110,42±3,92	112,67±4,34	112,2±3,83
N135	O1	138,42±5,27	139,78±6,96	140,6±5,81
	Oz	138,42±4,74	139,89±6,7	140,9±6,14
	O2	138,74±4,82	140,67±7,48	141,3±6,03
N75-P100	O1	9,45±3,73	8,4±4,73	10,11±4,87
	Oz	12,06±4,35	10,63±4,05	13,99±5,83
	O2	11,28±4,41	9,35±3,99	12,77±5,24
P100-N135	O1	6,28±2,54	5,42±3,23	8,44±4,36
	Oz	7,08±3,04	6,6±3,71	10,06±4,59
	O2	7,07±3,08	6,18±2,94	9,56±4,57

Tablo 7. Küçük karede GUP latans ve amplitüd değerleri

		KG (n=19)	Ağırlı ASA-1 (n=18)	Ağırlı ASA-2 (n=20)
N75	O1	88,73±5,30	90,44±4,73	88,10±6,13
	Oz	89,47±5,45	90,55±4,74	88,50±6,25
	O2	89,68±5,04	90,66±5,22	88,30±6,30
P100	O1	115,57±5,64	115,88±4,25	114,90±3,80
	Oz	115,78±5,11	116,44±3,79	115,20±3,57
	O2	115,36±4,99	116,66±4,05	115,30±3,38
N135	O1	142,84±8,22	145,00±8,32	142,00±5,02
	Oz	143,05±7,95	144,66±8,42	141,60±5,75
	O2	143,15±8,00	145,00±8,18	141,40±5,66
N75-P100	O1	10,81±3,78	6,90±7,76	12,38±6,75
	Oz	14,44±5,33	9,87±11,54	18,26±11,14
	O2	12,70±5,15	8,13±9,60	15,18±9,05
P100-N135	O1	7,99±4,04	8,83±6,92	8,69±4,34
	Oz	9,93±5,67	11,02±7,13	12,39±6,73
	O2	9,26±6,04	9,48±5,61	11,18±7,39

Tablo 8. GUP amplitüd istatistik sonuçları

		N75-P100			P100-N135		
	Faktör	df	F	p	df	F	p
Büyük kare	Grup	2/54	2,09	0,13	2/54	4,622*	0,014
	Lateralite	2/108	39,715*	0,00	2/108	14,799*	<0,001
	Grup x Lateralite	4/108	1,605	0,19	4/108	0,602	0,64
Küçük kare	Grup	2/31,603	w2,713	0,08	2/54	0,410	0,66
	Lateralite	2/108	32,349*	0,00	2/108	24,323*	<0,001
	Grup x Lateralite	4/108	1,503	0,21	4/108	1,581	0,20
Kare boyutu		1/54	1,497	0,23	1/54	14,013*	<0,001
Grup x Kare boyutu		2/54	1,575	0,22	2/54	1,046	0,36

w = Welch testi * $p < 0,05$

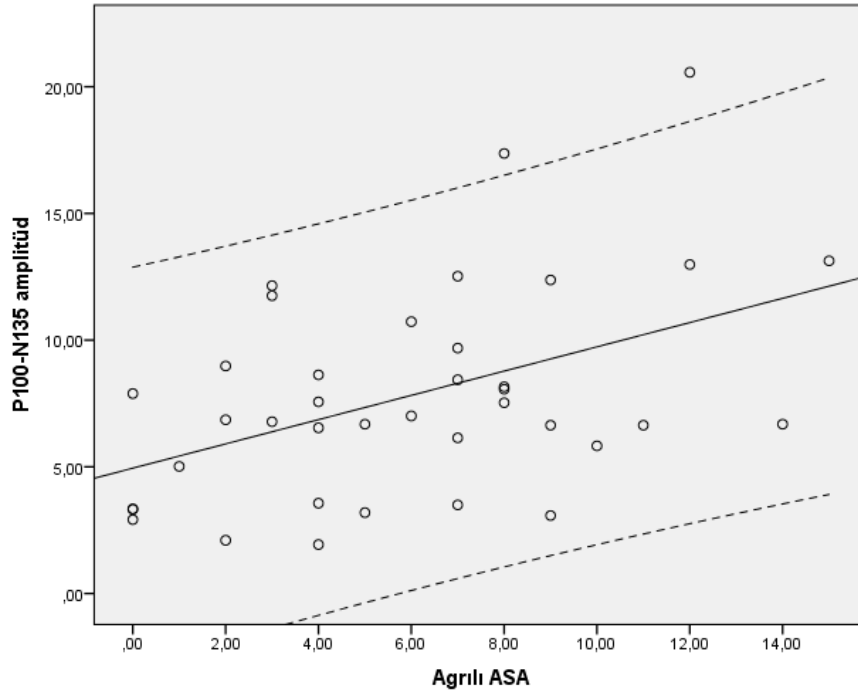
Tablo 9. GUP latans istatistik sonuçları

		N75			P100			N135		
	Faktör	df	F	p	df	F	p	df	F	p
Büyük kare	Grup	2/34,195	w1,00	0,37	2/54	1,250	0,29	2/54	0,822	0,44
	Lateralite	2/108	0,696	0,46	2/108	1,429	0,24	2/108	3,452	0,05
	Grup x Lateralite	4/108	0,399	0,75	4/108	1,187	0,32	4/108	0,286	0,83
Küçük kare	Grup	2/54	0,801	0,45	2/54	0,379	0,68	2/54	0,928	0,40
	Lateralite	2/108	7,105	0,00	2/108	2,304	0,11	2/108	0,353	0,64
	Grup x Lateralite	4/108	2,006	0,11	4/108	1,297	0,28	4/108	1,051	0,37
Kare boyutu		1/54	105,53*	<0,001	1/54	53,724*	<0,001	1/54	9,373*	<0,01
Grup x Kare boyutu		2/54	2,316	0,10	2/54	0,837	0,43	2/54	1,467	0,24

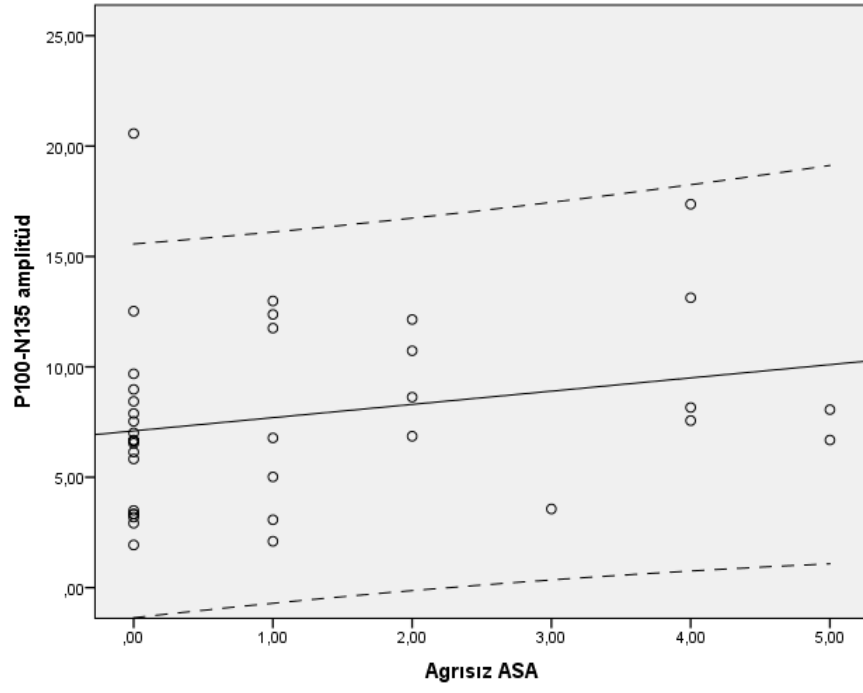
w= Welch test * $p < 0,05$

GUP amplitüd ve latanslarının katılımcı içi dağılımları (Lateralite faktörü) ve grup etkileşim analizleri şu sonuçları verdi. Tüm katılımcılarda Oz amplitüdü O1 ve O2 kanallarından anlamlı olarak büyük bulundu (Lateralite; $p<0,001$). Elektrotlar arasındaki bu amplitüd dağılımı gruplardan bağımsızdı, bir başka ifade ile anlamlı bir Grup x Lateralite etkileşimi bulunmadı. Kanallar arasında latans değerleri gruplara göre veya gruplardan bağımsız bir anlamlı bir fark göstermedi.

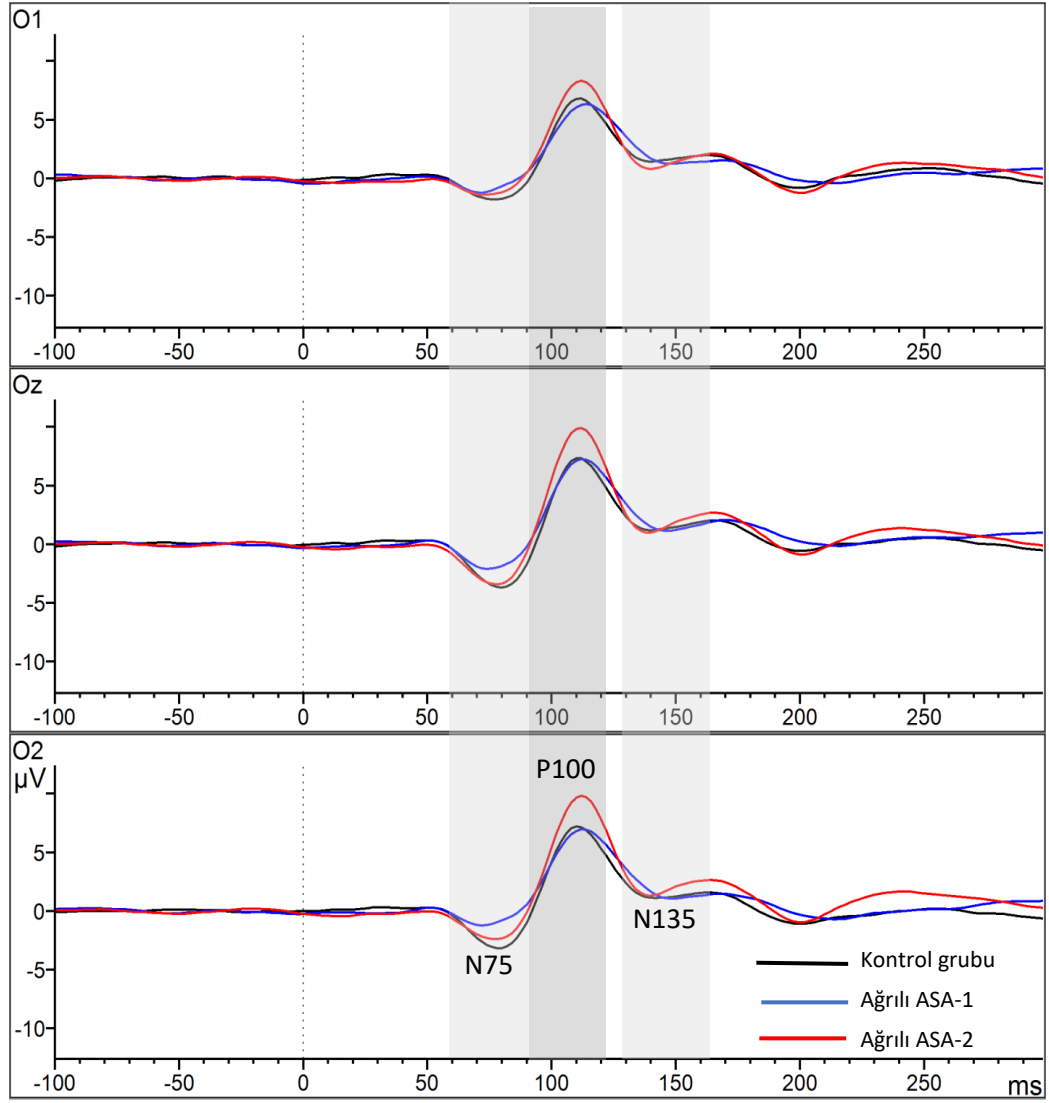
Tüm katılımcılarda küçük kare N75, P100 ve N135 latansı büyük kare latanslarına göre anlamlı olarak daha uzundu (her üç GUP dalgası için de Kare Boyutu etkisi $p<0,05$). N75-P100 amplitüdü üzerinde Kare Boyutu etkisi gözlenmedi. P100-N135 amplitüdü ise gruplardan bağımsız olarak küçük karede büyük kareye kıyasla anlamlı olarak daha büyüktü ($p<0,001$). Ölçtüğümüz GUP parametrelerinde ortaya çıkan Kare Boyutu etkilerinin hiçbirisi gruplar arasında farklı değildi.



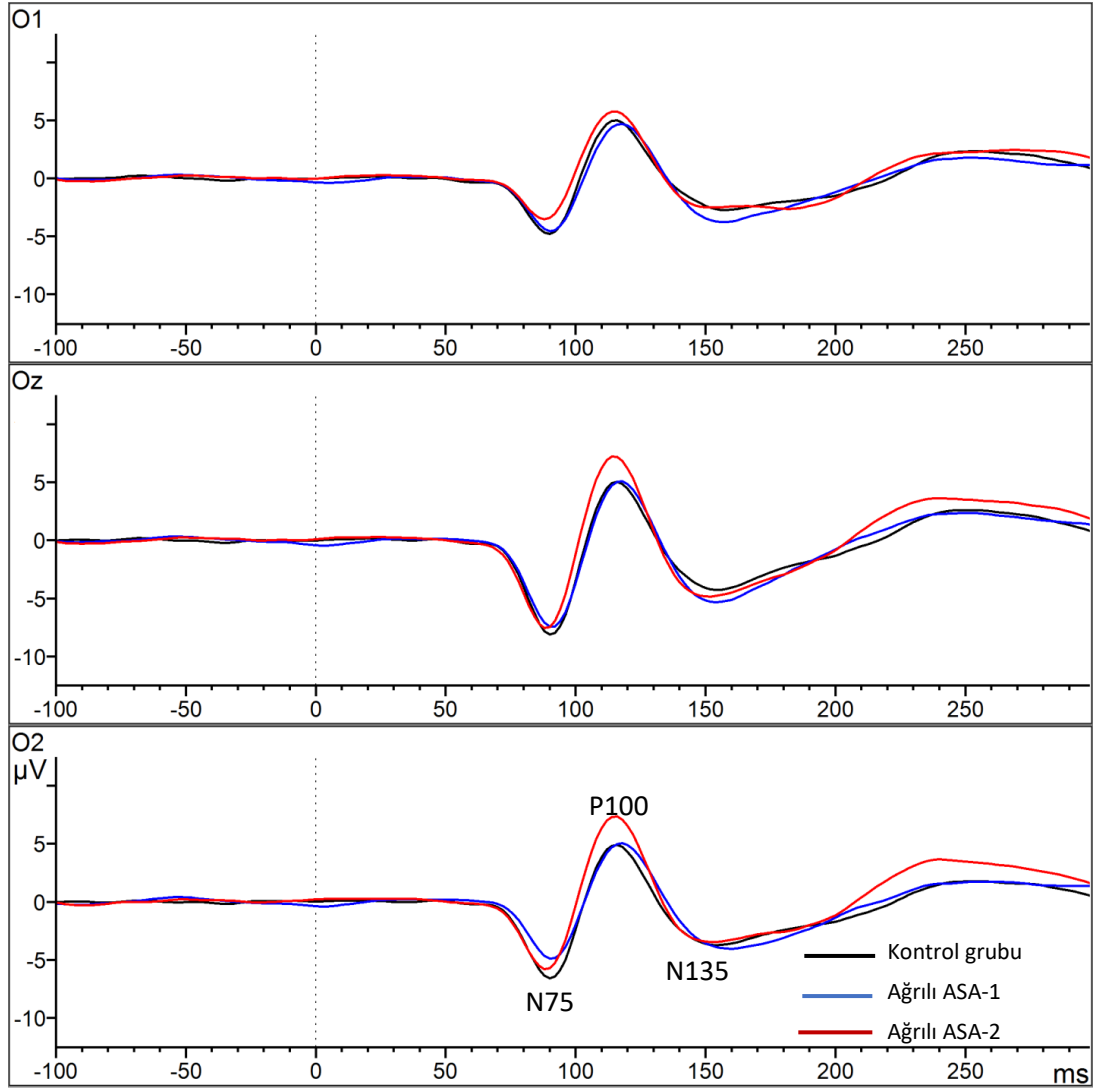
Şekil 4. Migren hastalarının P100-N135 amplitüd değerleri ve ağırlı allodini skorları korelasyonu



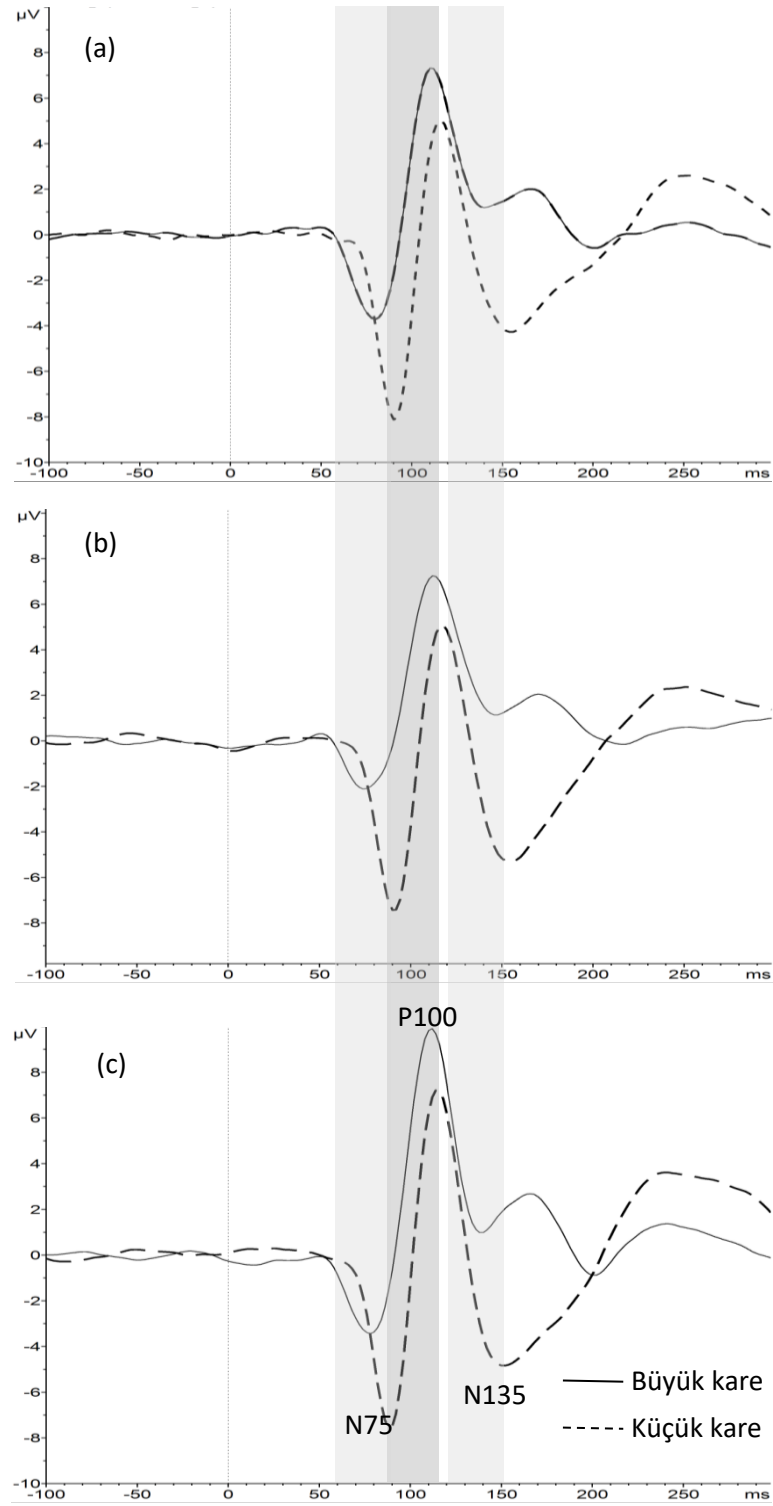
Şekil 5. Migren hastalarının P100-N135 amplitüd değerleri ve ağrısız allodini skorları



Şekil 6. Büyük karede ortalama GUP yanıtları



Şekil 7. Küçük karede ortalama GUP yanıtları

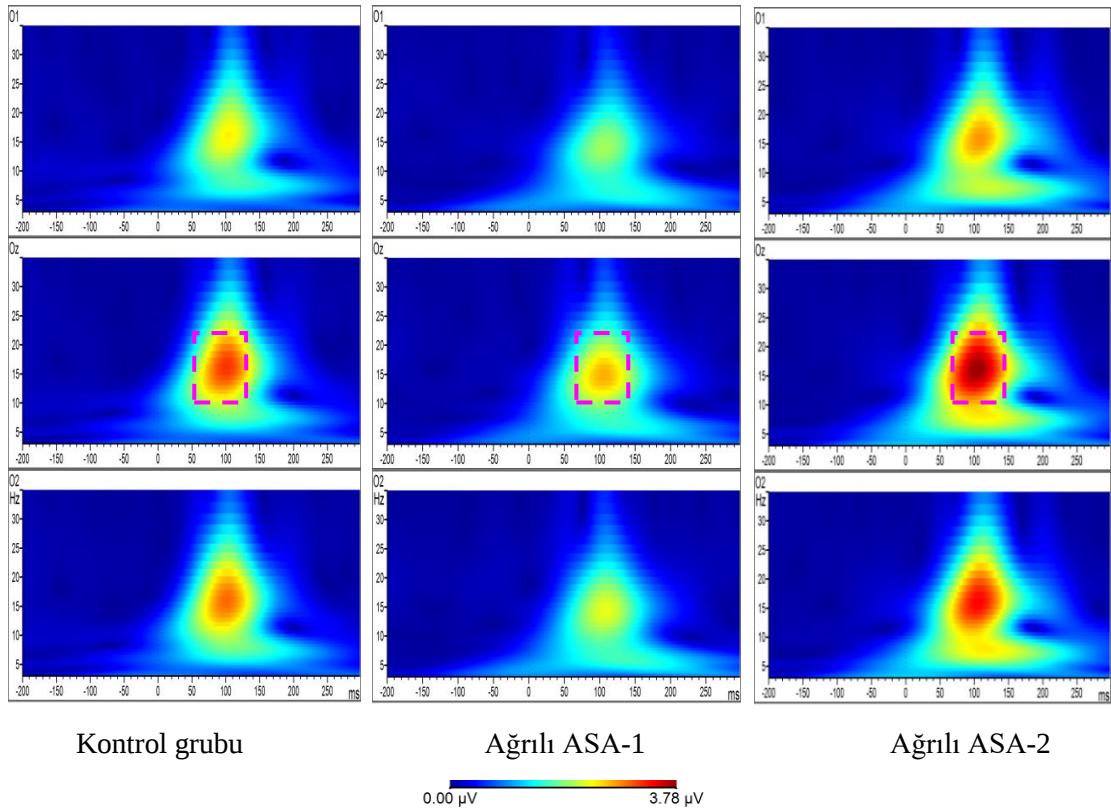


Şekil 8. İki kare boyutu uyarısında Oz elektrotu GUP ortalamaları (a: Kontrol grubu, b: Ağrılı ASA-1, c: Ağrılı ASA-2)

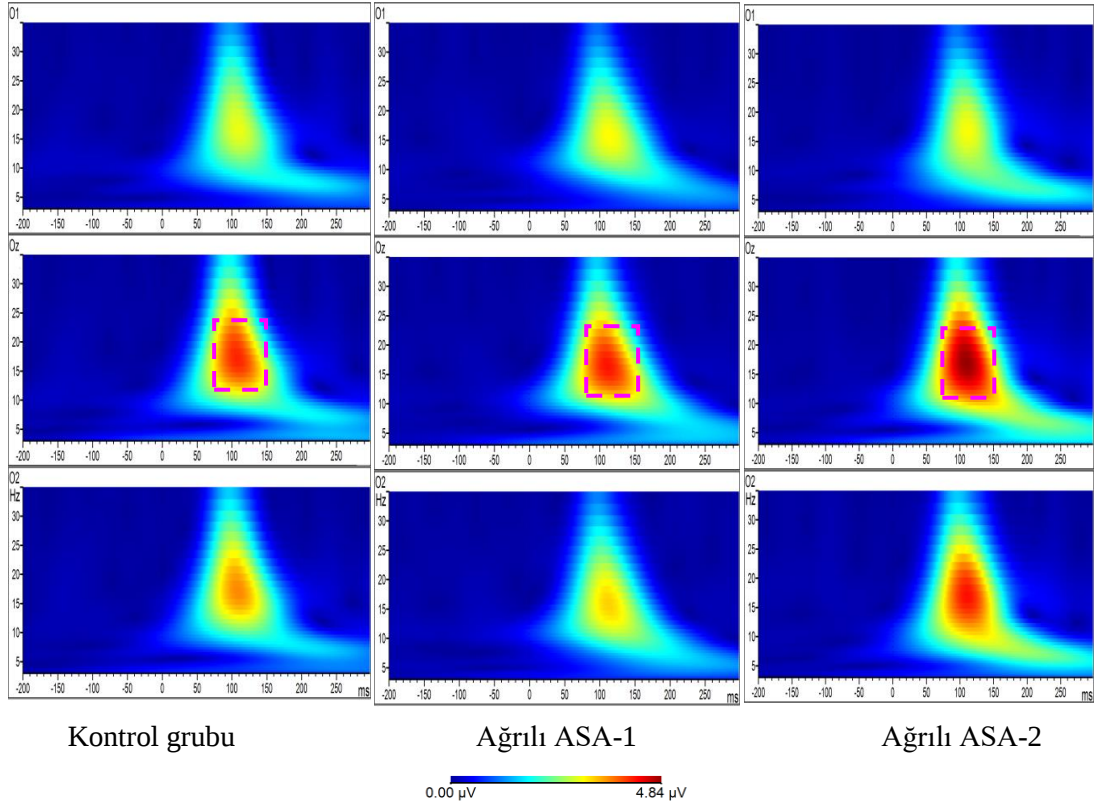
4.4 Zaman Frekans Analizi Bulguları

Büyük kare ve küçük kare koşullarında uyarılmış güç yanıtları büyük ortalamaları incelendiğinde, beta bandında (13-25 Hz) 70-145 ms zaman penceresinde gruplar arasında farklı görünen bir zaman-frekans bölgesi belirlendi (Şekil 9 ve Şekil 10).

Büyük kare uyarıcı koşulu beta yanıtı üç kanal ortalama amplitüdleri karşılaştırıldığında, 3 grup arasında anlamlı fark bulundu ($F(2,54)=3,395$, $p=0,041$). Büyük kare beta yanıtının ikili grup karşılaştırmaları sadece Ağrılı ASA-1 ve Ağrılı ASA-2 grupları arasında anlamlılık gösterdi ($p = 0,036$). Küçük kare uyarıcı koşulu beta yanıtı da grupların büyük ortalamalarda benzer bir tablo çizmesiyle birlikte çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki uyarıcı koşulunda da beta yanıtı Lateralite X Grup etkileşimi göstermedi.



Şekil 9. Büyük kareler için EEG’de zaman-frekans analizi. Üst satır O1, orta satır Oz, alt satır O2 elektrotu verileri. Beta yanıtı bölgesi (13-25 Hz; 70-145 ms) bölgesi Oz kanalları üzerinde işaretlenmiştir.



Şekil 10. Küçük kareler için EEG’de zaman-frekans analizi. Üst satır O1, orta satır Oz, alt satır O2 elektrotu verileri. Beta yanıtı bölgesi (13-25 Hz; 70-145 ms) bölgesi Oz kanalları üzerinde işaretlenmiştir.

5 TARTIŞMA

Görsel uyarılmış potansiyeller tüm görsel yolun işleyişini değerlendirmektedir ve görsel uyaranlara karşı yanıtlardaki görsel korteks aktivitesinin biyoelektriksel aktivitelerini yansıtan elektrofizyolojik bir yöntemdir (156). Migrende önceki GUP çalışmalarının sonuçları değişkenlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda migrenlilerin tepeden tepeye amplitüd değerleri kontrollere kıyasla daha büyük bulunurken (157–159), bazı çalışmalarda normal GUP değerleri gözlenmiştir (160–163). Diener ve arkadaşları auralı ve/veya aurasız migrenlilerde patern GUP amplitüd değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (164). Baş ağrısı dönemi dışında kayıtlanan bir başka GUP çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde P100-N135 amplitüd değeri migrende kontrol grubuna göre büyük bulunmuştur (159).

Patern GUP kayıtlamalarında elde edilen erken bileşenlerden N75 birincil görsel korteksten köken alırken (165), P100 ve N135 ekstrastriat görsel korteks kökenlidir (165,166). GUP bileşenlerinin amplitüd ve latansları uyaranların uzamsal frekansından etkilenmektedir (160,167,168). Görme sistemi kabaca dorsal M-dominant ve ventral P-dominant alt yolaklardan oluşmaktadır (169). Magnosellüler sistem daha düşük uzamsal frekanslı GUP uyaranlarına (daha büyük dama tahtası uyaranlarına) parvosellüler sistemden daha duyarlıdır (169,170). Küçük ve büyük karede yapılan bazı çalışmalar kontroller ve migrenliler arasındaki farkı sadece büyük karelerde bulmuştur (171,172). Çalışmamızda da sadece 1° olan büyük karelerde P100-N135 amplitüdünde anlamlı fark bulunmuştur ve bu da ekstrastriat görsel korteksin nöronal eksitabilitesindeki değişikliğin dorsal sistemi içerdiğini düşündürmektedir.

Kutanöz allodininin migrenin ilerlemesinde risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (173,174). Allodini sıklıkla migren atağıyla (iktal dönem) beraber görülmekle birlikte baş ağrısı olmadığı dönem olan interiktal dönemde bile görülebilmektedir (102). Geçmişteki bir derleme kutanöz allodininin artmış migren kronifikasyon riski ile ilişkisi olduğunu ve merkezi sensitizasyonun bir belirtici olduğunu ortaya koymuştur (175). Ağrının merkezi sensitizasyonunda nöronlar daha

düşük aktivasyon eşiklerine, afferent girdilere artmış yanıt, artan spontan aktiviteye ve artmış alıcı alanlara sahiptir (176–178). Epizodik migrenlilerle karşılaştırıldığında kronik migrenlilerde ağrı eşiklerinin azaldığına dair gözlemler bulunmaktadır ve bu da kronik migrenlilerde nosiseptif bilgilerin merkezi olarak işlenmesinin değiştiğine kanıt olabilir (179). Yüksek atak sıklığı olan migrenlilerde TKÇ'nin tekrarlanan aktivasyonunun migren modülatör ağrı yollarına müdahalede bulunarak allodiniye yol açabileceği varsayılmaktadır (104). TKÇ'deki nöronlar inen ağrı yollarıyla PAG, locus coeruleus ve rostralventro medulla (RVM) tarafından modüle edilmektedir (177,178,180,181). Bu sistemin baskın rolü nosiseptif iletimin inhibisyonu olsa da aynı zamanda ağrı iletimini de kolaylaştırır (182,183). Bu sistemde olası bir işlev bozukluğu migren atağı başlatma eşiğinin düşmesine neden olabilir (184). Çalışmamızda baş ağrısına orta ve yüksek allodini eşlik eden Ağrılı ASA-2 grubunun P100-N135 amplitüdünün diğer gruplara göre daha büyük olması, migrende trigeminovasküler yolakta merkezi bir sensitizasyonun rolünü desteklemektedir. Ağrı inhibisyonunun azalması, ağrı kolaylaştırmanın artması veya bu ikisinin arasındaki dengenin bozulması yüksek atak sıklığı olan allodinik ve fotofobik migren hastalarında, beyin sapında interiktal veya iktal merkezi sensitizasyon gelişmesine katkı sağlayabilir.

Transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmaları iktal ve interiktal dönemde görsel korteks uyarılabilirliğinin yüksek olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (136,185-187). Literatürde azalmış uyarılabilirlik (188,189) ve değişmemiş uyarılabilirlik (190) de raporlanmıştır. Merkezi sensitizasyon kortikal inhibisyonu bozabilir ve GUP amplitüdündeki bu artış görsel kortekste piramidal hücreler üzerinde inhibitör kontrolün eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. TKÇ ve talamustaki trigeminovasküler nöronların merkezi sensitizasyonu sefalik ve ekstrasfalik allodiniden sorumlu tutulmaktadır (5). Bu çalışmada migren hastalarının hem ağrılı hem ağrısız dönemdeki ASA skorları ve P100-N135 amplitüd değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ekstrasfalik allodini değerlendirmesi içermemesine rağmen kutanöz allodini, trigeminovasküler yolun sürekli aktivasyonu sonucunda gelişen merkezi sensitizasyon, görsel korteksteeki aşırı uyarılabilirliği yansıtır olabilir.

Uyarılmış potansiyellerin süregiden EEG aktivitesi ile etkileşimi sorgulandığında iki görüş öne çıkmaktadır. Bu görüşlerden öne çıkan birisine göre, ortalama yanıtta ortaya çıkan uyarılmış potansiyeller EEG zemin aktivitesindeki osilasyonların (belirli frekanslardaki ritmik salınımlar) duyuşal uyarın ile zamansal kilitli şekilde faz ve/veya amplitüd modülasyonlarından ortaya çıkmaktadır (149,150). Diğer görüş nöral uyarılmış potansiyelleri EEG'deki osilasyonlardan bağımsız olarak, nöral ağlarda uyarın ile zamansal ilişkili anlık aktivasyonlar olarak ele almaktadır (191). Uyarılmış potansiyellerin oluşumunda osilasyonların payına dair önemli bir olgu da, uyarının hemen öncesinde EEG frekans karakterinin, uyarının algılanması ve uyarılmış potansiyellerde genlik ve latansı üzerindeki etkileridir (192). Çalışmamızda, büyük kare ve küçük kare patern GUP yanıtlarına zaman-frekans analizi uygulandığında, N75-P100-N135 dalga kompleksi zaman penceresine (70-145 ms) denk gelen bir beta bandı yanıtı belirledik. Ortalama olarak 20-30 ms arayla birbirini takip eden 3 GUP bileşeninin (negatif, pozitif, negatif) frekans alanında 13-25 Hz aralığında bir aktivite olarak belirmesi beklenen bir durumdur. Bu uyarılmış beta yanıtı, büyük kare patern uyarın koşulunda Ağrılı ASA-1 ve Ağrılı ASA-2 grupları arasında anlamlı bir fark göstermiş olması, aynı deney kaydında P100-N135 amplitüd bulgusu ile paralellik göstermiştir.

Migren ilişkili fotofobi ve allodini arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. Büyük popülasyonda yapılan önceki çalışmalar migrenlilerde allodini ve fotofobi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (193,194). Lovati ve arkadaşları tarafından allodini ve fotofobinin yalnızca kronik migrenlilerde ilişkili olduğu gösterilmiştir (195). Sıçanlarda yapılan histopatolojik çalışmalar dura matere duyarlı nosiseptif nöronların ve ışığa duyarlı nöronların (özellikle kendi ışık duyarlılığına sahip melanopsin retinal gangliyon hücrelerinin) posteriyor talamusa çok yakın projekte olduğunu göstermektedir (126,196). Burstein ve arkadaşları (126), ışıkla baş ağrısının şiddetlenmesi ve melanopsin retinal gangliyon hücreleri arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, bu gangliyon hücrelerinin kendi ışık duyarlılığına ek olarak, koni ve çubuk hücrelerinden de aktive edildiği bildirilmiştir (197). Optik sinirdeki bazı retinal gangliyon hücre aksonlarının talamusta posteriyor ve lateral

posteriyor çekirdeklerde sonlandığını gösteren yakın tarihli bir çalışma, sıçanlarda bu çekirdeklerde büyük bir trigeminovasküler nöron konsantrasyonu gösterilmiş ve aynı çalışmanın insanlarda yürütülen fMRI kısmında, ekstrasfalik allodinik migren atağı ile talamusun arka bölgesinde büyük bir BOLD yanıtı tanımlamıştır (85). Bu çekirdekler birincil ve ikincil görsel kortekse direkt projekte olmaktadır (126). Bu çalışmada migren hastalarının ağrılı allodini skorları ve fotofobi likert skorları arasında korelasyon bulunması sık atak geçiren migren hastalarında ağrı yollarının merkezi olarak hassaslaşmasına ışık stimülasyonunun katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu aynı zamanda allodinik ve fotofobik migrende posteriyor talamusun rolü olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada 0,25° ve 1° olmak üzere iki farklı kare boyutu uyararı verilerek patern tersine çevrilen GUP kayıtlaması yapılmıştır. Bulunan sonuçlar gösteriyor ki 0,25° kare boyutu uyararı, GUP yanıtlarında daha uzun latans ve daha büyük P100-N135 amplitüdü meydana çıkarmıştır. Geçmişte kare boyutu ve latanslar arasındaki ilişkiyi raporlayan bir çalışma bu çalışmayla paralel bulgular göstermiştir. N75, P100 ve N135 latanslarında kare boyutu artıkça anlamlı bir azalma meydana gelmektedir (198). Bu çalışma, N135 amplitüdünün 0,25° kare boyutu uyararında maksimum büyüklüğe ulaştığını gösteren başka bir çalışmayla paralel bulgu elde etmiştir (199). Bu kare boyutu uyarıların GUP dalgaları arasındaki farklar foveal bölgenin uyarılmasıyla ilişkilidir. 1 dereceden küçük kareler daha çok foveola bölgesinde bir yanıt üretirken, büyük kareler ise retinanın periferel alanlarını uyarırlar (200,201). GUP latanslarında kare boyutunun küçülmesiyle ortaya çıkan belirgin uzama ve P100-N135 amplitüdündeki belirgin artış, büyük karede bu değerlerin oluşumunda foveanın eksantrik bölgelerinin katkısının foveolaninkinden daha büyük olduğunu düşündürür.

Çalışmanın limitasyonu ise GUP yanıtlarının amplitüd ve latansları cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterebilmektedir (202). Katılımcıların yaşları gruplar arasında birbirleriyle eşleştirilmiştir ancak migren kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu yüzden çalışma çoğu kadın olan migren hastaları ile gerçekleştirilmiştir. İleriki çalışmalar bu bulguları homojen gruplarda araştırabilir.

6 SONUÇ

Bu çalışmada migrenin kronikleşmesinde allodini ve fotofobi birlikteliğinin korteks uyarılabilirliği üzerindeki etkileri atak dışı dönemde kronik ve yüksek frekanslı epizodik migrenlilerde GUP yanıtları ile araştırılmıştır. Bu çalışmada bulunan sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

- Yüksek atak sıklığı olan kronik ve yüksek frekanslı epizodik migren hastalarında dorsal görsel sistemdeki ekstrasatriat görsel alanların uyarılabilirliği değişmiş olabilir.
- Yüksek atak sıklığı olan migren hastalarında ağrı modüle edici yollardaki bir bozukluk beyin sapında interiktal veya iktal merkezi sensitizasyon gelişmesine katkı sağlayabilir.
- Işık stimülasyonu sık atak geçiren migren hastalarında ağrı yollarının merkezi olarak hassaslaşmasına katkı sağlayabilir.
- Migren ataklarına fotofobi ve allodini eşlik eden migren hastalarında posteriyor talamus rol alıyor olabilir.

7 KAYNAKLAR

- 1.Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):427-35.
- 2.Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine?. *Brain and behavior*. 2018 Jun;8(6):e00950.
- 3.Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003 May;4(5):386-98.
- 4.Lin YK, Lin GY, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW, Lin YZ, Tsai YC, Yang FC. Associations between sleep quality and migraine frequency: a cross-sectional case-control study. *Medicine*. 2016 Apr;95(17).
- 5.Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015 Apr 29;35(17):6619-29.
- 6.Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*. 1986 Nov 1;27(2):219-35.
- 7.Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011 May;51(5):752-78.
- 8.Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*. 2007 Dec;27(12):1442-53.
- 9.Haigh SM, Karanovic O, Wilkinson F, Wilkins AJ. Cortical hyperexcitability in migraine and aversion to patterns. *Cephalalgia*. 2012 Feb;32(3):236-40.
- 10.Haigh SM, Barningham L, Berntsen M, Coutts LV, Hobbs ES, Irabor J, Lever EM, Tang P, Wilkins AJ. Discomfort and the cortical haemodynamic response to coloured gratings. *Vision research*. 2013 Aug 30;89:47-53.
- 11.Kennard C, Gawel M, Rudolph ND, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. In *Headache Today-An Update by 21 Experts 1978* (Vol. 6, pp. 73-80). Karger Publishers.
- 12.Gawel M, Connolly JF, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1983 Mar;23(2):49-52.
- 13.Haigh SM, Chamanzar A, Grover P, Behrmann M. Cortical hyper-excitability in migraine in response to chromatic patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019 Nov;59(10):1773-87.
- 14.Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *The journal of headache and pain*. 2006 Dec;7:377-88.
- 15.Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2019 Apr;39(4):573-94.
- 16.Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurologic clinics*. 1997 Feb 1;15(1):27-42.
- 17.Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004 Jun 1;75(6):808-11.
- 18.Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.
- 19.Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008 Sep 9;71(11):848-55.
- 20.Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008 Sep;48(8):1157-68.
- 21.Lin GY, Lin YK, Lee JT, Lee MS, Lin CC, Tsai CK, Ting CH, Yang FC. Prevalence of restless legs syndrome in migraine patients with and without aura: a cross-sectional, case-controlled study. *The Journal of Headache and Pain*. 2016 Dec;17:1-8.

- 22.Yin JH, Lin YK, Yang CP, Liang CS, Lee JT, Lee MS, Tsai CL, Lin GY, Ho TH, Yang FC. Prevalence and association of lifestyle and medical-, psychiatric-, and pain-related comorbidities in patients with migraine: A cross-sectional study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021 May;61(5):715-26.
- 23.Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
- 24.ÇİMEN ATALAR A, YALIN OÖ. Kronik migrene dönüşüm üzerine etkili risk faktörlerinin araştırılması. *Agri/Journal of the Turkish Society of Algology*. 2019 Oct 1;31(4).
- 25.Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2003 Mar;4(Suppl 1):s18.
- 26.Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2020 Dec;21(1):1-4.
- 27.Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010 Apr 1;81(4):428-32.
- 28.Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003 Nov 1;106(1-2):81-9.
- 29.Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache-clinical features and management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1990 Oct;30(10):634-8.
- 30.Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson MC. Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *The Journal of Headache and Pain*. 2019 Dec;20(1):1-1.
- 31.Ford JH, Jackson J, Milligan G, Cotton S, Ahl J, Aurora SK. A real-world analysis of migraine: A cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017 Nov;57(10):1532-44.
- 32.Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015 Feb 17;84(7):688-95.
- 33.Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):788-90.
- 34.YAMAN M, DEMIRKIRAN MK, Serdar OR. Migrende Basagrisini Tetikleyici ve Kötüleştirici Faktörler. *Duzce Medical Journal*. 2007;9(3):9-13.
- 35.Fragoso YD, Carvalho R, Ferrero F, Lourenço DM, Paulino ER. Crying as a precipitating factor for migraine and tension-type headache. *Sao Paulo Medical Journal*. 2003;121:31-3.
- 36.Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache: The journal of head and face pain*. 2001 Jun;41(6):554-8.
- 37.Buzzi MG, Cologno D, Formisano R, Rossi P. Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance. *Functional neurology*. 2005 Oct 1;20(4):179-83.
- 38.Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia*. 2013 Oct;33(13):1117-21.
- 39.Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014 Jan 1;137(1):232-41.
- 40.Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *The neurologist*. 2007 May 1;13(3):118-25.
- 41.Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, Healy CG, Ho TW, Bigal M. Key concepts of migraine postdrome: A qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011 Jan;51(1):105-17.
- 42.Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):214-20.
- 43.Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*. 2017 Feb 8.

44. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E, Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *The journal of headache and pain*. 2015 Dec;16(1):1-0.
45. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1170-8.
46. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, Ansha MG, Barac A, Bensenor IM, Doan LP, Edessa D. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1;17(11):954-76.
47. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. In *Seminars in neurology* 2018 Apr (Vol. 38, No. 02, pp. 182-190). Thieme Medical Publishers.
48. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The journal of headache and pain*. 2012 Mar;13(2):147-57.
49. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, Fitzmaurice C. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology*. 2017 Jul 1;177(1):134-40.
50. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065-72.
51. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003 Nov 1;106(1-2):81-9.
52. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996 Oct 1;47(4):871-5.
53. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012 Nov;52(10):1456-70.
54. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *Journal of clinical epidemiology*. 1991 Jan 1;44(11):1147-57.
55. Devoto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalalgia*. 1986 Jun;6(2):101-5.
56. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *Journal of Psychiatric Research*. 1988 Jan 1;22(2):119-29.
57. de Vries B, Anttila V, Freilinger T, Wessman M, Kaunisto MA, Kallela M, Artto V, Vijfhuizen LS, Goebel H, Dichgans M, Kubisch C. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia*. 2016 Jun;36(7):604-14.
58. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology*. 2009 Jul 1;8(7):679-90.
59. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2013 May 1;12(5):454-61.
60. TUNIS MM, WOLFF HG. Studies on headache: Long-term observations of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1953 Nov 1;70(5):551-7.
61. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of surgery*. 1940 Oct 1;41(4):813-56.
62. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts. *Brain*. 2009 Jan 1;132(1):6-7.
63. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005 Apr 1;128(4):932-9.

64. Weiller C, May A, Limmroth VA, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine*. 1995 Jul 1;1(7):658-60.
65. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *New England Journal of Medicine*. 2004 Mar 11;350(11):1104-10.
66. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984 Aug;16(2):157-68.
67. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of surgery*. 1940 Oct 1;41(4):813-56.
68. Penfield W, McNAUGHTON FR. Dural headache and innervation of the dura mater. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1940 Jul 1;44(1):43-75.
69. Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *Journal of Comparative Neurology*. 1984 Feb 10;223(1):46-56.
70. Marfurt CF. The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*. 1981 Dec 20;203(4):785-98.
71. Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*. 1989 Jan 1;1(3):230-52.
72. Uddman R, Goadsby PJ, Jansen I, Edvinsson L. PACAP, a VIP-like peptide: immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1993 Mar;13(2):291-7.
73. Edvinsson L, Brodin E, Jansen I, Uddman R. Neurokinin A in cerebral vessels: characterization, localization and effects in vitro. *Regulatory peptides*. 1988 Mar 1;20(3):181-97.
74. Fioretti B, Catacuzzeno L, Sforna L, Gerke-Duncan MB, van den Maagdenberg AM, Franciolini F, Connor M, Pietrobon D. Trigeminal ganglion neuron subtype-specific alterations of CaV2.1 calcium current and excitability in a *Cacna1a* mouse model of migraine. *The Journal of physiology*. 2011 Dec;589(23):5879-95.
75. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *Journal of neurophysiology*. 2006 Mar;95(3):1298-306.
76. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation—where do we stand?. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010 May;50(5):909-16.
77. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *The Journal of Pain*. 2000 Sep 1;1(3):35-44.
78. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019 May;59(5):659-81.
79. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(6):737-47.
80. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011 Oct;12(10):570-84.
81. Nosedá R, Constandil L, Bourgeais L, Chalus M, Villanueva L. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. *Journal of Neuroscience*. 2010 Oct 27;30(43):14420-9.
82. Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010 Sep 1;133(9):2540-8.
83. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang ET, Fioravanti B, De Felice M, Chichorro JG, Ossipov MH, King T, Lai J, Kori SH. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009 Feb;65(2):184-93.
84. Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain*. 1991 Apr 1;114(2):1001-11.

- 85.Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology*. 2010 Jul;68(1):81-91.
- 86.Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2011-6.
- 87.Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *NEUROLOGY-MINNEAPOLIS*-. 1993 Jun 1;43:16-.
- 88.D'Hanis W, Linke R, Yilmazer-Hanke DM. Topography of thalamic and parabrachial calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive neurons projecting to subnuclei of the amygdala and extended amygdala. *Journal of Comparative Neurology*. 2007 Nov 20;505(3):268-91.
- 89.Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the 'migraine generator' region of the human brainstem. *Cephalalgia*. 2001 Mar;21(2):96-101.
- 90.Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994 Jun 1;117(3):427-34.
- 91.Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain*. 2009 Sep 1;10(9):895-926.
- 92.Burstein R, Jakubowski M. Implications of multimodal therapy: when to treat?. *Neurology*. 2005 May 24;64(10 suppl 2):S16-20.
- 93.Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011 Jul;51:84-92.
- 94.Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *New England journal of medicine*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
- 95.Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2011-6.
- 96.Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. Current opinion in supportive and palliative care. 2014 Jun;8(2):143.
- 97.Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *Journal of clinical neurology*. 2012 Jun;8(2):89-99.
- 98.Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, vd. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia.
- 99.Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006 Nov;46:S182-91.
- 100.Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960 Feb;23(1):23.
- 101.Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000 Aug 1;123(8):1703-9.
- 102.Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):848-52.
- 103.Landy S, Rice K, Lobo B. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment. *CNS drugs*. 2004 May;18:337-42.
- 104.Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, Lipton RB. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008 Apr 22;70(17):1525-33.
- 105.Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of neurology*. 2000 May;47(5):614-24.
- 106.Maleki N, Szabo E, Becerra L, Moulton E, Scrivani SJ, Burstein R, Borsook D. Ictal and interictal brain activation in episodic migraine: neural basis for extent of allodynia. *PloS one*. 2021 Jan 4;16(1):e0244320.
- 107.Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain?. *Nature neuroscience*. 2002 Nov;5(Suppl 11):1062-7.

- 108.Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *Journal of neurophysiology*. 1998 Feb 1;79(2):964-82.
- 109.Apkarian AV, Shi T. Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *Journal of Neuroscience*. 1994 Nov 1;14(11):6779-95.
- 110.Cliffer KD, Burstein R, Giesler GJ. Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *Journal of neuroscience*. 1991 Mar 1;11(3):852-68.
- 111.Demarquay G, Mauguière F. Central nervous system underpinnings of sensory hypersensitivity in migraine: insights from neuroimaging and electrophysiological studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016 Oct;56(9):1418-38.
- 112.Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1999 Jul;39(7):469-76.
- 113.Kawasaki A, Purvin VA. Photophobia as the presenting visual symptom of chiasmal compression. *Journal of neuro-ophthalmology*. 2002 Mar 1;22(1):3-8.
- 114.Welty TE, Horner TG. Pathophysiology and treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clinical pharmacy*. 1990 Jan 1;9(1):35-9.
- 115.Nosedá R, Copenhagen D, Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia*. 2019 Nov;39(13):1623-34.
- 116.Choi JY, Oh K, Kim BJ, Chung CS, Koh SB, Park KW. Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2009 Sep;29(9):953-9.
- 117.Wu Y, Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Translational Neurodegeneration*. 2017 Dec;6:1-6.
- 118.Wilkins AJ, Nimmo-Smith I, Slater AI, Bedocs L. Fluorescent lighting, headaches and eyestrain. *Lighting Research & Technology*.
- 119.Marcus DA, Soso MJ. Migraine and stripe-induced visual discomfort. *Archives of neurology*. 1989 Oct 1;46(10):1129-32.
- 120.Peng KP, May A. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*. 2019 Jul 1;160(7):1494-501.
- 121.Pearl TA, Dumkrieger G, Chong CD, Dodick DW, Schwedt TJ. Sensory hypersensitivity symptoms in migraine with vs without aura: results from the American registry for migraine research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 Mar;60(3):506-14.
- 122.Cucchiara B, Datta R, Aguirre GK, Idoko KE, Detre J. Measurement of visual sensitivity in migraine: validation of two scales and correlation with visual cortex activation
- 123.Vingen JV, Pareja JA, Støren O, White LR, Stovner LJ. Phonophobia in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Jun;18(5):243-9.
- 124.Schulte LH, Allers A, May A. Visual stimulation leads to activation of the nociceptive trigeminal nucleus in chronic migraine. *Neurology*. 2018 May 29;90(22):e1973-8.
- 125.Cucchiara B, Datta R, Aguirre GK, Idoko KE, Detre J. Measurement of visual sensitivity in migraine: validation of two scales and correlation with visual cortex activation. *Cephalalgia*. 2015 Jun;35(7):585-92.
- 126.Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Gooley JJ, Saper CB, Digre K, Burstein R. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nature neuroscience*. 2010 Feb;13(2):239-45.
- 127.Okamoto K, Tashiro A, Chang Z, Bereiter DA. Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway. *PAIN®*. 2010 May 1;149(2):235-42.
- 128.Kellaway P. An olderly approach to visual analysis: Parameters of the Normal EEG in adults and children. *Current practice of clinical electroencephalography*. 1979:73-143.
- 129.Nuwer MR. Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1988 Jan 1;5(1):1-44.
- 130.Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society*[RETIRED]. *Neurology*. 1997 Jul 1;49(1):277-92.
- 131.Coppola G, Chen WT, editors. *Neurophysiology of the Migraine Brain*. Springer; 2021.

132. De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, Sandrini G, Valeriani M, Marinazzo D, Stramaglia S, Schoenen J. Altered processing of cortical stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Mar;10(3):144-55.
133. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Current pain and headache reports*. 2012 Feb;16:93-100.
134. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine?. *Cephalalgia*. 2007 Dec;27(12):1427-39.
135. Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R. Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*. 1991 Jan 1;43:121-34.
136. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998 Apr 1;50(4):1111-4.
137. Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clinical Neuroscience (New York, NY)*. 1998 Jan 1;5(1):10-7.
138. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*. 1995 Apr;2(2):115-22.
139. Kropp P, Gerber WD. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation?. *Cephalalgia*. 1993 Feb;13(1):37-41.
140. Mehnert J, Bader D, Nolte G, May A. Visual input drives increased occipital responsiveness and harmonized oscillations in multiple cortical areas in migraineurs. *NeuroImage: Clinical*. 2019 Jan 1;23:101815.
141. Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, Schoenen J, Pierelli F. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC neurology*. 2010 Dec;10:1-9.
142. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Is lack of habituation of evoked potential a biological marker of migraine?. *The Clinical journal of pain*. 2014 Aug 1;30(8):724-9.
143. Llinas R, Ribary U, Joliot M, Wang XJ. in *Temporal Thalamocortical Binding*. Temporal coding in the brain. 1994 Aug 23:251.
144. Llinás RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*. 1988 Dec 23;242(4886):1654-64.
145. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019 Nov;39(13):1683-99.
146. Sand T. Electroencephalography in migraine: a review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. *Cephalalgia*. 2003 May;23:5-11.
147. Bjørk M, Stovner LJ, Hagen K, Sand T. What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta neurologica scandinavica*. 2011 Aug;124:56-63.
148. De Tommaso M, Stramaglia S, Marinazzo D, Trotta G, Pellicoro M. Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 2013 Aug;33(11):938-47.
149. Başar E, artin Schürmann M, amer Demiralp T, anan Başar-Eroglu C, hmet Ademoglu A. Event-related oscillations are 'real brain responses'—wavelet analysis and new strategies. *International Journal of Psychophysiology*. 2001 Jan 1;39(2-3):91-127.
150. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S, Gruber W, Freunberger R. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007 Jan 1;31(7):1003-16.
151. Demiralp T, Ademoglu A. Decomposition of event-related brain potentials into multiple functional components using wavelet transform. *Clinical Electroencephalography*. 2001 Jul;32(3):122-38.
152. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire?. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1419-22.

- 153.Yalin OÖ, Uludüz D, Sungur MA, Hande SA, Aynur ÖZ. Identification of allodynic migraine patients with the turkish version of the allodynia symptom checklist: Reliability and consistency study. *Archives of Neuropsychiatry*. 2017 Sep;54(3):260.
- 154.Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, Idiman F, Sarica Y, Selçuki D, Şirin H, Oğuzhanoglu A. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004 Sep;44(8):786-93.
- 155.Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update). *Documenta Ophthalmologica*. 2016 Aug;133:1-9.
- 156.Gur M, Zeevi YY, Bielik M, Neumann E. Changes in the oscillatory potentials of the electroretinogram in glaucoma. *Current eye research*. 1987 Jan 1;6(3):457-66.
- 157.Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *Journal of the neurological sciences*. 1997 Feb 12;145(2):177-81.
- 158.Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine with aura and migraine aura without headache. *Cephalalgia*. 1998 Aug;18(6):319-23.
- 159.Oelkers R, Grosser K, Lang E, Geisslinger G, Kobal G, Brune K, Lötsch J. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*. 1999 Jun 1;122(6):1147-55.
- 160.Afra J, Cecchini AP, Sandor PS, Schoenen J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clinical Neurophysiology*. 2000 Jun 1;111(6):1124-9.
- 161.Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*. 2000 Nov;20(9):804-20.
- 162.Mariani E, Moschini V, Pastorino G, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern-reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1988 May;28(4):269-71.
- 163.Brinciotti M, Guidetti V, Matricardi M, Cortesi F. Responsiveness of the visual system in childhood migraine studied by means of VEPs. *Cephalalgia*. 1986 Sep;6(3):183-5.
- 164.Diener HC, Scholz E, Dichgans J, Gerber WD, Jäck A, Bille A, Niederberger U. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1989 Feb;25(2):125-30.
- 165.Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard SA. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*. 2005 Feb 1;24(3):874-86.
- 166.Vanni S, Warnking J, Dojat M, Delon-Martin C, Bullier J, Segebarth C. Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: an fMRI constrained VEP source analysis. *Neuroimage*. 2004 Mar 1;21(3):801-17.
- 167.Ellemberg D, Hammarrenger B, Lepore F, Roy MS, Guillemot JP. Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spatial vision*. 2001 Jan 1;15(1):99-111.
- 168.Souza GS, Gomes BD, Lacerda EM, Saito CA, Da Silva Filho M, Silveira LC. Amplitude of the transient visual evoked potential (tVEP) as a function of achromatic and chromatic contrast: contribution of different visual pathways. *Visual neuroscience*. 2008 May;25(3):317-25.
- 169.Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*. 1988 May 6;240(4853):740-9.
- 170.Bassi CJ, Lehmkuhle S. Clinical implications of parallel visual pathways. *J Am Optom Assoc*. 1990 Feb 1;61(2):98-110.
- 171.Sand T, White LR, Hagen K, Stovner LJ. Visual evoked potential and spatial frequency in migraine: a longitudinal study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009 Aug;120:33-7.
- 172.Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY. Peri-ictal normalization of visual cortex excitability in migraine: an MEG study. *Cephalalgia*. 2009 Nov;29(11):1202-11.
- 173.Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008 Sep 9;71(11):848-55.

- 174.Louter MA, Bosker JE, Van Oosterhout WP, Van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, Terwindt GM. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013 Nov 1;136(11):3489-96.
- 175.Mínguez-Olaondo A, Quintas S, Morollón Sánchez-Mateos N, López-Bravo A, Vila-Pueyo M, Grozeva V, Belvís R, Santos-Lasaosa S, Irimia P. Cutaneous allodynia in migraine: a narrative review. *Frontiers in Neurology*. 2022 Jan 21;12:831035.
- 176.Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *Journal of neurophysiology*. 1998 Feb 1;79(2):964-82.
- 177.Lee MC, Zambreau L, Menon DK, Tracey I. Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *Journal of Neuroscience*. 2008 Nov 5;28(45):11642-9.
- 178.Mainiero C, Zhang WT, Kumar A, Rosen BR, Sorensen AG. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *Neuroimage*. 2007 Apr 15;35(3):1201-10.
- 179.Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The journal of headache and pain*. 2019 Dec;20(1):1-7.
- 180.Busch V, Frese A, Bartsch T. The trigemino-cervical complex: integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes. *Der Schmerz*. 2004 Sep;18:404-10.
- 181.Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology*. 2008 Dec;23(6):371-80.
- 182.Haws CM, Williamson AM, Fields HL. Putative nociceptive modulatory neurons in the dorsolateral pontomesencephalic reticular formation. *Brain research*. 1989 Apr 3;483(2):272-82.
- 183.Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *Journal of Neuroscience*. 1983 Dec 1;3(12):2545-52.
- 184.Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine?. *Neuroscience*. 2001 Oct 31;106(4):793-800.
- 185.van der Kamp W, VanDenBrink AM, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *Journal of the neurological sciences*. 1996 Jul 1;139(1):106-10.
- 186.Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredevelde JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001 Jun;41(6):565-72.
- 187.Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *PAIN®*. 2011 Feb 1;152(2):254-8.
- 188.De Noordhout AM, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1992 Apr 1;85(2):110-5.
- 189.Áfra J, Mascia A, Phy PG, De Noordhout AM, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1998 Aug;44(2):209-15.
- 190.Werhahn KJ, Wiseman K, Herzog J, Foerderreuther S, Dichgans M, Straube A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2000 Feb;20(1):45-50.
- 191.Mäkinen V, Tiitinen H, May P. Auditory event-related responses are generated independently of ongoing brain activity. *NeuroImage*. 2005 Feb 15;24(4):961-8.
- 192.Ergenoglu T, Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Ergen M, Beydagi H, Uresin Y. Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *Cognitive brain research*. 2004 Aug 1;20(3):376-83.
- 193.Curiel-Montero F, Alburquerque-Sendín F, Fernández-de-Las-Peñas C, Rodrigues-de-Souza DP. Has the phase of the menstrual cycle been considered in studies investigating pressure pain sensitivity in migraine and tension-type headache: A scoping review. *Brain Sciences*. 2021 Sep 21;11(9):1251.

- 194.Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF, American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology*. 2008 Feb;63(2):148-58.
- 195.Lovati C, Mariotti C, Giani L, D'Amico D, Sinelli A, De Angeli F, Capiluppi E, Bussone G, Mariani C. Central sensitization in photophobic and non-photophobic migraineurs: possible role of retino nuclear way in the central sensitization process. *Neurological Sciences*. 2013 May;34:133-5.
- 196.Nosedà R, neurology RBC opinion in, 2011 undefined. *Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia*
- 197.Güler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao HW, Barnard AR, Cahill H, Badea TC, Zhao H, Hankins MW. Melanopsin cells are the principal conduits for rod–cone input to non-image-forming vision. *Nature*. 2008 May 1;453(7191):102-5.
- 198.Rossini PM, Pirchio M, Treviso M, Gambi D, Di Paolo B, Albertazzi A. Checkerboard reversal pattern and flash VEPs in dialysed and non-dialysed subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1981 Nov 1;52(5):435-44.
- 199.Sokol S, Jones K, Nadler D. Comparison of the spatial response properties of the human retina and cortex as measured by simultaneously recorded pattern ERGs and VEPs. *Vision Research*. 1983 Jan 1;23(7):723-7.
- 200.Regan D, Heron JR. Clinical investigation of lesions of the visual pathway: a new objective technique. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1969 Oct;32(5):479.
- 201.Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE, Vaegan. Visual evoked potentials standard (2004). *Documenta ophthalmologica*. 2004 Mar;108:115-23.
- 202.Celesia GG. Evoked potential techniques in the evaluation of visual function. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. 1984 Jan 1;1(1):55-76.

8 EKLER

Ek 1 Etik Kurul Kararı

9 ÖZGEÇMİŞ