



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

VESTİBÜLER MİGRENDE KOGNİTİF VE VESTİBÜLER UYARANLA İLERİ MR GÖRÜNTÜLEME

Dr. Hazal Selvi ÖZTOPRAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yunus Kenan BIÇAKÇI

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptıkları katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Y. Kenan BIÇAKÇI'ya ayrıca eğitimim süresince katkı, ilgi ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Mahmut OĞUZ, Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR, Prof. Dr. Mehmet E. İNAL, Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK, Prof. Dr. Figen BİNOKAY, Doç. Dr. Kairgueldy AIKIMBAEV, Dr Öğ. Üyesi H. Tuğsan BALLI, Dr. Öğ. Üyesi Bilen ONAN, Uz. Dr. Sevgül KÖSE'ye;

Bu tez çalışmasında değerli katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şebnem BIÇAKÇI'ya;

Bu tez çalışmasında katkıları olan Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Ar. Gör. Dr. Can ÇUBUK'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım sevgili asistan, teknisyen, hemşire, sağlık memuru, sekreter arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen sevgili aileme;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Vestibüler Sistem Anatomi ve Fizyolojisi	2
2.2 Vestibüler migren	3
2.2.1 Vestibüler Migren Epidemiyolojisi	3
2.2.2 Vestibüler Migren Patofizyolojisi	4
2.2.3 Vestibüler Migren’de tanı	8
2.2.4 Migren ve Fonksiyonel MR	9
2.2.5 Vestibüler Migren ve Fonksiyonel MR	11
2.2.6 Vestibüler Migren ve MR Spektroskopisi:	13
2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)	14
2.3.1. MRG’de Temel Fizik Prensipler	14
2.3.2. fMRG Fiziği	18
2.3.2.1 fMRG’nin Fizik Prensipleri	18
2.3.2.2. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Kontrastının Anlamı: ..	20
2.3.2.3. BOLD Sinyalinin İşlenmesi	24
2.3.2.4 fMRG’de Veri Analizi:	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1 Hasta popülasyonu	29
3.2 Çekim protokolü ve görüntü analizleri	29
4.BULGULAR	34
4.1 Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri	34
4.2 MR Spektroskopisi Bulguları	39

4.3 fMRG bulguları.....	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	68



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1.	Vestibüler migren tanı kriterleri. ⁴⁶	9
Tablo 2.	Rest ve task olarak uygulanan blok paradigma dizaynı.....	31
Tablo 3.	Olguların özgeçmiş, aile öyküsü, hastalık öyküsü ve serebral MR görüntülemeleri.....	34
Tablo 4.	İlk atak tarihi ve vestibüler migren başlangıç zamanı.....	37
Tablo 5.	Olguların Migren Sınıflaması.....	38
Tablo 6.	Migren grupları arasında MR Spektroskopi bulgularının karşılaştırılması.....	39
Tablo 7.	3 grup arasında NAA/ Kolin değerleri.....	42
Tablo 8.	Migren hastalarında parmak-burun testi sırasında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi ile elde edilen sayısal değerler.	43
Tablo 9.	Vestibüler migren hastalarında parmak-burun testi sırasında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi ile edilen sayısal değerler.	44
Tablo 10.	Migren hastalarında kalorik test öncesi (M1) ve sonrasında (M2) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası voksel sayısal değerleri.....	47
Tablo 11.	Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası voksel sayısal değerleri.....	50
Tablo 12.	Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında obje isimlendirme taskı ile elde edilen kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi voksel sayısal değerleri.....	51
Tablo 13.	Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında obje isimlendirme taskı ile elde edilen kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi voksel sayısal değerleri.	52
Tablo 14.	Migren ve Vestibüler Migren kalorik test öncesi ve sonrası kelime türetme sırasında oluşan aktivasyonun grup küme fark analizi.	53
Tablo 15.	Migren hastalarında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) vizuel task ile oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analizi voksel sayısal değerleri.....	54
Tablo 16.	Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında vizuel task sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analizi voksel sayısal değerleri.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Koronal MR görüntülemeye vestibüler sensöryel uyarım yollarının görüntülenmesi. (1) Fastigial nükleus; (2) vestibüler nükleus; (3) aksesuar olivar nükleus; (4) hipotalamus; (5) flokkülönodular nodül; (6) fastigo-vestibüler yol; (7) fastigo-olivar yol; (8) fastigo-talamik yol; (9) medial vestibülospinal yol; (10) bilateral vestibülospinal yol; (11) fastigo-spinal yol; (12) motor korteks bağlantıları; (13) vestibüler aparat; retiküler formasyon (RF) ⁴²2	2
Şekil 2. Vestibüler migren patogenezindeki mekanizmalar. Kalıtsal hassasiyet ve trigeminovasküler refleks yolları ⁽²²⁾5	5
Şekil 3. Vestibüler migren gelişim yolları ⁽⁴³⁾7	7
Şekil 4. ω : frekans (MHz) γ : girometrik oran (Hertz/gauss) β : dış manyetik alan gücü (1 T = 10000 gauss).....15	15
Şekil 5. Manyetik alan içerisine konan dokuda $M_0=z$ konumundaki spinler uygun RF pulsu ile M_{xy} konumuna yatırılır (a). Puls kesildikten sonra M_0 konumlarına, aynı şekilde presesyon yaparak dönerler. Bu sırada meydana gelen alternatif akım görüntü (b).....15	15
Şekil 6. T1 relaksasyonu sonucunda manyetizasyon vektörü tamamen eski haline döner ⁽⁶¹⁾17	17
Şekil 7. Nöronal sinyal üretmek için nöronlar, astrositler ve kan damarları arasındaki etkileşim. (Fig. C.R. Figley 'nin izniyle).20	20
Şekil 8. (a) Bir blok uyarana BOLD tepkisi ve (b) kısa bir uyarının hemodinamik cevabı (yani hemodinamik cevap fonksiyonu). (a) 'daki mavi çizgi, (b)' de gösterilen hemodinamik cevap fonksiyonu ile uyarıcı fonksiyonun (kırmızı çizgi) birleşimidir. ⁶³22	22
Şekil 9. Stimülasyon paradigmasının ve hemodinamik cevap fonksiyonunun konvolüsyonuna dayalı olarak tahmin edilen BOLD sinyal değişim yanıtının örnekleri. Hızlı ard arda (solda) bir kısa uyarın dizisine verilen cevap, esasen sürekli bir uyarana verilen yanıtla özdeştir. ⁶³22	22
Şekil 10. En yaygın iki deney tasarım sınıfı, blok tasarımları ve olay bağımlı paradigmalardır. Bir blok tasarımında (üstte) deneysel koşullar, aynı tipte uzatılmış zaman aralıklarına veya bloklarına ayrılır. Olayla bağımlı bir tasarımda (altta) uyarın, zamanlaması ve düzeni randomize edilebilen kısa ayırık olaylardan oluşur. ⁷¹25	25
Şekil 11. İki farklı paradigma içeren fMRI analizinde, uyarın sonrası oluşan HRF ve buna karşılık gelen BOLD cevabı matriksin X sütununa yerleştirilir. ⁷¹28	28
Şekil 12. Auralı, aurasız ve vestibüler migren grupları arasında sol talamus posterior kolin değerinin karşılaştırılması41	41
Şekil 13. Migren hastalarında vestibüler uyarın öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyonların vokselle küme analiz sayısal değerleri.44	44
Şekil 14. Migren hastalarında vestibüler uyarın öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası midsagittal ve aksiyel T1A görüntüsü.45	45
Şekil 15. Vestibüler Migren hastalarında vestibüler uyarın öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyona bağlı BOLD cevabının grup küme analizi sonrası sagittal ve aksiyel T1A görüntüsü.46	46
Şekil 16. Migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyona bağlı BOLD cevabının grup küme analizi ile oluşturulan sagittal T1A görüntüsü.48	48
Şekil 17. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme fark analizi.....49	49
Şekil 18. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası T1A görüntüsü.50	50
Şekil 19. VM hastalarında kalorik test öncesi ile sonrası arasında konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup fark analizi oluşan aktivasyon kaybının T1A görüntüleri.51	51

Şekil 20.	Migren hastalarında obje isimlendirme taskı ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analiz sonrası T1A görüntüleri.	52
Şekil 21.	Vestibüler Migren hastalarında obje isimlendirme taskı ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası aksiyel T1A görüntüleri.	53
Şekil 22.	VM hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) kelime türetme taskı sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevap grup küme analizi değerleri.	54
Şekil 23.	Görsel task uygulanan migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyonun grup küme analizi sonrası T1A görüntüleri.	55
Şekil 24.	Vestibüler Migren hasta grubunda kalorik test öncesi vizüel task ile oluşan aktivasyonun voksel bazlı grup küme analizi sonrası sol hemisferik (a) ve oksipital (b) aktivasyon gözlenmektedir.	56
Şekil 25.	Vestibüler Migren hastalarında vizüel görsel uyaran ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyonun grup küme analizi ile değerlendirme sonrası anlamlı BOLD cevabı gözlenen oksipital lob ve sol hemisfer.	56
Şekil 26.	Vestibüler Migren hastalarında kalorik test sonrası vizüel task sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabında grup fark analizi sonrası sol serebral hemisferde frontal ve temporal aktivasyon kaybının sagittal (a) ve koronal (b) T1A görüntüleri.	57

KISALTMA LİSTESİ

AICA	:Anterior inferior serebellar arter
BOLD	:Blood oxygen level dependent
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
BPPV	:Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
cGRP	:Kalsitonin gen ilişkili peptid
Cho	:Kolin
Cr	:Kreatin
EPI	:Echo Planar İmaging
FDG	:Fluoro-deoxy-glucose
FDR	:False Discovery Rate
FEF	:Frontal eye field
fMRG	:Fonksiyonel manyetik rezonans
FOV	:Field of view
FWER	:Familywise Error Rate
GM	:Gri madde
GRE	:Gradyent eko görüntüleme
HRF	:Hemodinamik cevap fonksiyonu
ICD	:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFG	:İnferiyor frontal girus
IPL	:İnferiyor paryetal lob
LPR	:Late Positive Response
LTI	:Lineer Time İntensity
MNI	:Montreal Neurological İnstitute
MR	:Manyetik Rezonans
MRS	:MR Spektroskopi
NAA	:N-Asetil aspartat
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans
PET	:Pozitron Emisyon Tomografi
PPM	:Parts per million

PRESS	:Point resolved surface coil spectroscopy
SEF	:Sekonder eye field
SNR	:Sinyal-noise-ratio
SP	:Substans-P
SPM	:Statistical Parametric Mapping
STG	:Süperiyor temporal girus
TE	:Time to echo
TG	:Trigeminal gangliyon
TR	:Time of repeatation
TVS	:Trigeminovasküler sistem
VEMP	:Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel
VM	:Vestibüler Migren
VPL	:Ventralposterolateral
VPM	:Ventralposteromediyal

ÖZET

Vestibüler Migrende Kognitif ve Vestibüler Uyaranla İleri MR Görüntüleme

Amaç: Çalışmamızda vestibüler ve epizodik migren hastalarında; vestibüler yolakların uyarılması sonrası 5 farklı taskla oluşan kortikal aktivasyon değişimlerinin görüntülenmesi ve vestibüler ağ ve ağrı algılanmasında anahtar rolü olan talamusta görülebilecek metabolik değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda vestibüler migren tanısı konulan 15 hasta ve epizodik migren tanısı alan 15 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Kalorik test öncesinde ve hemen sonrasında hastalar çekime alınmıştır. Çekim sırasında hastaların konjuge göz hareketleri, kognitif task, görsel uyaran ile uyarılma sırasında 3 Tesla MR cihazı 32 kanallı baş koili ile BOLD fMRG verileri alınmıştır. Aynı zamanda kalorik test öncesi olguların MR Spektroskopi incelemesi yapılmıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS v20 ve SPM programları kullanılmıştır.

Bulgular: Fonksiyonel MR görüntüleme; kalorik test sonrasında, parmak-burun testi sırasında, vestibüler migrenli hastalarda serebellum ve insulada aktivasyon artışı saptanmıştır. Vestibüler migren hastalarında, obje isimlendirme sırasında dilbilim ile ilişkili korteksler aktivasyon göstermiş olup kalorik test sonrası bu hastalarda talamik aktivasyon artışı belirlenmiştir. Migren hastalarında kalorik test sonrası vizüel uyaran sırasında oksipital lobda aktivasyon kaybı gözlenmiştir. Vestibüler migrenli olgularda ve auralı ve aurasız migrenli olgulara göre sol talamus posterior kolin kaybının olduğu saptanmıştır. Sol talamus posterior NAA/Kolin oranının, migren öyküsü olmayan vestibüler migrenli hastalarda artış gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç: Vestibüler ve epizodik migren hastalarında, vestibüler yolak aktivasyonu sonrası kognitif ve farklı tasklar uygulanması sırasında beyin bölgelerinde oluşan aktivasyon değişimleri hastalık patofizyolojisi ve atak sırasında oluşabilecek fonksiyon değişimleri hakkında bilgi sağlar.

Anahtar sözcükler: Fonksiyonel MRG, migren, vestibüler migren

ABSTRACT

Advanced MR Imaging with Cognitive and Vestibular Stimulation in Vestibular Migraine

Objective: The aim of the study was to evaluate the changes in cortical activation during 5 different tasks after stimulation of vestibular pathways at patients with vestibular and episodic migraine and to identify metabolic changes possibly be seen in thalamus, that is a key role in vestibular and pain pathways.

Method: Fifteen patients with vestibular migraine and 15 patients with episodic migraine that had diagnosed at Çukurova University Neurology Department were included into this prospective study. Functional MRI was applied before and after the caloric test. BOLD fMRI data were registered during conjunctive eye movements, cognitive task, visual stimuli with 3 Tesla MR 32-channel head coil. At the same time, pre-caloric test cases were examined by MR spectroscopy. SPSS v20 and SPM software was used for the statistical analysis.

Results: Functional MR imaging demonstrated increased cerebellar and insular activation in patients with vestibular migraine following caloric testing during finger-nose testing. During object naming task to activate linguistic-associated cortical areas increased thalamic activation was determined in vestibular migraine patients after caloric testing. In migraine patients, loss of activation in the occipital lobe was observed during visual stimulation after caloric testing. In cases vestibular migraine with no migraine history, loss of cholin in the left thalamus posterior was detected. The left thalamus posterior NAA/Cholin ratio was found to increase in patients with vestibular migraine with no migraine history.

Conclusion: Activation changes in brain regions during vestibular pathway activation and during performing cognitive, different tasks in vestibular and episodic migraine patients provide information about the pathophysiology of disease and functional changes that may occur during an attack in patients.

Key words: Functional MRI, migraine, vestibular migrain

1. GİRİŞ ve AMAÇ

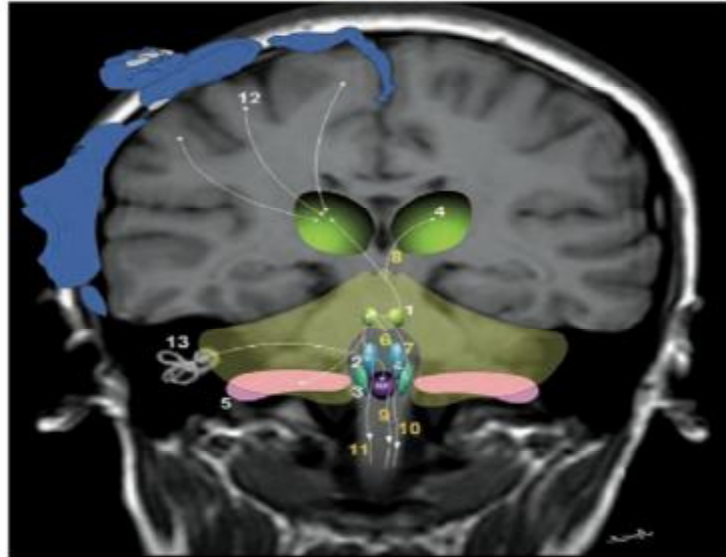
Migren ve vertigo birlikteliğinin tarihi 150 yıl öncesine uzanmaktadır. İngiliz doktor Edward Living migren tanılı 60 hastasının 10'unda spontan vertigo atakları görmesiyle konu üzerine çalışmaya başlamıştır. Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), Meniere hastalığı, taşıt tutması ve serebellar bozuklukların migren ile bağlantısı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir ve aynı çalışmalarda vestibuler ve non-vestibüler baş dönmesinin nüfusun % 20-30'unu etkilediği saptanmıştır.¹ Ancak migren ve vertigo genel popülasyonda yaygın olarak bulunduğundan aynı hastada ortaya çıkmış iki ayrı semptom olarak da değerlendirilebilir. Vertigo, migren hastalarında baş ağrısı olmayan veya gerilim tipi baş ağrısı olan kontrol grubuna göre üç kat daha sık görülmektedir.⁵ Aynı zamanda sınıflanmamış idiopatik vertigo tanısı olan hasta grubunda migren prevalansı yüksektir. Farklı araştırmacılar migren hastalığındaki vertigo ile seyreden tabloya farklı isimler vermektedir. Bizim çalışmamızda ICD-beta 3 kriterleri doğrultusunda vestibüler migren hastalığı olarak tanımlanmıştır.

İnstrumental testler VM ve diğer vestibüler bozukluklar arasında ayırıcı tanıda yardımcı olmaz. Ayrıca VM patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle fMRG çalışmalarında bu hasta grubunda vestibüler işlem anormalliklerini araştırmak amacıyla, vertigo sırasında veya farklı vestibüler uyaran sonrası ile vertigo içermeyen periyotta beyin aktivasyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da vestibüler uyaran sonrasında VM ve migren hastalarında farklı tasklar uygulanarak yapılan fonksiyonel MR görüntüleme sayesinde her iki hastalık patofizyolojisi ve ayırıcı tanısı hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır. Ayrıca VM hastalarında atak sırasında görülebilecek farklı beyin bölgelerindeki aktivasyon değişimleri hakkında yorum yapabilmeye katkı sağlamayı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Vestibüler yollar (şekil 1), vestibülde ve semisirküler kanallarda bulunan tip 1-2 tüylü hücrelerin projeksiyonları ile vestibüler ganglionlarda bulunan primer duyu liflerinin soması ile arasındaki sinaps ile başlar. Baş hareketine duyarlı olan proprioseptif duylardan sorumlu olan primer duyu lifleri, vestibüler sinirde taşınır ve dördüncü ventrikül tabanındaki vestibüler nükleus kompleksinde sonlanır. Bu kompleks süperiyör, lateral, mediyal ve inferiyör vestibüler çekirdeklerden oluşur. Mediyal ve lateral vestibüler çekirdeklerden kaynaklanan fiberler omuriliğin içindeki mediyal ve lateral vestibülospinal yol boyunca ilerlemekte ve ekstansör kas tonusunu regüle etmektedir; böylece yerçekimine karşı vücudun dik konumunu korur. Mediyal ve inferiyör vestibüler nükleustan kaynaklanan lifler bilateral vestibüloserebellar yol boyunca taşınır ve yürüme sırasında denge sağlamak için serebelluma bağlanır (şekil 1). Tüm çekirdeklerin oluşturduğu üst lifler uzunlamasına fasikülde yukarı doğru hareket eder ve 3., 4., 6. Kafa sinirlerine ve talamusa bağlanır bu projeksiyonlarla gözleri sabit bir noktaya sabitlemek için karanlığa ve ekstraokuler kas tonusuna uyum sağlarlar.⁴²



Şekil 1. Koronal MR görüntüde vestibüler sensöryel uyarım yollarının görüntülenmesi. (1) Fastigial nükleus; (2) vestibüler nükleus; (3) aksesuar olivar nükleus; (4) hipotalamus; (5) flokkülönodular nodül; (6) fastigo-vestibüler yol; (7) fastigo-olivar yol; (8) fastigo-talamik yol; (9) medial vestibülospinal yol; (10) bilateral vestibülospinal yol; (11) fastigo-spinal yol; (12) motor korteks bağlantıları; (13) vestibüler aparat; retiküler formasyon (RF)⁴².

2.2 Vestibüler migren

2.2.1 Vestibüler Migren Epidemiyolojisi

Migren epidemiyolojisi uluslararası başağrısı sınıflamasına dayandırılarak çeşitli ülkelerde populasyon temelli birçok çalışma yapılmıştır.² Tüm yaşam prevalansı endüstriyel ülkelerde yaklaşık % 11-16, vertigo prevalansı yaklaşık olarak % 7'dir. Bu iki durum arasında % 1,1 oranında birliktelik görülür.^{3,4,7,8} Kadınlar erkeklere oranla 2 veya 3 kat daha fazla etkilenmektedir. Migren ve vertigo arasında artan komorbidite birlikteliği seçilmiş hasta gruplarında rastgele gösterildikten sonra populasyon çalışmalarında doğrulanmıştır. Aynı şekilde baş dönmesi olan 200 hastada yapılan ve ortopedi hastalarının kontrol grubu olduğu çalışmada migren sıklığı 1,6 kat daha fazla bulunmuştur.⁶ Vestibüler migren kadın erkek oranı 1,5 ile 5 arasında değişkenlik gösteren çalışmalar mevcuttur.^{1,6} Ailesel görülme sıklığı nadir değildir ve muhtemelen erkeklerde azalmış penetrans ile otozomal dominant kalıtım ile geçer.⁹ Çocukluk çağında 6-12 yaş arası çocukların % 2,8 ini etkileyen benign paroksizmal vertigo muhtemelen vestibüler migrenin erken beyanıdır.¹⁰ Hastaların birçoğunda migren ağrıları vestibüler migren öncesi başlar ve vestibüler migren başlamadan önce ağrısız bir dönem geçirir.⁶

Spontan nistagmus, pozisyonel nistagmus, anormal postürografi atak sırasında görülen bulgular arasındadır. Kalorik teste azalmış yanıt periferik vestibüler anormalliklerde gözlenirken, artmış yanıt merkezi sinir sistemi anormalliklerini göstermektedir. Hastaların yarısında rotasyon testinde üstünlük vardır. Yapılan çalışmada vertigo öyküsü olmayan migrenlilerde denge işlevleri statik postürografi ile değerlendirilmiş ve bu hastalarda kontrol bireylere göre anlamlı bozulma olduğu saptanmıştır. Aynı hastaların ve kontrollerin ortalama 1,5 yıl sonra aynı araştırma deseni ile incelendiği izlem çalışmasında ise hastalarda denge bozukluklarının devam ettiği ve bazı parametrelerin ilerlediği gözlenmiştir. Her iki çalışmada saptanan denge bozukluğunun santral vestibüler etkilenme sorunu olduğunu ve migren hastalarının tümünde vertigo öyküsü olmasa dahi bu yolların etkilendiğini göstermektedir.^{14,15} Vertigo semptomları hastaların yarısında birkaç saniye ile bir gün arasında devam eder, dörtte birinde ise bir günden daha fazla sürebilir.¹³

2.2.2 Vestibüler Migren Patofizyolojisi

Vertigo (baş dönmesi) dönme illüzyonudur. Sağ veya sol vestibüler çekirdek arasındaki eşit olmayan nöral aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkar. İpsilateral vestibüler çekirdeği inhibe eden vestibüler son organın, vestibüler sinirin veya çekirdeğin ya da vestibülo-serebellumun ani tek taraflı hasarı sonucu vertigo gelişebilir. Eş zamanlı bilateral gelişen vestibüler hasar denge bozukluğuna neden olur; vertigoya neden olmaz.¹⁶ Vertigo sendromuna; dönme illüzyonu, nistagmus, ataksi, bulantı, kusma, terleme ve solgunluk eşlik eder. Vertigo, kortikospasyal oryantasyonun yanlış yorumlanması sonucu ortaya çıkar. Nistagmus, vestibülo-okular reflektteki dengesizlik sonucu gelişir. Ataksi, vestibülospinal yollardaki anormal ya da uygunsuz aktivasyon nedeniyle görülür. Bulantı ve kusma ise medulladaki kusma merkezindeki kimyasal aktivasyon sonucu ortaya çıkar.¹⁷ Dizziness, Anglosakson kültüründe hastalar tarafından vertigo yerine kullanılmaktadır; ancak sözcüğün türkçe karşılığı yoktur. Dizziness; başta hafiflik, bayılma öncesi durum, dengesizlik, teknede sallanır gibi durumları tanımlamak için kullanılır. Bizim hastalarımız tarafından da vertigo, dizziness ve dengesizliği tanımlayan yakınmalar için de kullanılmaktadır. Bu nedenle, hastanın yakınmasına neden olanın vertigo mu, dizziness mı yoksa dengesizlik mi olduğunu anlamak için çok iyi öykü alınmalıdır.¹⁸

Farklı araştırmacılar migren hastalığındaki vertigo ile seyreden tabloya farklı isimler vermektedir. Migrenöz vertigo, migrene bağlı vestibülopati, vestibüler migren olarak çalışmalarda adı geçmektedir. Son yıllarda vestibüler migren olarak kullanılmasının daha uygun olacağından bahsedilmektedir.¹⁹

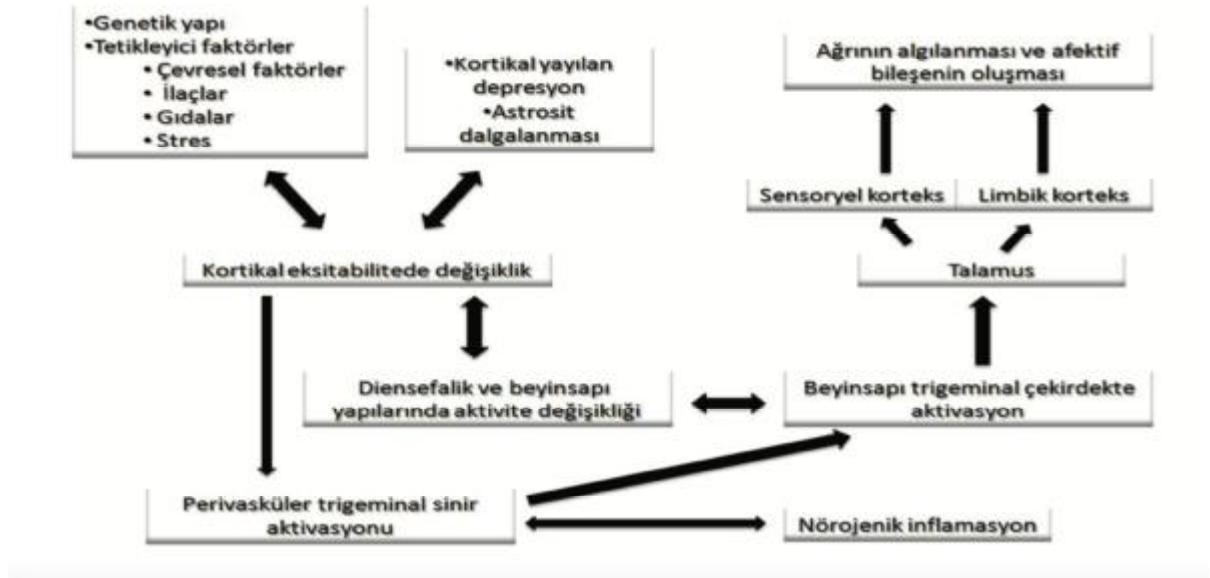
VM patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir; Bununla birlikte, son birkaç yılda, VM'de yer alan nörofizyolojik yolları anlamak için çeşitli çalışmalar katkıda bulunmaktadır. Mevcut hipotezler çoğunlukla migrene ait bilgilere dayanmaktadır.

1-Vestibüler Migren ve Trigemino-vasküler sistem

İç kulak, trigeminal gangliyonun oftalmik dalından baziller arter ve anterior inferior serebellar arter (AICA) yoluyla innervasyon alır. Trigeminal gangliyon, kohlear nükleus ve süperiyor olivar kompleksi innerve eder.^{33,34} Böylece, TG' nin kimyasal ve elektriksel uyarımının, iç kulak kan akışında belirgin bir artışa ve iç kulakta plazma protein ekstrasvazasyonu ile vasküler permeabilitede değişikliklere neden olduğu

deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir.^{35,36} Bu bulgular TVS' nin VM patofizyolojisine katılımına kapı açmaktadır.³⁸ İç kulağı ve vestibüler çekirdeği yönlendiren trigeminal duyu fiberlerinde supstans-P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptit (cGRP) gibi vazoaktif nöropeptitlerin varlığı tespit edilmiştir. Trigeminal spinal çekirdek ve vestibüler çekirdek ile soliter nükleus arası kapsamlı bağlantılar mevcuttur. Vestibüler çekirdekler ile parabrakial çekirdek, lokus serelous ve nükleus rafe gibi diğer beyin sapı yapıları arasında karşılıklı bağlantılar olduğu bilinmektedir. Ayrıca vestibüler, visseral duyu ve nosiseptif uyan girdileri sırasında parabrakial çekirdek, merkezi amigdalooid çekirdek, stria terminalis, posteriyor talamik çekirdek, hipotalamus ve insular korteksi içeren bir ağ oluşur.³⁷ Bu bağlantılar trigeminovasküler reflex ve ağrı yollarının hassasiyetini modüle etmeye katkıda bulunabilir.²⁹ Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG), dorsal beyin sapı ve dorsal rafe çekirdeğinde migren atakları sırasında, önemli derecede aktivasyonu ortaya çıkarmıştır. Buna ek olarak trigeminal nükleus kaudalis ile vestibüler çekirdekler arasındaki karşılıklı bağlantılar migrende vestibüler semptomları açıklayabilir.⁷⁷

Ayrıca küçük servikal dorsal kök ganglion hücreleri ile vestibüler çekirdek arası afferent projeksiyonlar gösterilmiştir.³²



Şekil 2. Vestibüler migren patogenezindeki mekanizmalar. Kalıtsal hassasiyet ve trigeminovasküler refleks yolları.²²

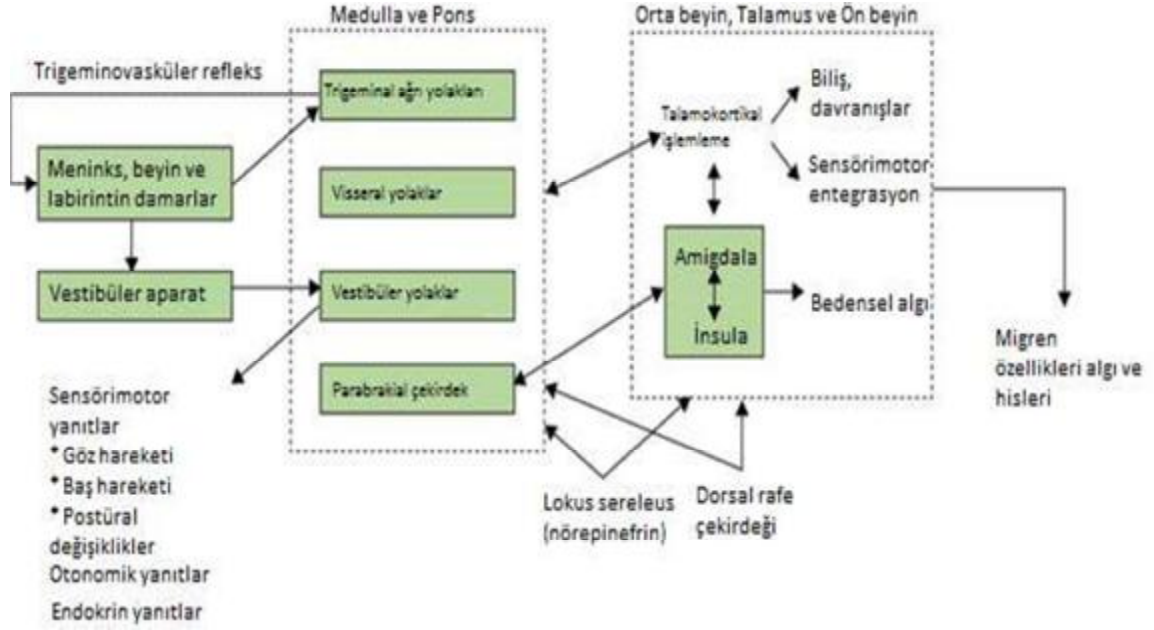
2- Kortikal yayılma depresyonu

VM' deki vestibüler semptomlar, bir tür duyu aurası olarak düşünülmemelidir.²⁰ Ancak semptomların aura ile benzer şekilde kortikal depresyon dalgası yayılımı ile açıklanabileceği öne sürülmüştür.²¹ Kortikal depresyon dalgası vestibüler korteks veya beyin sapı vestibüler çekirdeğine ulaşabilir. Ancak VM epizodlarının saniyelerden günlere kadar uzayan süresi bir aura özelliklerini karşılamamaktadır ve bazılarında gelişen tek taraflı kanal parezisini de açıklamamaktadır. Ayrıca daha önce baziller migren olarak adlandırılan beyin sapı auralı migren durumunda da, dizartri, kulak çınlaması, diplopi, ataksi ve azalmış bilinç seviyesi gibi başka beyin sapı belirtileri vardır.²²

3- Çok sensörlü vestibülotalamokortikal bağlantı integrasyonu

VM'nin yaygın prevalansı, vestibüler girdilerin ve ağrıların işlenmesinde yer alan beyin yapılarındaki eksitator-önleyici dengesinin bozulmasına neden olan bir genetik yatkınlığa sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli fonksiyonel ve yapısal sinir ağları arasındaki etkileşimler, VM'nin patojenik mekanizmalarını açıklayabilir. Trigeminal girdiler de dahil olmak üzere migren hastalarında duysal uyarılara yönelik değiştirilmiş bir merkezi işlem uygulanması sonrası bazı yazarlar migreni çoklu duyu entegrasyonunun bir bozukluğu olarak yorumlamıştır.³⁹ İntrinsek vestibüler duyu algısı ve beyin sapı-talamo-kortikal seviyedeki çapraz model etkileşimler, migren ve VM de dahil olmak üzere bazı vestibüler bozukluklar arasındaki bağlantıyı açıklayabilir.²²

Bazı çalışmalar, vestibüler migrenli hastaların kanal hareketlerini ve otolit girdilerini dinamik olarak modüle eden baş hareketlerinde artmış algısal duyarlılığa sahip olabileceğini göstermiştir.³⁰



Şekil 3. Vestibüler migren gelişim yolları.⁴³

Hayvanlardaki elektrofizyolojik ve nöroanatomik çalışmalar, insanlardaki PET ve fMRG gibi fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri ile birlikte değerlendirilmiş ve vestibüler talamus ve vestibüler korteksi vestibüler sistemin önemli bir parçası olarak tanımlamıştır.²⁵ Vestibüler işleme, özellikle ventral posterolateral (VPL) ve ventral posteromedial (VPM) olmak üzere birçok talamik çekirdek katılır. Talamus vestibüler yollarındaki önemli bir duyu aktarma istasyonudur ve vestibüler, görsel ve proprioseptif girdilerin işlenmesine katılır. Bu nedenle talamik fonksiyon duysal uyarıların multisensör entegrasyonunda önemli bir rol oynar. Ek olarak VPL trigeminotalamik girdi olarak uzayda vücut yönelimini kontrol etme görevini de üstlenmiştir.²⁷ Bu nedenle migren ataklarının VPL ve VPM çekirdeklerini geçici olarak duyarlılaştırdığı ve vestibüler bilgi de dahil olmak üzere duysal algılamayı arttırdığı düşünülmektedir.²²

İnsanlarda spesifik bir vestibüler korteks açıkça tanımlanmamış olmasına rağmen insula, paryetal operkulum, temporoparyetal kavşak, posteriyor paryetal korteks, singulat korteks, somatosensör korteks ve lateral, medial frontal korteksin vestibüler bilginin işlenmesinde rol aldığı bilinmektedir.²⁸ Bu bölgeler birkaç duyu modalitesinin birleştiği çok duyarlı alanlardır. Vestibüler korteks projeksiyonları muhtemelen insular-operkular bağlantı nedeniyle somatosensör korteks ile etkileşim halindedir.^{29,30} Bu nedenle vestibüler girdinin diğer duyu bölgelerini etkileyebileceği

öngörülmektedir. VM de talamokortikal aktivasyon PET BT (pozitron emisyon tomografi) çalışmalarında gösterilmiştir.³¹

4-Vestibüler Migren ve İskemi

Auralı migreni olan gençlerde migren ve inmenin komorbid hastalıklar olması yanında migrenin genç yaş grubunda serebrovasküler olay için bağımsız risk faktörüdür.^{2,3} VM patofizyolojisinde ilk teorilerden biri internal auditor arter ve dallarının reversibl vazospazmı olarak öngörülmüştür. Birçok çalışma vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (VEMP) yanıtlarının VM'li hastalarda azalmış veya yok olmuş olduğunu bununda vestibüler refleksin bir işlev bozukluğuna işaret ettiğini bildirmiştir. Bu bulguların otolit organlarını etkileyen kulak hipoperfüzyonu yanı sıra beyin sapından inen otolit yolaklarının iskemisi ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır.²⁹ Ancak VM patofizyolojisini açıklayacak hipotez zamanla vaskülerden nörojenik teoriye doğru değişmiştir.

2.2.3 Vestibüler Migren'de tanı

Vestibüler ve oküler anormallikler, periferik ve/veya merkezi sinir sistemini içeren bir disfonksiyonla uyumludur. Vestibüler disfonksiyon kanal sistemini kalorik ve rotator testlerle, otolit sistemini servikal veya oküler vestibüler uyarılmış potansiyellerle (c- veya o-VEMP) tespit edilebilir şekilde etkiler. Neuhauser ve Lempert'in VM tanı kriterlerini belirlemede önemli katkıları olsa da VM tanısı günümüzde halen diğer periferik ve santral vestibüler bozukluklardan dışlama tanısı ile konmaktadır. Yakın zamanda tanı kriterlerinde değişikliğin olmasının ana sebebi VM ataklarının çoğunlukla baş ağrısının olmadığı aralıklarda görülmesidir. Brantberg ve ark.'larının çalışmasında vestibüler semptomları olan hastaların % 50'sinde baş ağrısının eşlik etmediği görülmüştür.⁴⁵ 2013 yılında Lempert ve ark.'ları vestibüler migren tanı kriterlerini güncellemişlerdir (Tablo 1) ve bu kriterler ICHD3-beta'ya dahil edilmiştir.⁴⁶

Tablo 1. Vestibüler migren tanı kriterleri.⁴⁶

Kesin Vestibuler Migren
A. En azından orta şiddette epizodik vestibüler semptomlar
B. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun 2004 kriterlerine göre şimdiki veya eski migren öyküsü
C. İki veya daha fazla vertigo atağı sırasında aşağıdaki migren semptomlarından birinin olması (Migrenöz baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, vizüel ya da diğer auralar)
D. Uygun araştırmalarla diğer nedenlerin ekarte edilmesi
Yorum: Vestibüler semptomlar rotasyonel vertigo veya diğer yanıltıcı nesne hareketleridir. Bunlar spontan veya pozisyonel olabilir. Vestibüler semptomlar günlük aktivitelerini engelliyorsa "şiddetli", engellemiyorsa "ılımlı" olarak değerlendirilir.
Muhtemelen Vestibuler Migren
A. En azından orta şiddette epizodik vestibüler semptomlar
B. Aşağıdakilerden biri; a.) Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun 2004 kriterlerine göre şimdiki veya eski migren öyküsü b.) Vestibüler semptomlar esnasında migrenöz semptomları olması c.) Vertigo ataklarının % 50'den fazlasında migren presipitan faktörlerinin olması: tetikleyen yiyecekler, uyku düzensizlikleri, hormonal değişiklikler d.) Atakların % 50'den fazlasında migren medikasyonuna yanıt olması
C. Uygun araştırmalarla diğer nedenlerin ekarte edilmesi

2.2.4 Migren ve Fonksiyonel MR

Migrende iktal dönemle interiktal dönemi karşılaştıran bir fonksiyonel görüntülemelerde bilateral serebellum, frontal korteks, temporal korteks, posteriyor insula ve talamusta artmış aktivasyon gösterilmiştir. Bilateral oksipitotemporal ve posterior paryetal kortekslerde de hipometabolizma izlenmiştir. Serebellar hipermetabolizma, hiperaktif vestibüler sistemi baskılamak için uyarlanabilir bir cevap olarak yorumlanırken oksipitotemporal hipoaktivasyon görsel ve vestibüler sistemler arasındaki karşılıklı inhibisyon ile açıklanmıştır.⁴⁰

Diğer bir fonksiyonel MR çalışmasında migren hastalarına ve VM hastalarında kalorik vestibüler uyarılma sonrası bilateral insular korteks, sağ parietal korteks, talamus ve beyin sapı ve serebellumda aktivasyon gözlenmiştir. Test VM hastalarında talamusta artmış aktivasyona neden olurken ön singulat kortekste azalmış yanıt gözlenmiştir.⁴¹

PET incelemeleri doğrultusunda, çeşitli fMRG çalışmaları migreni nörovasküler beyin bozukluğu olarak sınıflandırmaya katkıda bulunmuştur. Hadjikhani ve arkadaşlarının yaptığı öncü çalışmalar, indükte ve spontan görsel aura sırasında oksipital ekstrastriyat kortekste BOLD (blood oxygen level dependent) sinyalinin muhtemelen vazodilatasyona bağlı arttığını göstermiştir.⁴⁷ Bu BOLD değişimi devamlı ve yavaş olarak görsel algının retinotopisi ile uyumlu kortekste yavaş olarak ilerleyip ve aynı retinotopik ilerlemeyi takiben azalmıştır (muhtemelen vazokonstriksiyona bağlı). Bu yayılma sinyalinin değişimi, kortikal yayılma depresyonu olayıyla çarpıcı benzerliğe sahiptir ve bu nedenle kortikal yayılma dalgasının görsel auranın elektrofizyolojik karşılığı olduğunu desteklemektedir. Ayrıca aurasız migren hastalarında tetiklenmiş migren atakları sırasında yaygın bir sinirsel aktivite varlığı gösterilmiştir.⁴⁸

fMRG çalışmaları aynı zamanda iktal ve interiktal fazlar boyunca ağrı modülasyonunda yer alan beyin sapı çekirdeklerinin disfonksiyonel aktivitesini doğrulamıştır. Stenkewitz ve arkadaşları migren atakları sırasında dorsal pons aktivasyonun arttığını doğrulamıştır.⁴⁹ Bu çalışma aynı zamanda spinal trigeminal çekirdekte selektif aktivite ortaya koymuştur.⁴⁹ Trigeminal nosiseptif stümulasyondan sonra interiktal migren hastaları daha düşük aktivasyon gösterirken ataktan kısa bir süre önce bu seviyede artmış aktivasyon gözlenmiştir. Bir sonraki baş ağrısı atak zamanı spinal trigeminal çekirdeğin sinyal yoğunlukları ile tahmin edilebileceği ve bu salınım davranışının migren patogenezinde önemli bir rol aldığı düşünülmüştür.⁷⁷

Migrendeki serebral aktiviteyi deneysel ağrı uyarımı ile araştıran çalışmalar, ağrı yönetiminde yer alan yaygın kortikal ve subkortikal beyin ağında anormallikler göstermiştir. Migren hastalarında kontakt termodu kullanılarak 51 derecede yapılan uyarım sonrası ön singulat kortekste daha fazla aktivasyon, bilateral somatosensöryel kortekste daha az aktivasyon gözlenmiştir. Bu durum hastalarda artmış antinöroseptif aktivite olduğunu ve ağrı algılanması, modülasyonunu sağlayan fonksiyonel artmış aktivite varlığını öngörmüştür.⁵⁰ Diğer fMRG çalışmaları ağrıyı düzenleyici ve inhibe

edici devrelerdeki eksikliğin, tekrarlayan ağrılı stimülasyonlardan sonra kortikal ekstabillite ile ilişkili olabilen allodini gelişimine yol açabileceğini göstermiştir.³⁵

Talamusun allodini ortaya çıkışında önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Burstein ve ark.'ları el dorsal yüz derisine fırça ile yaptıkları sıcak uyarım sonrası migren hastalarında atak sırasında atak dışı döneme göre talamusta daha büyük BOLD yanıtı oluştuğu göstermiştir.⁵⁹

Migrenlilerde ağrının duygusal boyutuna aracılık eden artmış korteks aktivasyonu da gösterilmiştir. Spontan ve indüklenen migren atağı sırasında duygusal girdilerle uyarıldıklarında hastalarda limbik yapılarda (amigdala, insula) ve emosyonel kortekste daha güçlü BOLD sinyal yoğunluğu gösterilmiştir.⁵² Bu verilere dayanarak migrende nörolimbik ağrı ağrının da bozulduğu gösterilmiştir. Ağrı işleme bölge bozuklukları özellikle kronik migreni olan hastalarda araştırılmıştır. Bu hastalarda birincil ve ikincil sensimotor alanlar da dahil olmak üzere lateral ağrı yollarında ağrıya bağlı aktivite azalmıştır.⁵³

Birkaç fMRG çalışmasında vestibüler stimülasyonun migren hastalarında posteriyor ve anteriyor insula, orbitofrontal korteks, posteriyor ve anteriyor singulat girus gibi migren ve ağrı algılanmasında rol oynayan serebral bölgeleri aktive ettiğini ve bu nedenle migrenin santral bileşenlerinin vestibüler yolları da içerdiği gösterilmiştir.⁵⁴

Weiller ve arkadaşlarının spontan migren atağı sırasında yaptığı PET çalışmalarında bilateral singulat girus, auditor korteks, görsel korteks ve beyin sapında artmış aktivasyon gözlenmiştir. Sumatriptan enjeksiyonu sonrası PET görüntülemeye yalnızca beyin sapı aktivasyonunun devam ettiği gözlenmiş ve bu sonuçlar migren patogenezinde beyin sapı çekirdeklerinin antinosiseptif kontrol bozukluğunu desteklemiştir.⁵⁶ İstirahat sırasında yapılan fMRG çalışmaları migren hastalarında fonksiyonel bağlantıların ağrı işleme ağlarında arttığını, buna karşın ağrıyı kontrol eden devrelerinde azaldığını göstermiştir.⁵⁵

2.2.5 Vestibüler Migren ve Fonksiyonel MR

Önceki fMRG çalışmaları sağlıklı bireylerde vestibüler uyarılma esnasında denge ve uzaysal navigasyona dahil olan karmaşık beyin ağını göstermiştir. Bu alanlar, posteriyor insula ve retroinsüler bölgeler, süperiyor temporal girus (STG), inferiyor

paryetal lob (IPL), postsentral ve presentral girus, inferiyor frontal girus (IFG), anterior singulat girus ve hipokampüste bulunmuştur.⁷⁷ Bu alanların aktivasyonu iki hemisferde simetrik değildir ve öznelere elle tutulması, stimülasyon tarafı ve nistagmus yönü olarak üç değişkene bağlıdır. Diğer çalışmalar vestibüler nörit sonrası morfolojik değişimleri voksel bazlı morfometri ile ölçmüşlerdir. İnsula, süperiyor-mediya-inferior temporal girus, IPL ve nükleus grasiliste gri madde artışı gözlenmiştir. Bu bulgular somatosensör ve okulomotor işlem artışı ile korele edilmiştir.⁵⁸

fMRG, vestibüler migreni olan hastalarda fonksiyonel kortikal anormallikleri araştırmak için uygulanmamıştır. Bununla birlikte, vestibüler migrenli hastalar, hem sağlıklı kontroller hem de aurasız migren hastaları ile karşılaştırıldığında, vestibüler stimülasyona aynı seviyede artmış bir mediyodorsal talamik aktivasyon gözlenmiştir ve talamik aktivasyon derecesi, VM'li hastalarda migren atakları sıklığı ile korelasyon göstermiştir.⁴¹

Talamusun vestibüler yollardaki merkezi rolü daha önce Bense ve arkadaşları tarafından mastoid galvanik uyarım sonrası yapılan fMRG çalışmaları ile kanıtlanmıştır., Talamusun nörosepsiyonda, vestibüler entegrasyonda ve işlemede önemli bir işleve sahip olması nedeniyle, bunun iki sistem arasında bütünleştirici bir geçiş istasyonu olabileceği iddia edilmiştir.⁵⁷

Shin ve ark.'ları VM atakları arasında seçilen 2 VM hastasının, 18F-fluorodeoksi glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları ile görüntüleme ve nörootolojik değerlendirme bulgularını karşılaştırmışlardır. Atak sırasında her iki hastada bilateral serebellum ve frontal korteks aktivasyonu, bilateral posteriyor paryetal ve oksipitotemporal alanların hipoaktivasyonu göstermiştir. İnteriktal görüntülerle karşılaştırıldığında, iktal dönem PET, bilateral serebellum, frontal korteks, temporal korteks, posteriyor insula ve talamusta artmış ve oksipital kortekste azalmış metabolizmayı göstermiştir.⁵⁹ Yazarlar temporo-paryetal-insular alan ve bilateral talamusta iktal dönemde artmış aktiviteyi vestibülotalamokortikal artmış aktivasyon ile ilişkilendirmiştir. Oksipital azalmış aktivite görsel ve vestibüler alan arasındaki resiprokal inhibisyon olarak yorumlanmıştır.⁵⁹

Teggi R. ve arkadaşları kesin tanı almış 2 VM vakasında interiktal dönemde uyguladıkları görsel stimülasyon sonrası sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalı analizlerde sol süperiyor frontal girus, bilateral kaudat nükleus başı, sol

superiyor temporal girus, sol parahipokampal girus ve sol lingual girusta aktivite azalması ve parasentral lob, bilateral IPL'de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış aktivite gözlenmiştir. Teggi R. ve arkadaşları artmış ve azalmış aktiviteleri vertigo sırasındaki eksik merkezi adaptif mekanizma ile ilişkilendirmişlerdir.⁵⁵

2.2.6 Vestibüler Migren ve MR Spektroskopi:

MRS'nin çalışma prensibi iki nokta arasında manyetik alan farkı yaratarak incelenecek örnek içerisindeki farklı elektrik yüklerine sahip maddelerin farklı hızlarda hareket ettirilmesi ve birbirlerinden ayrıştırılıp ölçülebilir hale getirilmesine dayanır. Protonların içinde bulunduğu kimyasal ortam Larmor frekansında çok küçük de olsa değişikliğe yol açar, buna kimyasal kayma ya da kimyasal "shift" adı verilir. Bu da MR'nin farklı kimyasal türler arasında ayırım yapabilmesini sağlar; her metabolitin karşılığında bir pik (veya kimyasal shift) ortaya çıkar. Bu pikin altında kalan alan temsil ettiği metabolitin o dokudaki miktarı ile doğru orantılıdır. Metabolitin pik yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı sistemi temel alması nedeniyle, MR spektrumundaki frekans farkı hertz yerine "ppm" (Parts per million) ile ifade edilir. Koilin topladığı veriler Fourier dönüşümü ile değişik Larmor frekanslarında spektral pikler olarak ortaya çıkarılır. Spektrumda X eksenini Larmor frekanslarındaki kimyasal kaymalar (Parts per million, ppm cinsinde), Y eksenini ise metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdüleri oluşturur.⁸²

Vestibüler migrenle ilgili Mr spektroskopi çalışması mevcut değildir. Migren ile ilgili 2008 yılında Gu et al. tarafından yapılan çalışmada ve 2013 yılında Mohamed et al. tarafından yapılan çalışmalarda talamik H-MRS bulgularında NAA/Cr oranında azalma gözlenmiştir. Sol mediodorsal talamustaki bu bulgular mitokondrial veya nöronal disfonksiyon hipotezini öne sürmektedir (72).

2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

2.3.1. MRG'de Temel Fizik Prensipler

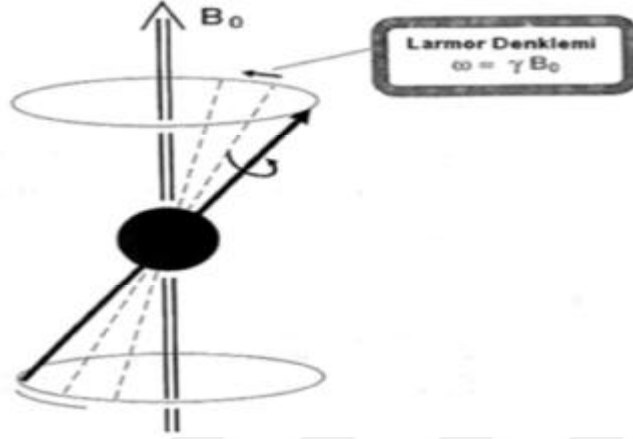
MR Tarihçesi : MR görüntüleme yumuşak doku kontrast çözümü gücü olan ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalmadığı radyolojik görüntüleme yöntemidir. 1924 yılında Pauli, bazı atomik çekirdeklerin spin ve manyetik moment özelliklerine sahip olduklarını ve bu nedenle de bir manyetik alanın etkisinde bırakıldıklarında enerji seviyelerine ayrılacakları açıkladı. 1946: Bloch ve Purcell, kuvvetli bir manyetik alandaki çekirdeklerin, manyetik alanın tesiriyle enerji seviyelerine ayrılarak elektromagnetik ışın absorbladıklarını kanıtladılar. 1952: Bloch ve Purcell (fizikçi) Nobel ödülünü 1966: Ernst ve Anderson, NMR'a Fourier Transform tekniğini uyguladılar. 1960 sonları: Waugh. ve arkadaşları katı hal çalışmaları sonucunda NMRgörüntü yöntemi geliştirdiler. 1973: Lauterbur tarafından 2D görüntü alındı. 1980: Hawkens MR'ın multiplanar görüntüleme özelliğini ortaya çıkarmış ve ilk lezyon görüntülemesini yapmıştır.⁸¹

Temel Fizik Prensipler: Klasik fizikten farklı olarak, kuantum fiziği alanında yapılan çalışmalar protonun spin özelliğine sahip olduğunu göstermişti. Spin özelliği, klasik fizikte bir cismin dönme ve devinme özelliklerine benzetilebilir (şekil 4).⁸¹ Bu özelliğinden dolayı proton jiroskop ya da topaca benzetilir. Proton pozitif yüklü bir parçacıktır ve gerçekleştirdiği dönme hareketi Faraday indüksiyon kanununa göre sanki içinden akım geçen dairesel bir tel gibi bu dairenin yüzeyine dik bir manyetik alan oluşmasına yol açar. Bu durum, protonun küçük bir mıknatıs gibi davranmasına neden olur. Aynı şekilde eğer üzerinden akım akmayan bir sargının yakınlarındaki manyetik alan değişirse, bu değişimin yönü ve ivmesine bağlı olarak sargı üzerinde bir yönde akım oluşur (şekil 4).⁸¹ Bahsettiğimiz dönme hareketinin frekansı da MR açısından önemli bir özelliktir ve bu frekans protona etki eden statik manyetik alanın büyüklüğüne bağlıdır. Spinlerin dönme frekansı ve manyetik alan şiddeti arasındaki bu ilişki sayısal olarak jirosmanyetik oran ile ifade edilir ve jirosmanyetik oran her atom için farklıdır.

Bir atomun belirli bir statik manyetik alan kuvveti etkisindeki dönme frekansı (Larmour frekansı) Larmour eşitliği kullanılarak hesaplanır. Larmor formülü olarak da bilinen bu kural protonların salınım frekanslarının manyetik alan şiddeti ile orantılı olduğu ilkesidir;

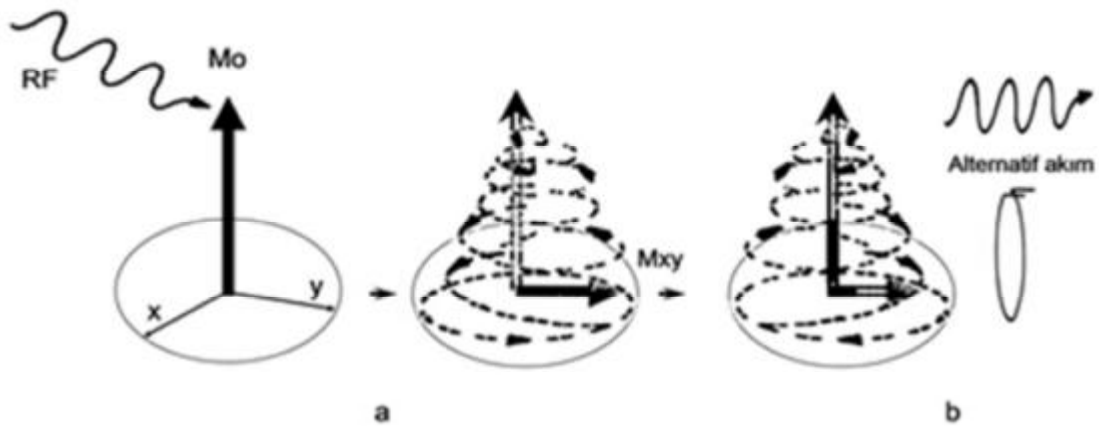
[Larmour frekansı] = [Jiromanyetik Oran] x [Manyetik alan Kuvveti]

LARMOR FORMÜLÜ: $\omega = \gamma \times \beta$



Şekil 4. ω : frekans (MHz)_{SEP}; γ : girometrik oran (Hertz/gauss)_{SEP}; β : dış manyetik alan gücü (1 T = 10000 gauss)

İndüksiyon akımı MR sinyalinin meydana gelmesinin temel prensibini oluşturur. Manyetizasyon vektörü, üç boyutlu düzlemde uzanımsal (longitudinal) ve düzlemsel (transvers) bileşenlerine ayrılarak incelenir. RF etkisiyle doğrultusu değişen bir manyetizasyon vektörünün uzanımsal ve transvers düzlemde bir manyetik akım gücü değişimine sebep olduğu görülür (şekil 5).⁸¹



Şekil 5. Manyetik alan içerisinde konan dokuda $M_0=z$ konumundaki spinler uygun RF pulsu ile M_{xy} konumuna yatırılır (a). Puls kesildikten sonra M_0 konumlarına, aynı şekilde presesyon yaparak dönerler. Bu sırada meydana gelen alternatif akım görüntü (b)

Transvers düzleme yerleştirilecek bir sargı üzerinde, bu düzlemdeki manyetik alan değişimine bağlı olarak bir akım oluşur ve bu akım elektronik devreler yardımıyla yükseltilip ölçülebilir. MR sargıları da istenen sekansın türüne ve görüntülemenin amacına göre zamanlaması, süresi, yönü, gücü, şekli ve frekansı belirlenmiş RF dalgaları yayar. Bu dalgalar spinleri uyararak manyetizasyon vektörünün transvers düzleme doğru sapmasına sebep olur. RF dalgaları ile uyarılmış spinler, RF uyarımı kesilince tekrar eski hallerine, yani uzanımsal yöne geri döner. Çünkü statik z yönündedir ve şiddetli bir statik manyetik alanın varlığı manyetizasyon vektörünü kendisiyle bir doğrultuda olmaya zorlar. Manyetizasyon vektörünün RF uyarımı sonucunda büyüklüğü artan transvers bileşenin zamanla sıfırlanması, yatay düzlemde bir manyetik alan değişimine sebep olur. Yatay düzleme yerleştirilen bir alıcı sargıda belirli bir akım oluşmasına sebep olan bu değişimin yarattığı sinyalin frekansı da spinlerin dönme frekansı olan Larmour frekansıdır.^{61,62,82} Sonuç olarak rezonans frekansının manyetik alanın şiddeti (B) ile doğru orantılı olduğu görülmektedir.

$$f \approx B$$

Farklı materyaller aynı manyetik alan şiddeti altında, farklı rezonans frekanslarına sahiptir. Homojen bir manyetik alanda hidrojen çekirdeğinin dönü vektörleri, yani protonlar manyetik alana sadece paralel ya da antiparalel bir şekilde uzanabilir. Manyetik alana paralel olarak uzanan proton sayısının daha fazla olduğu durumlarda net manyetizma manyetik alanın yönü ile aynı olacaktır. İki seviye arasındaki enerji farkı (ΔE) manyetik alan şiddeti ile doğru orantılı olarak artar. Manyetik alana paralel ya da antiparalel olarak uzanan protonların sayısı Boltzmann ifadesi olarak verilmektedir. Burada her iki durumdaki protonların oranı ΔE enerji farkı ve dolayısıyla uygulanan manyetik alana (B_0) bağlıdır.^{61,81}

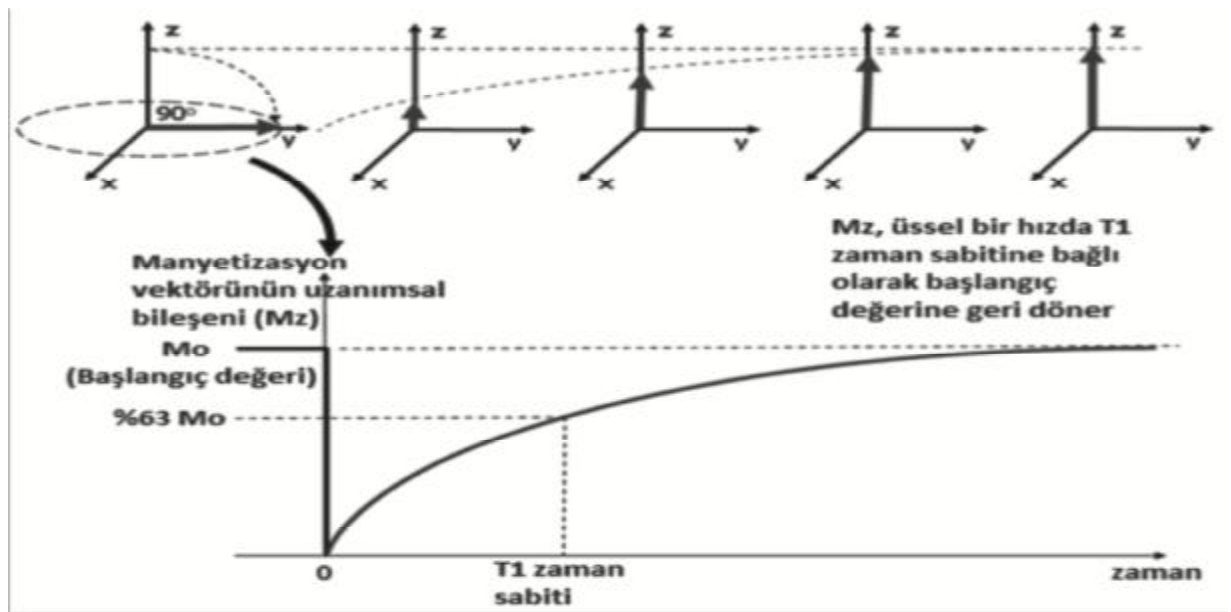
$B_0 = k \times T$ (Bu ifadede k , Boltzmann sabitini T ise Kelvin olarak termal enerji miktarını belirtmektedir.)

Sinyal seviyesi, manyetizasyon vektörünün büyüklüğü yani B_0 ile aynı yönde hizalanan spin sayısı doğru orantılıdır. Spinlerin B_1 etkisi ile uyarılması sonucu manyetizasyon vektörü transvers düzleme doğru eğilmeye başlar. Bu eğilme miktarına sapma açısı ("*flip angle*") denir ve sapma açısı B_1 şiddetine bağlıdır. Uygulanan RF sonrası sapma açısı kadar eğilen spinler, RF kesilince tekrar B_0 ile aynı düzleme gelir

yani z yönünde uzanır. RF uyarımı sonrasında gerçekleşen bu sürece relaksasyon denir. Her bir dokuya ait spinler ayrı relaksasyon özelliklerine sahiptir.^{61,81}

Relaksasyon, aktarılan enerjinin sonlandırılması ile dokudaki protonların eski enerji seviyesine dönmesi bir başka deyişle gevşemesi ve bu sırada enerji açığa çıkarmasıdır. İki tür relaksasyon vardır:

T1 Relaksasyon: Spin-kafes gevşeme süresi olarak bilinen T1 relaksasyon süresi enerji sonlandırıldığında net longitudinal magnetizma vektörünün kaybıdır (Şekil 6).



Şekil 6. T1 relaksasyonu sonucunda manyetizasyon vektörü tamamen eski haline döner.⁶¹

T2 Relaksasyon: RF puls ile protonlar paralel konumdan anti-paralele geçmekte ve protonların salınımları arasında uyum (in-phase) meydana gelmektedir. Transvers relaksasyon protonların farklı hızda salınım yapmaları nedeniyle X-Y düzleminde dönmekte olan manyetik vektörün (transvers manyetizasyon) zaman ile azalması ve ortadan kaybolması ifade edilir. Dokuların transvers manyetizasyonunun % 63'ünün kaybolduğu süre o dokuya özgü T2 relaksasyon süresidir.^{60,61}

K-alanı: Gelen sinyallerin toplandığı, saklandığı, işlendiği sanal bir ortamdır. Kodlanmış sinyaller K-alanında düşük frekanslılar merkezde, yüksek frekanslılar periferde olacak şekilde yerleştirilir. Merkezde yer alan sinyaller görüntü kontrast ve

sinyal şiddetinden, periferdeki yüksek sinyalli frekanslar ise uzaysal rezolüsyondan sorumludur.⁶²

2.3.2. fMRG Fiziği

2.3.2.1 fMRG'nin Fizik Prensipleri

MRG'nin birtakım uygulamaları, kardiyak fonksiyon, eklem fonksiyonu (yani, mekanik fonksiyon) ve benzeri gibi fonksiyonel görüntüleme olarak adlandırılır, ancak fonksiyonel MR terimi, spesifik sinirsel fonksiyon anlamına gelir. Tüm bu yöntemler, söz konusu işlevin farklı hallerinde görüntü sinyal yoğunluğundaki değişiklikler ile MR görüntülerinin elde edilmesine dayanır. fMRG için büyük bir zorluk, hangi görüntü değişikliklerinin nöral işleve bağlı olarak meydana geldiğini belirlemek ve incelenen kişinin fizyolojik hareketi veya MR sisteminin (örn. ısınma, titreşim, elektriksel güç kaynağı dalgalanmaları vb.) değişikliklerinin neden olabileceğini gürültüyü ayırt edebilmektir. fMRG'nin en büyük sınırlaması, sadece nöral fonksiyondaki farklılıkları bölgeler arasında gösterebilmesidir. En önemli teknik zorluklardan biri nöral aktivite ile MR görüntü yoğunluğu arasındaki ilişkiyi anlamaktır. İkinci bir anahtar zorluk, hangi sinyal değişikliklerinin gerçekte sinirsel işlevlerle ilgili olduğunu belirlemektir. fMRG ile en önemli gelişmeler bu zorluklara cevap vermek olmuştur.

fMRG'nin özgün gelişimi, kandaki deoksihemoglobin nedeniyle T2* ağırlıklı MR görüntülerinde damarların koyu görünmesinin keşfiyle başladı. Pauling ve Coryell hemoglobinin manyetik özelliklerinin oksijene ve deoksijene durumları arasında farklı olduğu 1936 yılında keşfetmiştir. MR sinyali, nöral fonksiyona cevap olarak değişen kan oksijenasyon seviyesine bağlı olduğu için, nöral aktiviteyle ilgili bilgileri ortaya çıkarmak amacıyla görüntüler BOLD kontrastı ile edilebilir. fMRG çalışmalarının kökeninde esas olarak BOLD kontrast bulunmakla beraber diğer kontrast mekanizmalarının varlığını da bilmek önemlidir.

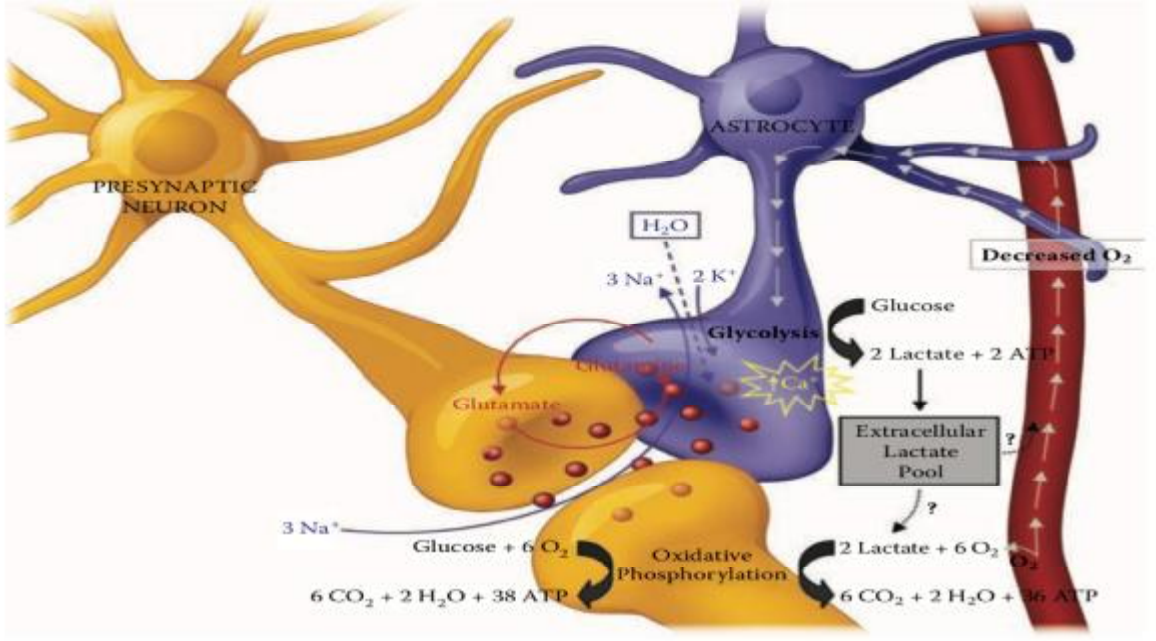
Hiçbir fMRG metodu (bugüne kadar) doğrudan nöronal aktiviteyi ortaya çıkarmamaktadır, bunun yerine, aktivitedeki değişimlere bağlı oluşan cevap görüntülenmektedir. Nöronal aktivasyon oranındaki artışın bir sonucu olarak vazodilatörler salınır ve lokal kan damarları genişler, kandaki oksijene hemoglobin oranı artırılır böylece daha fazla oksijen sağlar. T2 relaksasyon oranları,

deoksihemoglobin gibi manyetik olarak aktif parçacıkların konsantrasyonu ile ters orantılıdır.⁶³ T2 ya da T2-ağırlıklı görüntülerde artan nöronal aktivitelere deoksihemoglobin artışına bağlı olarak azaltılmış relaksasyon oranları nedeniyle sinyal daha yüksektir. Bu nedenle, BOLD sinyal değişiminin büyüklüğü, oksijen tüketimindeki artış (ΔCMRO_2) ve kan akışındaki (ΔCBF) artış arasındaki dengesizlikten kaynaklanan deoksihemoglobin konsantrasyonundaki değişime bağlıdır. Bu hemoglobindeki oksijen dokular tarafından alınmakta olup, içerdiği toplam oksijen ekstraksiyon fraksiyonu olarak bilinir (E).

$$\text{CMRO}_2 = \frac{4 S_A[\text{Hb}]\text{CBF}}{[1] \text{SEP}}$$

Bir sonraki adım nöronal aktivitedeki değişiklikler ile CMRO_2 ve CBF'deki değişiklikler arasındaki ilişkiyi anlamaktır (Şekil 7).⁶⁴ Yukarıda tarif edilen modele dahil edilmeyen fizyolojik değişikliklerin önemli bir bileşeni (tümü olmasa bile), nöronal sinapsların ve toplam serebrovasküler yüzey alanının % 99' undan fazlasını çevreleyen astrositlerin rolüdür.⁶⁴ Nispeten yakın zamanda, çoklu laboratuvarlar astrositlerin lokal serebrovasküler mikro dolaşımı kontrol ettiğini bağımsız olarak doğrulamışlardır, bu da bu hücrelerde BOLD ve diğer fMRG yanıtlarında önemli bir bağlantı yapmaktadır.

Nörotransmitterler sinaptik yarıktaki serbest bırakıldığında, bitişik astrosit tarafından alınmadan önce postsinaptik nöronun iyon kanallarını açmak için reseptörlere bağlanır, burada glutamat glutamine dönüştürülür ve nöronlar tarafından yeniden kullanılmak üzere serbest bırakılır, iyonları ve nörotransmitterleri astrosit içine sokar. Mevcut rekabet teorilerinden biri astrositin ihtiyaç duyduğu enerjinin kısmen glikoliz ile sağlanabilmesi ve bunun da hücre dışı laktatın artmasına neden olmasıdır. Bu laktat, lokal bir vazodilatör gibi davranır ve bazı teorilere göre, nöronlar için bir enerji substratı olarak da kullanılabilir.



Şekil 7. Nöronal sinyal üretmek için nöronlar, astrositler ve kan damarları arasındaki etkileşim. (Fig. C.R. Figley 'nin izniyle).

2.3.2.2. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Kontrastının Anlamı:

BOLD kontrast, MR görüntü yoğunluğunda veya zamanında iki farklı nokta arasında görüntü özelliğindeki farklılıkları ifade eder. BOLD etkisinden kaynaklanan kontrast üç temel etkenin birleşiminden kaynaklanır;

1) Nöral aktivitedeki değişiklikler; bu duruma kan oksijenasyonundaki lokal değişiklikler eşlik eder ve relaksasyon süreleri kan oksijenasyon seviyesinden etkilenir. MR sinyali relaksasyon sürelerine bağlı olarak oluşur. Oksijenlenmiş hemoglobin eşlenmemiş elektron içermez ve bu nedenle diamagnetiktir, yani etrafındaki manyetik alan üzerinde çok az etkisi vardır. Yani oksijenli hemoglobin MR sistemi içine yerleştirildiğinde, içindeki manyetik alan dışından çok daha düşüktür ve etki sudaki etkilere benzer şekilde çok zayıftır. Diğer yandan, hemoglobin tüm oksijeni bıraktığı zaman, heme birimi başına dört adet eşlenmemiş elektron içerir ve sonuç olarak paramanyetiktir. Bu, manyetik alanın hemoglobin içinde dışardan daha yüksek olduğu ve alan değişiminin dış manyetik alanın kuvvetiyle doğrusal orantılı olduğu anlamına gelir. Buna göre, kısmen oksijenlenmiş hemoglobin (hemoglobin molekülü başına dört tane heme ünitesi olduğu için) daha az eşlenmemiş elektron içerecektir ve daha az paramanyetik (yani daha düşük manyetik duyarlılık) olacaktır. Suyun ve % 98

oksijenlenmiş kanın duyarlılıklarının benzerlikleri ve sırasıyla milyonda -9,04 ppm ve -9,12 ppm olduğu tahmin edilmektedir. Buna karşılık, % 75 oksijenli olan kanın nispeten duyarlılığı daha yüksek olup -8,79 ppm'dir.

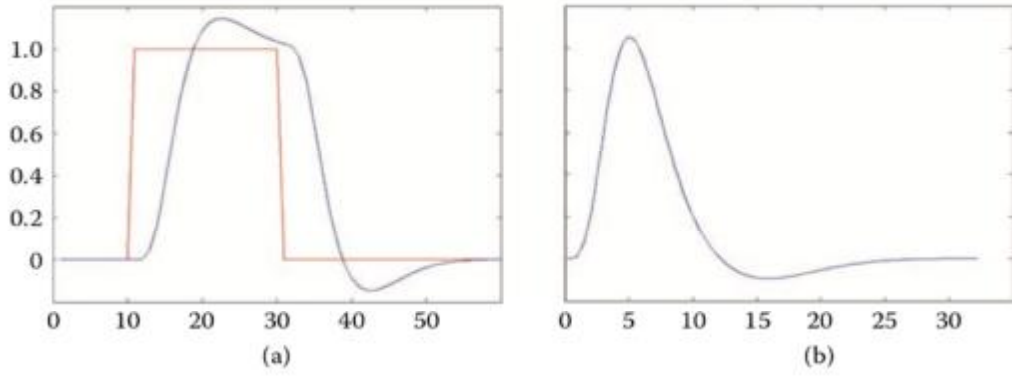
MR sinyali nöral fonksiyonun (fizyolojik olmayan) artması ile tamamen oksijensiz kanın bağlanması sonrası duyarlılığın artması ve -7,69 ppm olması beklenir.

2) Oksijen doygunluğu (S02);

3) Kırmızı kan hücreleri hacmi (hematokrit); önemli ölçüde bağlıdır.⁶⁶

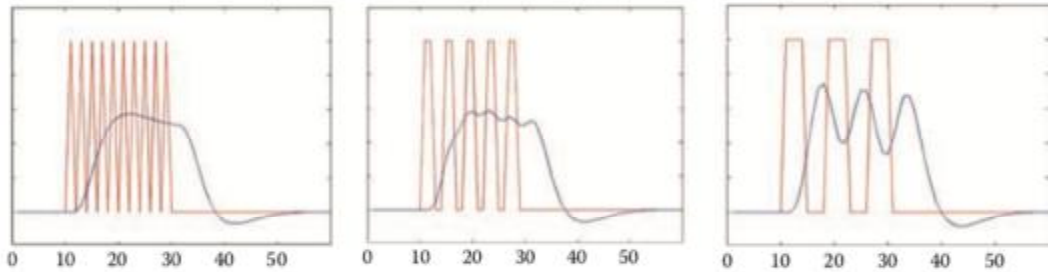
Üç boyutlu (3D) dağılım ve manyetik alan bozulmasının büyüklüğü kan damarının çapına ve yönüne de bağlıdır (kan damarı B0'a ve 90°C'ye yönlendirildiğinde maksimum alan kayması olur ancak paralel olduğunda minimumdur.)⁶⁷ Genel olarak, dokulara doğrudan oksijen sağlayan kılcal damarlar oldukça sabit bir boyuta (çap olarak 5-10 mikron) sahiptir ve rastgele yönlendirilmiştir. Kan damarının içinde ve dışında manyetik alan gradyanının neden olduğu spasyal bir manyetik alan bozulmasının etkisi, özellikle T2 ve T2 * gevşeme sürelerini değiştirmektedir.⁶⁵

BOLD cevabının erken karakterizasyonu, bir uyarının uygulanması durumunda (nöral aktivitede bir değişikliği uyarmak için), MR sinyal değişikliğinin başlangıcı geciktirdiğini ve birkaç saniyede yayıldığını göstermiştir (şekil 8).⁶³ Benzer şekilde, uyarının durmasından sonra prestimulusa ya da bazal değerine dönüşün gerçekleşmesi birkaç saniye sürer. Nöral aktivitede bir değişiklikten sonra onu güvenilir bir şekilde saptayacak, bu yanıtın zaman içinde yayılmasının iyi bir şekilde anlaşılması önemlidir. Herhangi bir stimülasyon paterni için genel olarak meydana gelebilecek sinyal değişikliklerinin zaman seyrini tahmin etmek için, son derece kısa bir uyarana (delta fonksiyonu olarak adlandırılır) verilen yanıt belirlenir. Çok kısa bir uyarının başlamasından sonra, MR sinyal değişikliklerinin gerçekleşmesi için kabaca 2 saniye geçtiği ve 4 ile 6 saniye arasında bir zirveye ulaştığı bulunmuştur. Uyarının kesilmesinden sonra, MR sinyali, başlangıç değerinin altında olan bir değerde yaklaşık 12 saniyede düşer ve minimum seviyeye ulaşır. Uyarının sona ermesinden yaklaşık 20 saniye sonra başlangıç değerine geri döner (şekil 8). Yanıtın şeklini belirleyen birincil faktörler kan akışı ve oksijen tüketimindeki değişimler olduğundan, yanıt fonksiyonu hemodinamik cevap fonksiyonu veya HRF olarak adlandırılır.



Şekil 8. (a) Bir blok uyarana BOLD tepkisi ve (b) kısa bir uyarının hemodinamik cevabı (yani hemodinamik cevap fonksiyonu). (a) 'daki mavi çizgi, (b)' de gösterilen hemodinamik cevap fonksiyonu ile uyarıcı fonksiyonun (kırmızı çizgi) birleşimidir.⁶³

HRF'nin gösterdiği tepkinin hızı, BOLD sinyal değişiminin nöronların hızına göre çok yavaş olduğunu ve gözlenen net etkinin, her vokseldeki kan oksijenasyonundaki toplam değişikliğe kümülatif tepki olduğunu göstermektedir. Biz sadece çok sayıda nöral sinyalleme olayının net etkisini gözlemleyebiliriz ve her olay, dendrit ve nöronal hücre gövdelerine birçok eksitator ve inhibitör girdilere, yeni aksiyon potansiyellerinin oluşturulmasına, astrositler tarafından geri dönüştürülen nörotransmitterlere, membran potansiyellerinin geri yüklenmesine bağlıdır. Her durumda bireysel nöronal sinyal olaylarına verilen yanıtların birleştiği ve net BOLD sinyal değişikliğinin büyüklüğünün, nöronal aktivitedeki toplam değişikliği yansıttığı açıktır. Daha doğru olarak, BOLD cevabının büyüklüğünün, enerji metabolizmasındaki toplam değişikliği yansıtması beklenir.



Şekil 9. Stimülasyon paradigmasının ve hemodinamik cevap fonksiyonunun konvolüsyonuna dayalı olarak tahmin edilen BOLD sinyal değişim yanıtının örnekleri. Hızlı ard arda (solda) bir kısa uyarın dizisine verilen cevap, esasen sürekli bir uyarana verilen yanıtla özdeştir.⁶³

BOLD fMRG için kullanılan MR görüntüleme yönteminin temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

1-BOLD etkiye duyarlı olmalıdır;

2-Yeterli mekansal ve zamansal çözünürlüğe sahip bir zaman dizisi görüntüsü sağlamalıdır;

3-Görüntüler incelenen bölgeyi kapsamalıdır;

4-Görüntülerin, BOLD sinyal değişikliklerinin algılanmasını sağlamak için yeterince yüksek bir sinyal-gürültü oranına (SNR) sahip olması gerekmektedir. Bu noktalar açık olsada, kullanılacak görüntüleme yöntemlerini kısıtlar ve görüntüleme parametrelerini tüm bu ihtiyaçları karşılayacak şekilde dengeleme ihtiyacını ortaya koyar. Tipik BOLD fMRG yöntemleri, yeterli hassasiyet, uzaysal ve zamansal çözünürlük, anatomi kapsama alanı ve SNR sağlar, ancak aşağıda açıklanacağı gibi, bu parametrelerin tümü için arzu edilen optimal değerleri nadiren karşılar.

En yüksek BOLD kontrastını sağlayacak teorik optimal çözünürlük tek bir arteriyol tarafından beslenen en küçük vasküler ünitenin yaklaşık büyüklüğüdür. Bu nedenle, daha yüksek çözünürlük (daha küçük vokseller) kullanılmasının, fMRG ile elde edilen aktivite haritalarının uzamsal kesinliğini geliştirmeyeceği önerilmiştir.

1. Spasyal (Uzaysal) çözünürlük: Yapılan fizyolojik deneyler; aktivasyon sonrası kan rCBF artışından önce oksijen tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Bu artış ile yaklaşık 2 sn kadar süren “erken negatif yanıt” oluşmaktadır. Klinikte kullanılan daha düşük güçteki cihazlarla saptanan “geç pozitif yanıt” (late positive response: LPR) ise yerleşim açısından daha düşük özgüllük gösterir.^{69,70}

2. Temporal çözünürlük: Zamansal (Temporal) Çözünürlük: Birbirinden ayrılabilir iki görev arasındaki en az süre olarak tanımlanmaktadır.

Eko planar görüntüleme (EPI); en hızlı görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Çok sayıda 180° RF pulsu kullanmak yerine tek RF pulsundan sonra K-alanının tümü doldurulur.

Tek bir imaj için gereken zaman 30-100 ms'dir. İnceleme zamanının çok kısa olması nedeni ile solunum ve kardiyak hareketlerin neden olduğu artefaktları tümü ile ortadan kaldırmaktadır. Tek eksitasyon pulsunun kullanıldığı "single shot" EPI'de rezolüsyon düşüktür. “Multishot” EPI'de ise yüksek uzaysal rezolüsyon sağlamak,

hassasiyet farklılıklarından oluşan sinyal kaybını azaltmak, manyetik alan heterojenitesini azaltmak amacı ile çok sayıda eksitasyon pulsu kullanılır. EPI yöntemi, endojen ve ekzojen kontrast maddeler verilerek gerçekleştirilen ultra hızlı çekimlerle, MRG'nin fonksiyonel incelemelerde kullanılmasına zemin hazırlamıştır.⁶¹ MR cihazlarında 1,5 Tesla'da yaklaşık 8 sn, 4 Tesla'da yaklaşık 5 sn, 7 Tesla'da 2 sn düzeyinde zamansal çözünürlüğe ulaşılabilen ve bu süre fMRG'nin fizyolojik çözünürlük sınırını oluşturmaktadır. Hemodinamik değişikliklerin olduğu zaman süreci 3-6 sn civarındadır. Bu zaman sürecinde EPI ile tek veya çok sayıda kesitler alınabilir ve tüm beyine yönelik incelemeler gerçekleştirilebilir. Uyarılar sırasında elde edilen imaj gruplarının sayılarının fazla olması, aktivasyon haritalarını oluşturan istatistiksel yöntemlerin gücünü artırmaktadır.⁶⁹

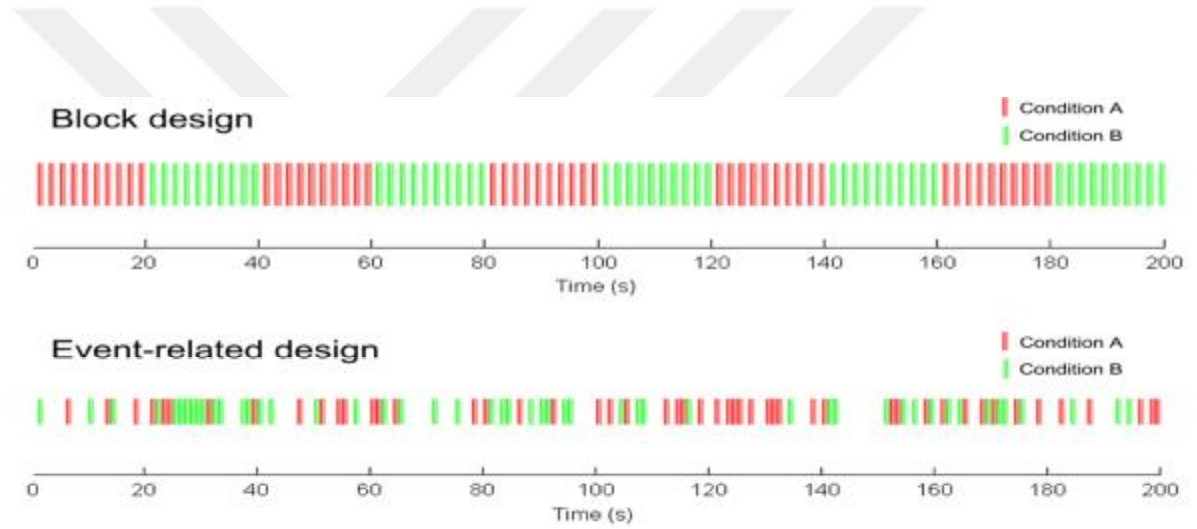
Gradient-eko görüntüleme (GRE); BOLD fMRG için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri gradiyent-eko yöntemleridir, çünkü T2* ile ağırlıklı bu yöntemler alternatif spin-eko yöntemlerinden daha yüksek BOLD duyarlılığı sağlar. Gradyent Eko görüntüleme; 180 derecelik ikinci bir RF darbesi yerine pozitif ve negative gradyanlar kullanılarak da bir eko sinyali oluşturulabilir. Bu eko sinyali, RF uyarımının ardından uygulanmaya başlayıp TE/2 süresince devam eden gradyanın TE/2 anında zıt yönde ve aynı büyüklükte uygulanmaya başlanması ve TE süresi boyunca uygulanması ile elde edilir. Dolayısıyla uygun doku kontrastı için sekans zamanlamasına karar verilirken sapma açısı da hesaba katılmalıdır. GE sekansında optimum sapma açısı Ernst tarafından formülize edilmiştir ve bu açığa Ernst açısı denir.⁶¹

2.3.2.3. BOLD Sinyalinin İşlenmesi

A. Blok paradigma: Bir blok tasarımında farklı deneysel şartlar genişletilmiş zaman aralıklarına veya bloklara ayrılır. Örneğin, bir deney bloğu (A) sırasında ilgilenilen işlemi tekrarlayabilir ve konuyu bir kontrol bloğu (B) sırasında dinlendirebilir; (Şekil 10).⁷¹ A-B karşılaştırması, koşullar arasındaki sinyal farklılıklarını karşılaştırmak için kullanılabilir. Genel olarak, her bloğun uzunluğunun arttırılması, görev sırasında daha büyük uyarılmış bir yanıtı yol açacaktır. Bir blok tasarımının kullanılmasının başlıca avantajları, aktivasyonu tespit etmek için yüksek istatistiksel güce sahip olmaları ve HRF'deki belirsizliklere dayanıklı olmalarıdır. Bu

son avantaj, önceden belirlenen yanıtın, bir uyarının neden olduğu toplam aktivasyona bağlı olmasından kaynaklanır, bu da, bireysel uyarılara verilen cevapların şeklindeki değişimlere daha az duyarlı olmasını sağlar.⁷¹

B. Olay bağımlı paradigma: Olayla ilgili tasarımlar, farklı türdeki durumların deney arasındaki stimulus aralığını değiştirerek, farklı koşulların etkilerini ayırt etmek için tasarlanmıştır. Olayla bağımlı tasarımların bir diğer avantajı, uzun aralıklarla görevle ilgili olmayan yorulma, can sıkıntısı ve sistematik örüntülerin etkilerinden kaçınılmasıdır. Bir dezavantaj, aktivasyonu tespit etme gücünün tipik olarak blok tasarımlarından daha düşük olmasıdır, ancak birim zaman başına daha fazla deneme görüntüleri elde etme yeteneği, bu güç kaybına engel olabilir.⁷¹



Şekil 10. En yaygın iki deney tasarım sınıfı, blok tasarımları ve olay bağımlı paradigmalardır. Bir blok tasarımında (üstte) deneysel koşullar, aynı tipte uzatılmış zaman aralıklarına veya bloklarına ayrılır. Olayla bağımlı bir tasarımda (altta) uyarın, zamanlaması ve düzeni randomize edilebilen kısa ayrık olaylardan oluşur.⁷¹

Artefaktlar: BOLD-fMRI artefaktlara ve hatalara eğilimlidir. Bu artefaktlar beyinin belirli bölgesinde duyarlılık artefaktı gibi teknik nedenlere bağlı olabileceği gibi, aktivasyon gösteren korteksi direne eden venlerde ki fizyolojik artmış akıma bağlı olarak gelişebilir. Aynı zamanda farklı patolojilere ve medikal tedaviye bağlı BOS sinyal değişiklikleri de hatalı değerlendirmeye yol açabilir. Çekim sırasında oluşan özellikle kafa hareketine bağlı artefaktlar da önemli bir değerlendirme sorunu oluşturmaktadır. Ayrıca kardiak pulsasyon, solunum, beyin-omurilik sıvısının (BOS) hareketi ve beyinin hareketi artefaktlara yol açabilir. Yine beyinde hava hapsi olan

bölgelerde (paranasal sinüsler gibi) artefaktlar sıktır. Bu nedenle fMRG başarısı klinisyenin ve teknisyenin fizyolojik, teknik, hasta kaynaklı artefaktları tanınması ve çözümlemesi gerekir.⁷⁰

fMRG sinyal modelleme; Uyarın ve BOLD cevabı arasındaki ilişki tipik olarak, uyarıcının girdi olarak davrandığı ve HRF'nin yanıt işlevi gördüğü lineer zamanla değişmeyen (*LTI*) bir sistem kullanılarak modellenir. Doğrusal bir zamanla değişmeyen sistem ölçekleme, süperpozisyon ve zaman değişmezliği ile karakterize edilir. Ölçeklendirme, ölçülen sinyalin genliğinin, nöronal aktivitenin genliğinin bir ölçüsünü sağladığı anlamına geldiği için önemlidir. Süperpozisyon, birlikte uygulanan iki farklı uyarana verilen yanıtın, bireysel cevapların toplamına eşit olduğunu dolaylı olarak gösterir. Zaman-değişmezliği, bir uyarının bir zaman t ile kaydırılması durumunda, cevabın da t ile değiştiğini gösterir. Bu üç özellik, çeşitli beyin bölgelerindeki yanıtlar arasında çok yakın mesafeli uyarılara ayırım yapmamıza izin verir.⁷⁸

2.3.2.4 fMRG'de Veri Analizi:

Beynin belirli bir görev tarafından aktive edilen bölgelerini lokalize etmek, beyin işlevine karşılık gelen ağları saptamak amacıyla yapılır. Tüm bu hedefler, belirli uyarınların uygulanmasının nöronal aktivitede değişikliklere nasıl yol açtığını anlamakla ilgilidir. Bunlar aynı zamanda bütünüyle istatistikidir. Verilerin boyutu ve karmaşıklığı, davranışını tanımlamak için tam bir istatistiksel model oluşturmayı zorlaştırır ve hesaplama verimliliğini model verimliliği ile dengelemek için bir dizi kısayol gereklidir.⁸³

A. Veri ön işleme (preprocessing):

1. Hareket düzeltme ve zamansal kaydırma: MR çekimlerinde harekete bağlı hatalarının en aza indirgenmesi için oluşan BOLD volumlerin hizalanması gerçekleştirilir. Ayrıca farklı zamanlarda örneklenen vokseller zamansal kesit düzeltmesi ile eşitlenir.

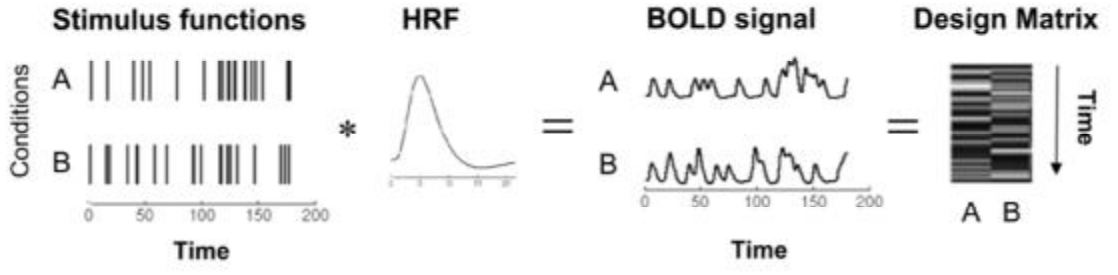
2. Spasyal normalizasyon (Standartlaştırma): Farklı deneklerden farklı özelliklerde alınan MR görüntülerinin aynı koordinat sistemine çakıştırma işlemidir. Görüntünün sayısal analizi için en önemli işlem basamağıdır. Bu işlem

incelenecek olan beyin görüntüsünün özel geometrik dönüştürme işlemleri ile standart bir taslak uzayına taşınmasıdır. SPM ('Statistical Parametric Mapping') yazılımı ile birlikte gelen taslak beyin görüntüleri MNI ("Montreal Neurological Institute") anatomik uzayına uymaktadır. Bu nedenle spatial normalizasyon işlemi sonrasında incelenecek görüntüler de MNI uzayına taşınmış olur. Normalizasyon sayesinde beyin anatomik yapısında normal olarak gözlenen anatomik varyasyonun sayısal analize etkisi ortadan kaldırılır. Aynı MNI nöroanatomik uzayına yerleşen görüntüler voksel veya ilgi alanı temelinde istatistiksel olarak karşılaştırılabilir. İşlem sonrasında normalize edilmiş görüntüler normalizasyonun başarısı bakımından görsel olarak kontrol edilmelidir.

3. Filtreleme: Görüntünün istatistiksel analiz öncesinde genellikle 8 mm FWHM değerinde izotropik 3D Gaussian filtre işleme ile düzleştirilmesi ("smoothing") yapılır. Düzleşen görüntüde yüksek frekanslı gürültü ve buna bağlı voksel sayımlarındaki istatistiksel dalgalanma azalır. Filtre değerinin belirlenmesi incelenen görüntüdeki uzaysal çözünürlük değerine (FWHM) dayanır ve genellikle bu değer en az iki katı olması gerekir.⁸³

B. İstatistiksel analiz:

Beyin metabolik görüntülerinin istatistiksel analizinde en sık SPM kullanılır. Araştırmanın tasarımına göre belirlenen istatistiksel yöntem SPM'in çalışma tasarımı araçlarında bulunan hazır modeller (tek örneklemlili t-testi, çift örneklemlili t-testi, bağımlı örneklem t-testi, çoklu regresyon, tek yönlü ANOVA) arasından seçilir veya yeni bir model oluşturulur. Tasarım matrisinde genelleştirilmiş lineer model kullanılır. İstatistiksel analiz tamamlandıktan sonra seçilen istatistiksel ve voksel uzanımı eşik değerleri ile anlamlı derecede aktivasyon gösteren alanlar SPM tarafından çeşitli biçimlerde görselleştirilir. İstatistiksel eşik değeri (p) istatistiksel anlamlılık açısından belirleyicidir. istatistiksel eşik düzeltilmesine yönelik FDR ("False Discovery Rate") ve FWER ("Familywise Error Rate") gibi istatistiksel yaklaşımlardan yararlanır. En yaygın olarak sonuçlar küme düzeyinde ifade edilir. Voksel düzeyi ise bölgesel maksimal istatistiksel sonuçların MNI koordinat sisteminde yerleşimlerinin okunmasını sağlar. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleri üzerinde bu sonuçlar aksiyal kesitler, ortogonal kesitler veya 3D-hacimsel görüntüler halinde hazırlanabilir.⁸³



Şekil 11. İki farklı paradigma içeren fMRI analizinde, uyarın sonrası oluşan HRF ve buna karşılık gelen BOLD cevabı matrisin X sütununa yerleştirilir.⁷¹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta popülasyonu

Bu çalışma Haziran 2017 – Mayıs 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında prospektif olarak yürütüldü. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde ICHD-3 temel sınıflaması ve appendix verilerine göre vestibüler migren ve epizodik migren tanısı alan, her gruptan on beş hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve tüm hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan Aydınlatılmış Onam alındı.

Tüm hastalarda diğer nörolojik, psikiyatrik, odovestibuler veya sistemik bozukluklar için değerlendirme yapıldı. Hastaların demografik özellikleri; aile öyküsü, komorbid hastalık varlığı, alışkanlıkları, eğitim durumu, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, sıklığı, aura varlığı değerlendirildi. Çalışma hastaları; inceleme tarihinden 1 ay öncesine kadar yeni atak geçirmemiş ve sürekli tedavi almayan hastalar arasından seçildi. Tüm hastalarda son 24 saat içerisinde sigara ve kafeinli içecekler almamış olması ölçütleri arandı. Hasta ve kontrol grubundakilere organik santral sinir sistemi patolojisini dışlamak için fMRG tetkiki öncesinde aksiyel T2 ağırlıklı SE beyin MR tetkiki yapıldı.

3.2 Çekim protokolü ve görüntü analizleri

Manyetik rezonans görüntüleme 3 Tesla MR cihazı (*Philips Ingenia*) 32 kanallı baş koili kullanılarak gerçekleştirildi.

MRS görüntüleme; kontrastsız konvansiyonel MR görüntüleri elde edildikten sonra üç boyutlu (3D) PRESS (Point resolved surface coil spectroscopy) tekniği kullanılarak yapıldı. T1A ve T2A aksiyel kesitler ile talamus görüntülendikten sonra TR: 1000 ms TE: 144 ms belirlenerek spektroskopi görüntüleri elde edildi. Su baskılama ve shimming ayarları cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

Voksel boyutu 1cm^3 olarak belirlendi. Ölçüm tüm hastalarda aynı kesitlerden talamus 4 eşit bölgeye ayrılarak benzer lokalizasyonlardan yapılmaya çalışıldı. Elde edilen metabolit rezonans lokalizasyonları Cho 3,22 ppm; Cr 3,02 ppm; NAA 2,02 ppm; Laktat; 1,3 ppm olarak belirlendi. Elde edilen spektradan maksimum Cho, NAA, kreatin

ve laktat oranları hesaplandı.

Foksiyonel MR görüntüleme; Olgulara görev (task) komutlarını görsel olarak yansıtmak için sarmalın üzerine yansıtıcı ayna sistemi yerleştirildi ve oluşan seslere bağlı olabilecek gürültüyü ve olası etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak için kulaklık kullanıldı. Her olguya fonksiyonel MR görüntülemesi sırasında verilen görev için 'başla-dur' komutları sarmalın üzerine yerleştirilen yansıtıcı ayna sistemi sayesinde görsel olarak verildi. İnceleme dizgesi birbirini takip eden ve her biri 31 saniye süren 8 dinlenme - görev periyodundan oluşmaktaydı. İncelemeye dinlenme periyodu ile başlanmakta olup, 4 dk 9 sn süren inceleme süresince 40 kesitte ve her biri için 80 dinamik görüntü olmak üzere toplam 3200 görüntü alındı. Hastalara 2 ayrı seansta kalorik test öncesi ve sırasında iki ayrı çekim yapıldı. Çekimler arasında en az 24 saat mevcuttu.

Kalorik test; Kalorik vestibüler stimülasyon her iki kulağın otoskop ile inspeksiyonu sonrası her iki dış kulak yolunda su geçişini engelleyecek buşon vb. faktörler temizlendi. Hasta başı 45 derece açıda ve immobil şekilde iken plastik boru ayrı ayrı her iki dış kulak yoluna yerleştirildi. Daha sonra oda sıcaklığının üstünde (33 derece) yaklaşık 400 ml su ile her iki dış kulak yolunun içerisine 45 sn sürede verildi. Kalorik test sonrasında hastalar hemen çekime alındı. Çekim sırasında hastalara parmak-burun testi, konjuge göz hareketleri, kognitif task, görsel uyaran ile uyarılma sırasında 3T Philips 32 kanallı baş koili ile BOLD fMRG verileri alındı.

Dinamik taramada parametreler; *multislice single shot fast field echo (FFE)* sekansında hızlı tarama modu *Echo-Planar* görüntüleme (EPG) ile aksiyal planda, verteks düzeyinden başlayıp subtalamik düzeyde sonlanan ve korpus kallozuma paralel kesitler ile yapıldı. TR/TE: 3000/35 ms, flip açısı: 90°, NSA: 1, FOV: 230 mm, matriks: 96 x 94, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 40, dinamik tarama süresi: 00.03 sn, dinamik tarama sayısı: 80 ve inceleme süresi: 4 dk 09 sn olarak belirlendi. Paradigma dizaynı sırasında her bir çekimde 80 hacim alındı ve duration 10 hacim olarak belirlendi. Rest ve task şeklinde önce parmak-burun hareketi, göz hareketleri, obje isimlendirme, görsel uyaran ve kelime geliştirme şeklinde tasklar uygulandı ve her bir task 248 sn sürdü. 31 saniye rest ve arkasından 31 saniye task şeklinde 248 sn ye kadar işlem her bir task için devam ettirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Rest ve task olarak uygulanan blok paradigma dizaynı.

	rest	görev	rest	görev	rest	görev	rest	task	
onset (sec)	0	31	62	93	124	155	186	217	248
Onset(scan)	0	10	20	30	40	50	60	70	80
task		10		30		50		70	
rest	0		20		40		60		80

Ayrıca fMRG görüntülerinin birleştirileceği ve anatomik detay görüntüleme amacıyla T1 3D TFE sekansı ile referans görüntüler elde edildi. Bu görüntülerde FOV 250 mm, kesit kalınlığı 1,2 mm, matrix 228x 227, TE 3,4, TR 7,4, flip açısı 8°, NSA:1, kesit sayısı 301 ve tarama süresi 04:59 olarak alındı.

Uygulanan tasklar:

Parmak-burun testi: İstemli hareketin koordinasyonu serebellar sistem tarafından sağlanır. Bunun için ön şart kas gücünün ve derin duyunun sağlam olmasıdır. Parmak burun testi koordinasyon testi olup kol omuzdan tam abduksiyonda iken hasta işaret parmağını burnuna değdirir. Bu hareketi ardarda yapması istenir. Bu test sırasında motor korteksler serebellar ve beyin sapı aktivasyonu beklenir.

Konjuge göz hareketleri : Ardışık sakkadik göz hareketleri sırasında FEF, SEF ve dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyon beklenir.⁷⁹

Obje isimlendirme: Task sırasında hastalardan magnet üzerindeki aynada arka duvardan yansıyan ‘*SensaVue fMRI object naming*’ taskı içerisinde yer alan siyah beyaz cisimleri konuşmadan adlandırmaları istenmiştir. Bu task gövdesi, genel olarak sadece nesne-isimlendirme göreviyle değil, aynı zamanda nesne tanıma ve isim geri kazanımının altında yatan bilişsel süreçlerle ilgili birçok ilginç değişkenle beklenen aktivasyon modelleri hakkında önemli bir fikir birliği sağlamaktadır. Task sonrası frontal bölgelerde belirgin bir sol hemisfer baskınlığı ile hem ventral hem de dorsal görsel işleme alanlarında aktivasyon beklenmektedir. Anlamlı aktivasyonun diğer alanları, bilateral inferior ve orta oksipital korteks, sol premotor alan, sol superior paryetal lob, sol talamus, sol orta singulat girus ve bilateral inferior frontal kortekstir.^{73,74,75}

Kelime oluşturma: Magnet üzerinde bulunan aynada duvardaki ekrandan yansıyan harflerden konuşmadan kelime türetme olarak uygulan tasktır. Kelime

oluşturma taskı sırasında meydana gelen aktivasyonlar cisim isimlendirme sırasında oluşan aktivasyonlar ile çok benzerdir. Bilateral prefrontal korteks, sol orta oksipital korteks, sol supramarjinal girus, anterior singulat korteks göreceli olarak daha fazla aktivasyon gösterir.⁷⁵ Kelime oluşturma ile nörogörüntüleme leksiko-semantik yolların değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Görsel uyaran: Magnet üzerinde mevcut aynadan duvarda mevcut ekrandan yansıyan siyah beyaz dönen girdaplar hasta tarafından izlenir. Primer ve sekonder vizüel kortekslerdeki aktivasyon değerlendirmesi yapılır.

Veri analizi:

Elde edilen veriler MR cihazına bağlı iş istasyonunda *IV BOLD* görüntü analiz programı ile açıldı. Cihazdan alınan aksiyal görüntüler DICOM olarak eksport edildi. Analiz öncesi mask değeri seçilerek görüntü kirliliği düzeltildi ve hareket etkilerinin ortadan kaldırılması için hareketli kesitler çıkarıldı. Bu eksport edilen görüntüler micron ile niftii formatına çevrildi. Niftii formatında olan görüntüler Matlab 2013a versiyonu açılarak arayüz olarak çalışan SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) programında ön işleme tabi tutuldu. Uzaysal yumuşatma (*spatial smoothing*), görev dizgesinden daha yavaş olan zamansal değişikliklerin yumuşatılması (*temporal smoothing*) ve filtreleme işlemleri uygulandı. Görüntüdeki gürültünün (bozucu etkinin) yok edilmesi veya indirgenmesi bulanıklaştırma yapıldı. sonuçta 'swrf' dosyaları oluşturuldu ve bu dosyalar postprocessing de kullanıldı.

Hareket düzeltme ile BOLD volumlerin hizalanması gerçekleştirildi. Sonuçta 'rf' ön-ekli niftii dosya elde edildi. *Registration* (çakıştırma) ile aynı doğrultuda hizalanan görüntüler kullanılarak bağdaştırma sonucu 'crf' ön-ekli niftii dosyası oluşturuldu. Standartlaştırma ile farklı deneklerden farklı özelliklerde alınan MR görüntülerinin aynı koordinat sistemine çakıştırma işlemi yapıldı. Bu hesaplamada MPRAGE görüntülerini T1 ağırlıklı görüntüyü şablon olarak kullanarak tekrar oluşturulan veri MPRAGE üzerine kaydedildi ve normalizasyon parametreleri hesaplandı. Hesaplanan normalizasyon parametreleri kullanılarak bağdaştırma sonucu 'wrf' dosyaları oluşturuldu. İşlevsel görüntüler stereotaktik şablona uyduruldu.

İstatistiksel analiz için SPSS Software 20.0 programı kullanıldı: Üç grup arasında ölçüm değerlerinin ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için

Kruskal-Wallis Varyans Analizi yapılmıştır. Fark bulunduğu durumda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni Düzeltmeli Mann-Whitney U Testi yapılmıştır. Üç grup arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için Çok Gözlü Düzenlerde Ki-Kare Analizi yapılmıştır.

İki grup arasında ölçüm değerlerini ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney U Testi yapılmıştır. İki grup arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için Ki-Kare Analizi yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1 Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri

Tablo 3. Olguların özgeçmiş, aile öyküsü, hastalık öyküsü ve serebral MR görüntülemeleri

Değişkenler		Vestibüler Migren (n=15)		Migren (n=15)	
Yaş Ort±SS (Min-Max)	Toplam	44,6±11,86 (30-73)		44±6,56 (30-59)	
	Kadın	45,69±12,41 (30-73)		44,15±6,88 (30-59)	
	Erkek	37,5±2,12 (36-39)		43±5,66 (39-47)	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	13	86,7	13	86,7
	Erkek	2	13,3	2	13,3
Eğitim Durumu	İlkokul	9	60,1	2	13,3
	Ortaokul	2	13,3	1	6,7
	Lise	2	13,3	5	33,3
	Üniversite	2	13,3	7	46,7
Sistemik Hastalık	Yok	11	73,4	11	73,4
	Hipertansiyon	2	13,3	2	13,3
	Diyabetes Mellitus	-	-	2	13,3
	Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus	2	13,3	-	-
Psikiyatrik Hastalık	Yok	8	53,3	13	86,6
	Depresyon	5	33,3	1	6,7
	Panik Atak	1	6,7	1	6,7
	Distimik	1	6,7	-	-
Sigara	Yok	13	86,7	13	86,7
	Var	2	13,3	2	13,3
Kafein	Yok	11	73,3	9	60

Tablo 3. Devamı

	Var	4	26,7	6	40
Ailede Vasküler Hastalık	Yok	9	60	3	20
	Var	6	40	12	80
Ailede Migren Öyküsü	Yok	9	60	9	60
	Var	6	40	6	40
Aura	Yok	13	86,7	5	33,3
	Var	2	13,3	10	66,7
Atak Sıklığı	Ayda <1	4	26,67	2	13,3
	Ayda 1	3	20	6	40,1
	Ayda 2	4	26,67	2	13,3
	Ayda 3	-	-	3	20
	Ayda \geq 4	4	26,67	2	13,3
Atak Süresi	<12 saat	10	66,7	1	6,7
	12-24 saat	2	13,3	6	40
	24-72 saat	3	20	7	46,6
	\geq 72	-	-	1	6,7
Serebral MR Bulguları	Normal	10	66,7	11	73,3
	Subkortikal beyaz cevher odakları	4	26,6	3	20
	Benign yer kaplayıcı lezyon	1	6,7	-	-
	Serebellar atrofi	-	-	1	6,7

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı baş ağrısı polikliniğinde takip edilen yaşları 30-73 arasında olan 15 migren (auralı ve aurasız) ve 15 vestibüler migren tanılı, toplam 30 migren hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $44,3 \pm 9,42$ olarak saptandı. Vestibüler migrenli hastaların yaş ortalaması $44,6 \pm 11,86$ (30-73), migrenli hastaların yaş ortalaması $44 \pm 6,56$ (30-59) olarak saptandı (Tablo 3).

Hem vestibüler migren hem de migren grubunda, hastaların % 86,7 (n=26) si kadın, % 13,3 (n=4) ü erkek olarak saptandı (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü okur-yazar olup, vestibüler migren hastalarının % 60,1 (n=9)'i ilkokul, % 13,3 (n=2)'ü ortaokul, % 13,3 (n=2)'ü lise, % 13,3 (n=2)'ü üniversite mezunu olarak saptandı. Migren hastalarının % 13,3 (n=2)'ü ilkokul, % 6,7 (n=1)'si ortaokul, % 33,3 (n=5)'ü lise, % 46,7 (n=5)'si üniversite mezunu olarak belirlendi (Tablo 3).

Vestibüler migrenli olguların % 73,4 (n=11)'ünde sistemik hastalık saptanmazken, % 13,3 (n=2)'ünde hipertansiyon, % 13,3 (n=2)'ünde hem hipertansiyon hem de diyabetes mellitus saptandı. Migrenli olguların da % 73,4 (n=11)'ünde sistemik hastalık saptanmazken, % 13,3 (n=2)'ünde hipertansiyon, % 13,3 (n=2)'ünde diyabetes mellitus saptandı (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen vestibüler migrenli hastaların % 53,3 (n=8)'ünde psikiyatrik hastalık saptanmazken, % 33,3 (n=5)'ünde depresyon, % 6,7 (n=1)'sinde panik atak, % 6,7 (n=1)'sinde de distimi saptandı. Migrenli olguların % 86,6 (n=13)'sında psikiyatrik hastalık saptanmazken, % 6,7 (n=1)'sinde depresyon, % 6,7 (n=1)'sinde panik atak saptandı (Tablo 3).

Vestibüler migrenli olguların % 13,3 (n=2)'ü sigara kullanıyorken, % 86,7 (n=13)'ü sigara kullanmıyordu. Aynı şekilde migrenli olguların % 13,3 (n=2)'ü sigara kullanıyorken, % 86,7 (n=13)'si sigara kullanmıyordu (Tablo 3). Vestibüler migrenli hastaların % 26,7 (n=4)'sinin kafein kullandığı, % 73,3 (n=11)'ünün kafein kullanmadığı saptandı. Migrenli hastaların % 60 (n=9)'ü kafein kullanmıyorken, % 40 (n=6)'ının kafein kullandığı belirlendi (Tablo 3).

Vestibüler migrenli hastaların % 60 (n=9)'ünde ailede vasküler hastalık öyküsünün olmadığı, % 40 (n=6)'ünde ailede vasküler hastalık öyküsünün olduğu saptandı. Migrenli hastaların % 20 (n=3)'sinde ailede vasküler hastalık öyküsünün olmadığı, % 80 (n=12)'inde ailede vasküler hastalık olduğu saptandı (Tablo 3). Vestibüler migrenli hastaların % 40 (n=6)'ünde ailede migren öyküsünün olduğu, % 60 (n=9)'ünde ailede migren öyküsünün olmadığı saptandı. Aynı şekilde migrenli hastaların % 40 (n=6)'ünde ailede migren öyküsünün olduğu, % 60 (n=9)'ünde ailede migren öyküsünün olmadığı belirlendi (Tablo 3).

Vestibüler migrenli olguların % 13,3 (n=2)'ü aura tanımlarken, % 86,7 (n=13)'si aura tanımlamadığı saptandı. Migrenli olguların % 33,3 (n=5)'ü aura tanımlamazken, %66,7 (n=10)'sinin aura tanımladığı saptandı (Tablo 3).

Vestibüler migrenli hastaların % 26,67 (n=4)'si ayda 1'den az atak geçiriyorken, % 20 (n=3)'si ayda bir, % 26,67 (n=4)'si ayda 2, % 26,67 (n=4)'si ayda 4 ve daha fazla atak geçirdiği saptandı. Migrenli hastaların % 13,3 (n=2)'ü ayda 1'den az, % 40,1 (n=6)'i ayda 1 atak, % 13,3 (n=2)'ü ayda 2 atak, % 20 (n=3)'si ayda 3 atak, % 13,3 (n=2)'ünün ayda 4 ve üzeri atak geçirdiği saptandı (Tablo 3). Vestibüler migrenli hastaların % 66,7 (n=10)'sinin atakları 12 saatten az sürüyorken, % 13,3 (n=2)'ü 12-24 saat, % 20 (n=3)'si 24-72 saat atak süresine sahip olduğu saptandı. Migrenli hastaların atak süresi ise; % 6,7 (n=1)'sinde 12 saatten kısa, % 40 (n=6)'ında 12-24 saat, % 46,6 (n=7)'sında 24-72 saat, % 6,7 (n=1)'sinde 72 saatten uzun olarak saptandı (Tablo 3).

Vestibüler migrenli hastaların % 66,7 (n=10)'sinin serebral MR'ı normal iken, % 26,6 (n=4)'sında subkortikal beyaz cevher odakları, % 6,7 (n=1)'sinde de benign yer kaplayıcı oluşum saptandı. Migrenli hastaların % 73,3 (n=11)'ünde serebral MR incelemesi normal iken, % 20 (n=3)'sinde subkortikal beyaz cevher odakları, % 6,7 (n=1)'sinde de serebellar atrofi saptandı (Tablo 3).

Tablo 4. İlk atak tarihi ve vestibüler migren başlangıç zamanı

	Ort±SS	Med (Min-Max)
İlk Atak Tarihi (n=30)	14,8±11,2 yıl	10,5 (1-40) yıl
Vestibüler Migren Başlangıç Zamanı (n=15)	3,47±4,1 yıl	2 (1-16) yıl

Olguların ilk atak tarihlerinin ortalaması 14,8±11,2 (1-40) yıl olarak saptanırken; vestibüler migren başlangıç zamanı 3,47±4,1 (1-16) yıl olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 5. Olguların Migren Sınıflaması

		n	%
Sınıflama 1	Vestibüler Migren	15	50
	Migren	15	50
Sınıflama 2	Aurasız Migren	5	16,7
	Auralı Migren	10	33,3
	Vestibüler Migren	15	50
Sınıflama 3	Aurasız Migren	5	16,7
	Auralı Migren	10	33,3
	Vestibüler Migren, Aurasız Migren	9	30
	Vestibüler Migren, Auralı Migren	2	6,7
	Vestibüler Migren, Migren Öyküsü Olmayan	4	13,3

Çalışmaya dahil edilen hastaları vestibüler migren ve migren olarak sınıfladığımızda % 50 (n=15)-% 50 (n=15) oranı saptandı. % 16,7 (n=5) aurasız migren, % 33,3 (n=10) auralı migren, % 30 (n=9) aurasız migren ve vestibüler migren, % 6,7 (n=2) auralı migren ve vestibüler migren, % 13,3 (n=4) hasta ise daha önceden migren öyküsü olmayan vestibüler migren olarak saptandı (Tablo 5).

4.2 MR Spektroskopi Bulguları

Tablo 6. Migren grupları arasında MR Spektroskopi bulgularının karşılaştırılması

		Ort±SS	Med (Min- Max)	p
Vestibüler Migren (n=15)	Kolin 1	1,2±0,6	1,13 (0,5-2,4)	0,744
	Kolin 2	1,3±1,01	1,4 (0,18-4,1)	0,412
	Kolin 3	1,6±1,2	1,2 (0,1-4,3)	0,806
	Kolin 4	1,1±0,6	1 (0,2-2,5)	0,09
	Creatin 1	1,2±0,7	1,3 (0,1-2,2)	0,250
	Creatin 2	1,4±0,7	1,4 (0,3-2,9)	0,126
	Creatin 3	1,6±1,3	1,3 (0,3-4,02)	0,250
	Creatin 4	1,6±1,3	1,2 (0,1-4,9)	0,345
	Laktat 1	2,8±4,8	1,2 (0,04-18)	0,461
	Laktat 2	2,9±3,1	1,2 (0,1-10)	0,775
	Laktat 3	2,6±3,8	1,6 (0,2-15)	0,285
	Laktat 4	1,9±2,3	1,1 (0,03-7,4)	0,744
	N-Asetil Aspartat 1	2±1,3	1,9 (0,04-4,8)	0,512
	N-Asetil Aspartat 2	2,1±1,3	1,7 (0,5-4,3)	0,838
	N-Asetil Aspartat 3	1,6±,9	1,6 (0,4-3,2)	0,174
	N-Asetil Aspartat 4	1,6±0,8	1,7 (0,2-3,2)	0,267
Migren (n=15)	Kolin 1	1,4±1	1,1 (0,4-3,9)	0,744
	Kolin 2	1,5±0,8	1,5 (0,6-3,9)	0,412
	Kolin 3	1,9±2	1,7 (0,1-8,5)	0,806
	Kolin 4	2±1,3	1,7 (0,7-5,7)	0,09
	Creatin 1	1,9±1,7	1,4 (0,4-7,6)	0,250
	Creatin 2	2,5±2,7	1,9 (0,3-11)	0,126
	Creatin 3	1,3±1	0,95 (0,1-4,02)	0,250

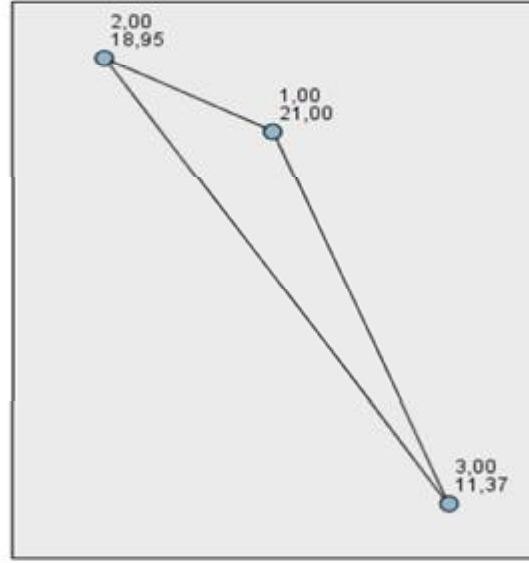
Tablo 6 Devamı

	Creatin 4	2,4±2,3	1,4 (0,1-7,2)	0,345
	Laktat 1	2,1±2	1,2 (0,1-5,9)	0,461
	Laktat 2	3,8±5,5	1,3 (0,1-20)	0,775
	Laktat 3	1,3±1,5	0,7 (0,1-5,9)	0,285
	Laktat 4	2,5±3,1	0,8 (0,1-9,6)	0,744
	N-Asetil Aspartat 1	2,4±1,1	2,6 (0,8-5,3)	0,512
	N-Asetil Aspartat 2	2,2±1	2,4 (0,8-4)	0,838
	N-Asetil Aspartat 3	2,5±1,8	2,1 (0,5-7,9)	0,174
	N-Asetil Aspartat 4	2,2±1,1	2,01 (0,2-4,8)	0,267

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki grup olarak (vestibüler migren ve migren) sınıflandırılıp MR Spektroskopi bulguları karşılaştırıldığında; sol talamus posterior kolin değerinin (Kolin 4), vestibüler migrenli hastalarda, migrenli (auralı ve aurasız) hastalara göre daha düşük olarak saptanmış olup, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,09) (Tablo 6).

Olgular tanı olarak üç grup şeklinde sınıflandırılıp (aurasız migren, auralı migren, vestibüler migren), bu gruplar arasında MR Spektroskopi bulguları karşılaştırıldığında; sol talamus posterior kolin değerinin (Kolin 4), vestibüler migrenli hastalarda, auralı ve aurasız migrenli hastalara göre daha düşük olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (p=0,033).

Pairwise Comparisons of TANI



1=Aurasız Migren
2=Auralı Migren
3=Vestibüler Migren

Each node shows the sample average rank of TANI 2.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
3,00-2,00	7,583	3,581	2,118	,034	,103
3,00-1,00	9,633	4,530	2,127	,033	,100
2,00-1,00	2,050	4,805	,427	,670	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Şekil 12. Auralı, aurasız ve vestibüler migren grupları arasında sol talamus posterior kolin değerinin karşılaştırılması

Sol talamus posterior kolin değerinin vestibüler migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğün olması üzerine, farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. Vestibüler migren hasta grubu ile aurasız migren hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,033$). Vestibüler migren hasta grubu ile auralı migren hasta grubu arasında yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı ($p=0,034$). Aurasız migren hasta grubu ile auralı migren hasta grubu arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p=0,670$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar tanı olarak beş grup olarak sınıflandırılıp (aurasız migren, auralı migren, aurasız migren ve vestibüler migren, auralı migren ve vestibüler migren, migren öyküsü olmayan vestibüler migren) MR spektroskopi bulguları karşılaştırıldığında; sol talamus posterior kolin değeri migren öyküsü olmayan vestibüler migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (p=0,048)

1=Aurasız migren
2=Auralı migren
3=Vestibüler migren + aurasız migren
4=Vestibüler migren + auralı migren
5=Migren öyküsünün olmadığı vestibüler migren

Bu farklılığı saptamak için tanılar arasında yapılan karşılaştırmada; migren öyküsünün olmadığı vestibüler migrenli hastalar ile aurasız migrenliler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p=0,008). Migren öyküsü olmayan vestibüler migrenli hastalar ile auralı migrenli hastalar arasında yapılan karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,010) (Şekil 12).

Sol talamus posterior kolin (Kolin 4) değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı farklılık; atak süresi 12 saatten az olanlar ile atak süresi 24-72 saat olan olgular arasında saptandı (p=0.042)

Tablo 7. 3 grup arasında NAA/ Kolin değerleri

	Aurasız Migren (n=5)		Auralı Migren (n=10)		Vestibüler Migren (n=15)		p
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
NAA 1/Kolin 1	1,68±0,88	0,74-3,11	2,31±1,02	0,78-4,0	1,95±1,24	0,02-4,8	0,446
NAA 2/Kolin 2	1,66±0,26	1,33-2,0	1,68±0,78	0,23-3,17	3,61±5,36	0,29-17	0,767
NAA 3/Kolin 3	11,3±21,7	1-50	1,4±0,51	0,93-2,4	1,8±1,67	0,13-6	0,518
NAA 4/Kolin 4	1,74±1,0	0,58-2,82	1,21±1,07	0,33-3,86	1,97±1,27	0,14-5,45	0,219

NAA/Kolin değerlerinin gruplar arası fark analizinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

4.3 fMRG bulguları

Bulgularda tasklar sırasında oluşan aktivasyon, hasta grupları ve kalorik test öncesi/ sonrası olarak gruplandırılarak küme fark analizleri yapıldı.

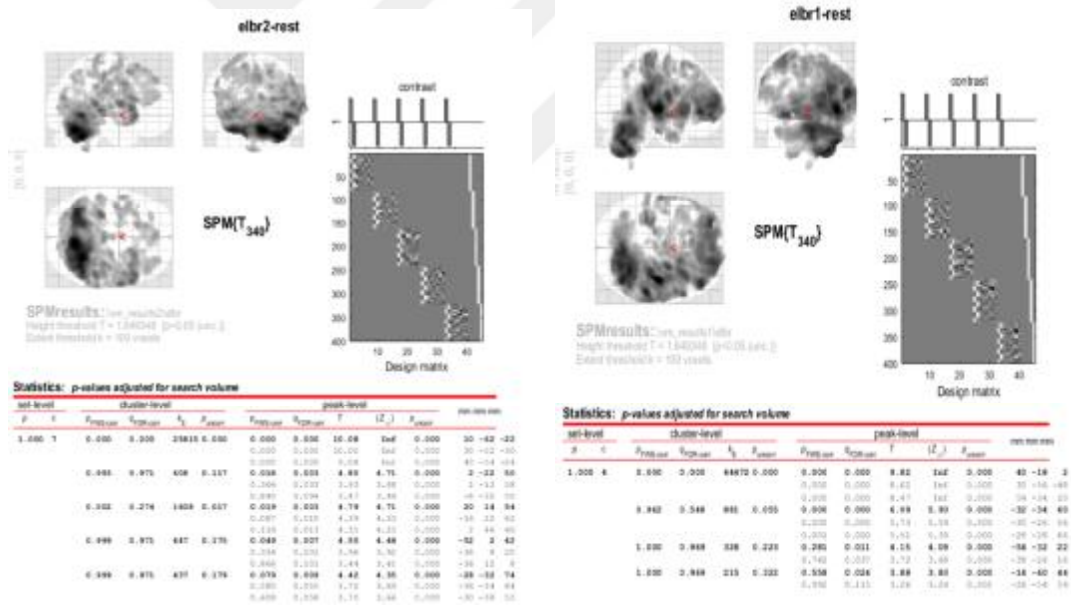
A. Parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyonun grup küme ve fark analizi

Tablo 8. Migren hastalarında parmak-burun testi sırasında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi ile elde edilen sayısal değerler.

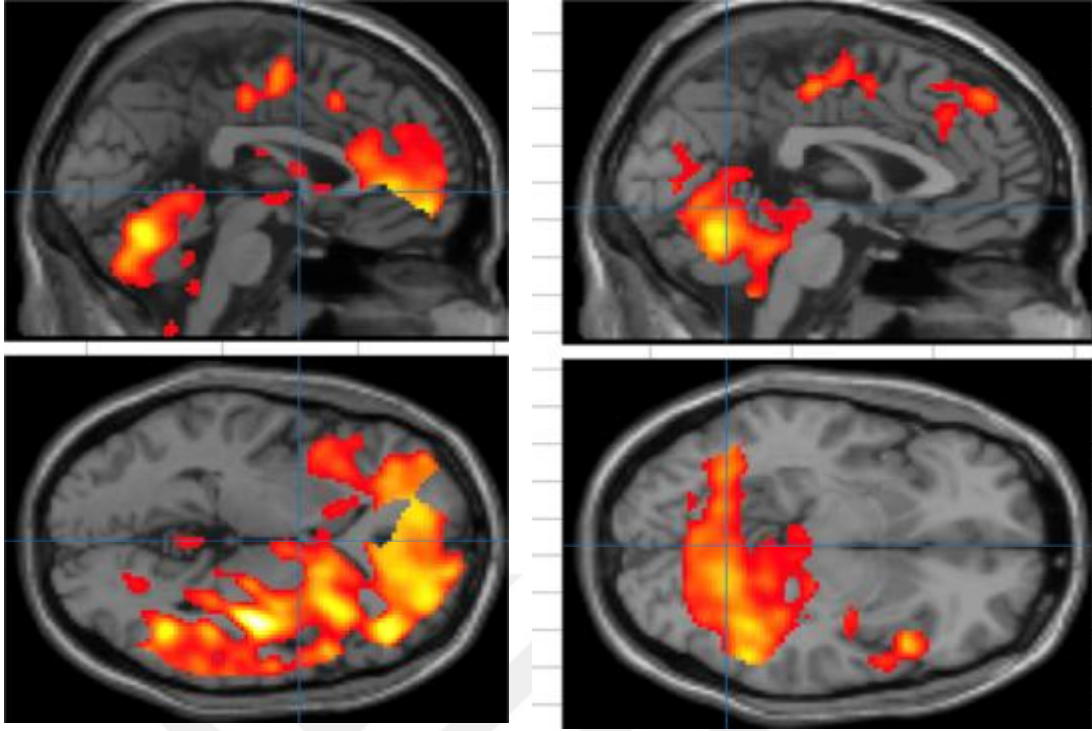
	MİGREN 1 voksel sayısal değerleri	MİGREN 2 voksel sayısal değerleri	MNI X- Y- Z	Z Skoru
Sublobar	7124	p >0,05	40 -18 2	7,09
İnsula	1727			
Sağ insula	1308			
Limbik lob	2810	1969	20 -68 4	4,22
Sağ hemisfer	27959	3758		
Sağ serebellar hemisfer	p >0,05	3758	10 -62 22	4,71
Posteriyor serebellar		1920		
Dekliv		1711		

Tablo 9. Vestibüler migren hastalarında parmak-burun testi sırasında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi ile edilen sayısal değerler.

	VM1 voksel sayısal değerleri	VM2 voksel sayısal değerleri	MNI XYZ	Z skoru
Sağ serebellum	p> 0,05	3712	-26 -52 -54	8,27
Posteriyor serebellum		2697		
Dekliv		1093		
Frontal lob		12537		
İnsula		1725		



Şekil 13. Migren hastalarında vestibüler uyaran öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyonların voksel küme analiz sayısal değerleri.

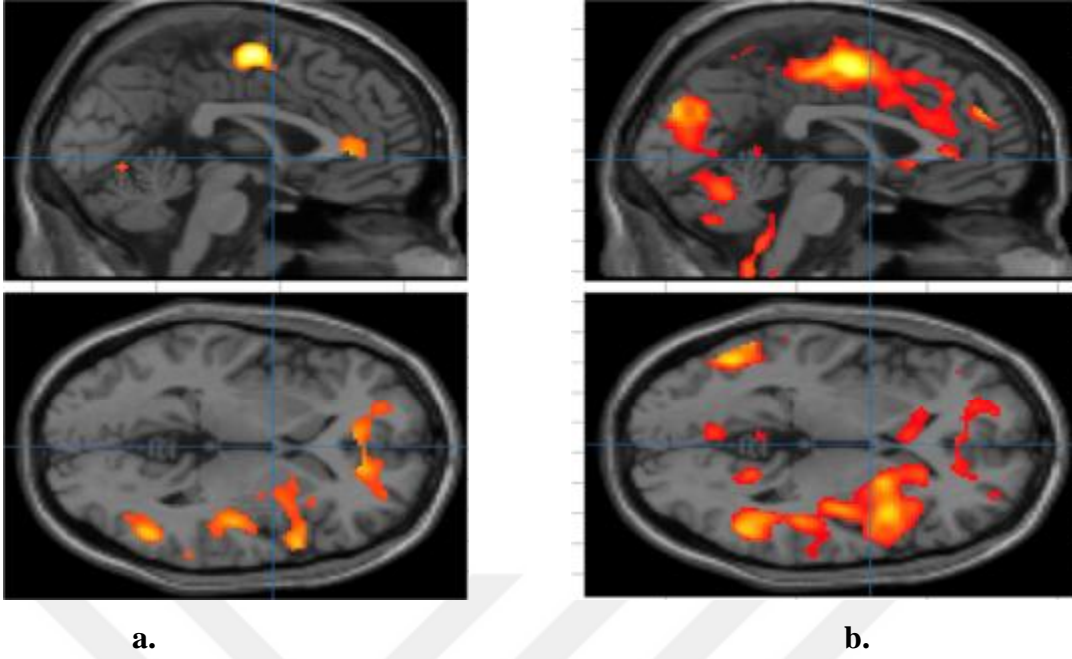


a.

b.

Şekil 14. Migren hastalarında vestibüler uyaran öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası midsagittal ve aksiyel T1A görüntüsü.

Migren hastalarında vestibüler uyaran öncesi parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyonların küme grup analizinde; bilateral serebellar hemisfer, solda daha belirgin olmak üzere bilateral frontal, temporal lob ve insulada aktivasyon gözlenmektedir. Kalorik test sonrası grup fark analizinde sağ serebral hemisfer, limbik lob, posteriyor singulat girusta anlamlı aktivasyon azalması gözlenmiştir ($p=0,001$).



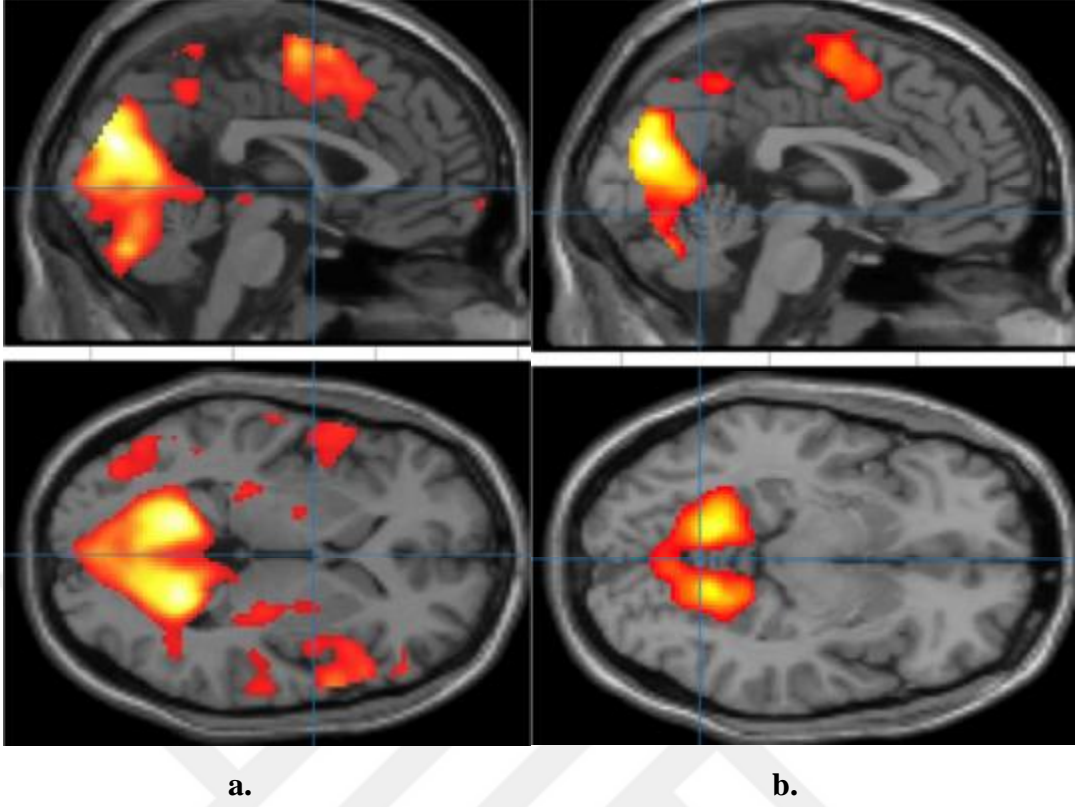
Şekil 15. Vestibüler Migren hastalarında vestibüler uyarın öncesi (a) ve sonrası (b) parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyona bağlı BOLD cevabının grup küme analizi sonrası sagittal ve aksiyel T1A görüntüsü.

VM hastalarında vestibüler uyarın sonrası uygulanan parmak-burun testi sırasında oluşan aktivasyonların voksel bazlı grup küme analizi sonrası sağ ve posterior serebellumda aktivasyon gözlenmiştir ($p=0,01$). Kalorik test sonrası serebellumda ve sol insulada aktivasyon artışı gözlenmiştir ancak gruplar arası fark analizinde anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,108$).

B. Konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyonun grup küme ve fark analizi

Tablo 10. Migren hastalarında kalorik test öncesi (M1) ve sonrasında (M2) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası voksel sayısal değerleri.

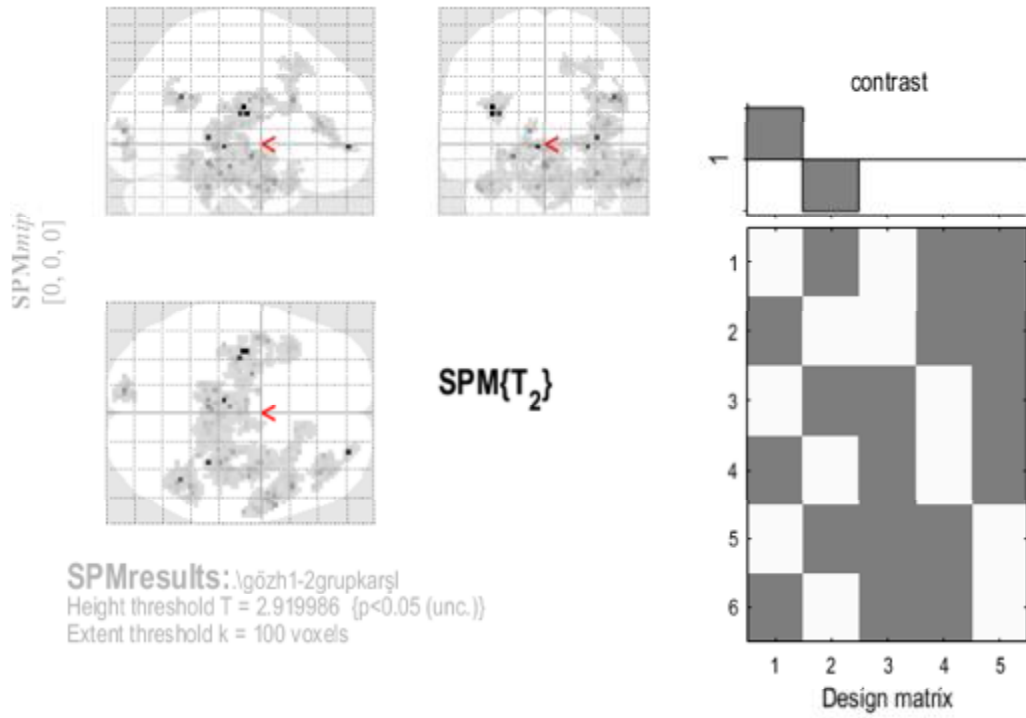
	M1	M2	MNI Koordinatları	Z Skoru
Sağ serebral hemisfer	2163	p>0,05	4 -4 64	7,09
Frontal lob	5282			
MFG	919			
Gri madde	2199			
Brodmann 6	1230			
Suplementer motor alan	864			
Sol hemisfer	9864	9297		
Oksipital lob	7381	4988	0 -80 22	11,48
Kuneus	2945	2357	0 -78 20	9,48
Sol kuneus	906	849		



Şekil 16. Migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyona bağlı BOLD cevabının grup küme analizi ile oluşturulan sagittal T1A görüntüsü.

Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrası konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analizinde; frontal lob, oksipital lobda aktivasyon görüldü. ($p=0,01$). Kalorik test sonrası aktivasyonda anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,00$). Migren hastalarında kuneus ve prekuneusta konjuge göz hareketleri sırasında test ile anlamlı olarak değişmeyen aktivasyon izlenmiş olup VM bulguları ile farklılık gözlenmemiştir ($p=0,9$).

1-2



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _≡)	p _{uncorr}			
0.000	9	0.108	1.000	203	1.000	0.001	0.231	185.50	4.18	0.000	-36	-14	20
						0.003	0.231	30.46	3.27	0.001	-40	-26	20
						0.008	0.236	15.06	2.85	0.002	-26	-18	24
		0.108	1.000	2304	1.000	0.001	0.231	154.02	4.10	0.000	-6	-26	-4
						0.001	0.231	128.77	4.01	0.000	32	-36	2
						0.001	0.231	82.20	3.79	0.000	-22	-8	-10
		0.108	1.000	181	1.000	0.001	0.231	147.84	4.08	0.000	26	54	-4
						0.002	0.231	38.98	3.41	0.000	38	36	10
						0.003	0.231	29.31	3.25	0.001	28	38	8
		0.108	1.000	157	1.000	0.001	0.231	105.17	3.92	0.000	42	-54	26
						0.005	0.231	19.88	3.02	0.001	46	-44	24
						0.012	0.241	11.72	2.69	0.004	32	-56	26
		0.108	1.000	100	1.000	0.002	0.231	57.43	3.61	0.000	-12	-90	6
						0.002	0.231	39.95	3.42	0.000	-10	-90	-2
						0.006	0.231	17.55	2.95	0.002	-10	-86	-10
		0.108	1.000	501	1.000	0.002	0.231	50.75	3.55	0.000	58	6	-24
						0.003	0.231	35.80	3.36	0.000	50	2	-24
						0.003	0.231	29.42	3.25	0.001	54	0	-10
		0.108	1.000	273	1.000	0.003	0.231	36.13	3.37	0.000	36	-10	-10
						0.006	0.231	18.71	2.98	0.001	38	-4	-16
						0.006	0.231	17.94	2.96	0.002	38	-8	-28

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.92, p = 0.049 (0.108)
Extent threshold: k = 100 voxels, p = 1.000 (0.108)
Expected voxels per cluster, <k> = 2759776334.756
Expected number of clusters, <c> = 0.11
FWEp: 4.742, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

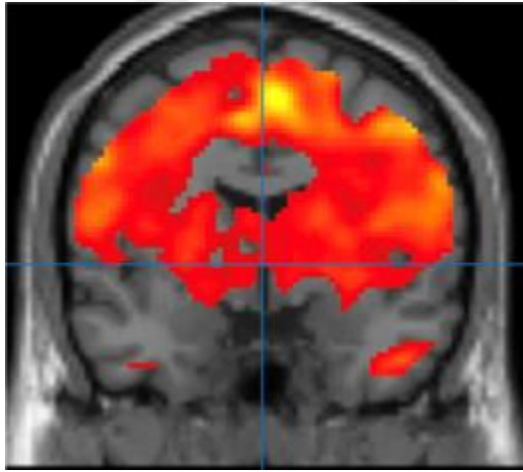
Degrees of freedom = [1.0, 2.0]
FWHM = 4609.8 4311.7 3695.3 mm mm mm; 2304.9 2155.8 1847.6 (voxels)
Volume: 1261008 = 157626 voxels = 0.0 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 9180941203.75 voxels)
Page 1



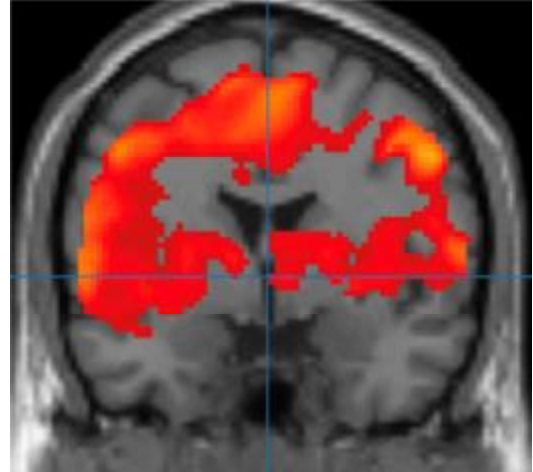
Şekil 17. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme fark analizi

Tablo 11. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası voksel sayısal değerleri.

	VM1	VM2	MNI Koordinatları	Z Skoru
Limbik lob	5815	p> 0,05	6 -66 14	11,7
Posteriyor singulat korteks	1149			
Sağ kalkarin girus	1196			
Sağ serebral hemisfer	36353	24280	36 -10 -10	3,37
Oksipital lob	p> 0,05	7322	4 -80 24	8,13
Kuneus		2915		
Brodmann 18		1045		



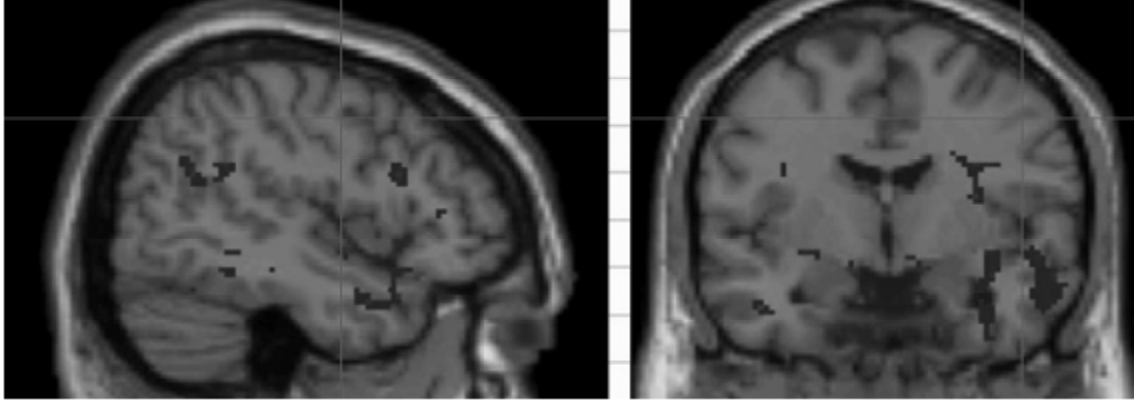
a.



b.

Şekil 18. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası T1A görüntüsü.

VM hastalarında kalorik test öncesi konjuge göz hareketleri sırasında frontal lob, limbik sistem, bilateral posteriyor singulat girusta ve kuneusta aktivasyon gözlenmiştir (p=0,015).



Şekil 19. VM hastalarında kalorik test öncesi ile sonrası arasında konjuge göz hareketleri sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup fark analizi oluşan aktivasyon kaybının T1A görüntüleri.

Kalorik test sonrası VM hastalarında sakkadik göz hareketi sırasında oluşan aktivasyon grup fark analizinde frontal, temporal lob ve sağ serebral hemisferde aktivasyon BOLD cevabında azalma gözlenmiştir ancak fark analizinde istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,108$).

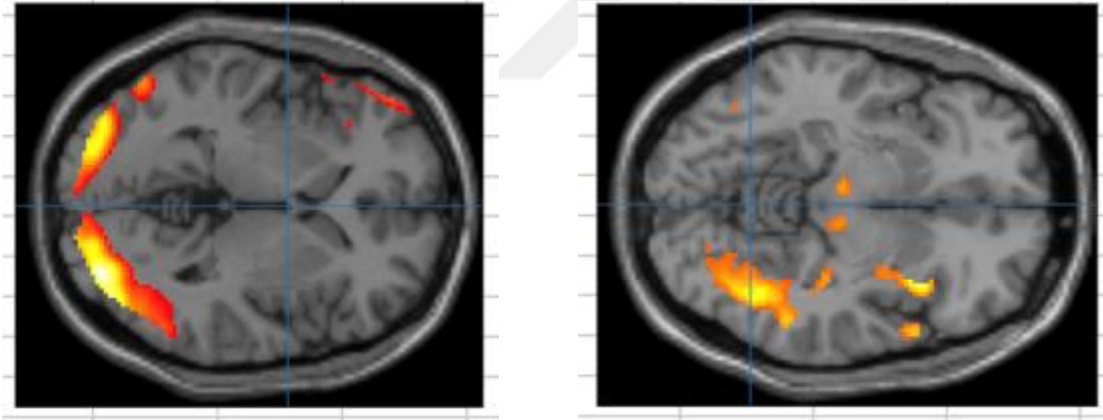
C. Objeye isimlendirme taskı sonrası oluşan aktivasyonun grup küme ve fark analizi

Tablo 12. Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında objeye isimlendirme taskı ile elde edilen kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi voksel sayısal değerleri.

	M1	M2	MNI Koordinatları	Z Skoru
Oksipital lob	6090	5456		
Sağ serebrum	5240	7950	32 -86 2	9,41
GM	2165	2119		
Mid oksipital girus	1624	819	32 -72 6	10,41
Sol serebrum	3714	4755		
Frontal lob	$p>0,05$	13035	-4 18 48	5,48

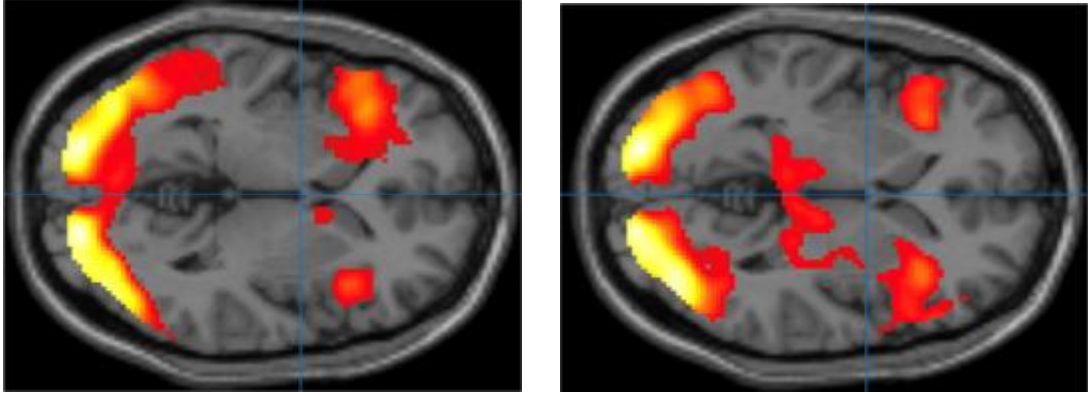
Tablo 13. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında obje isimlendirme taskı ile elde edilen kortikal aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi voksel sayısal değerleri.

	VM1	VM2	MNI koordinatları	Z skoru
Frontal lob	5495	10978		
Kuneus	1328	1130		
Oksipital lob	8204	7713	-48 2 44	12,7
Sol serebral hemisfer	11192	14634	-22 -88 6	7,19
Temporal lob	5275	4844		
Sağ serebral hemisfer	5240	7950	46 -72 16	11,41



Şekil 20. Migren hastalarında obje isimlendirme taskı ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analiz sonrası T1A görüntüleri.

Migren hastalarında kognitif değerlendirme amaçlı ‘*object naming*’ taskı ile kalorik test öncesi bilateral oksipital ve sağ frontal lobda aktivasyon gözlemlendi. Kalorik test sonrası aynı hasta grubuna task uygulanması ile edilen BOLD cevabının grup fark analizinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,9$).



Şekil 21. Vestibüler Migren hastalarında obje isimlendirme taskı ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyon BOLD cevabının grup küme analizi sonrası aksiyel T1A görüntüleri.

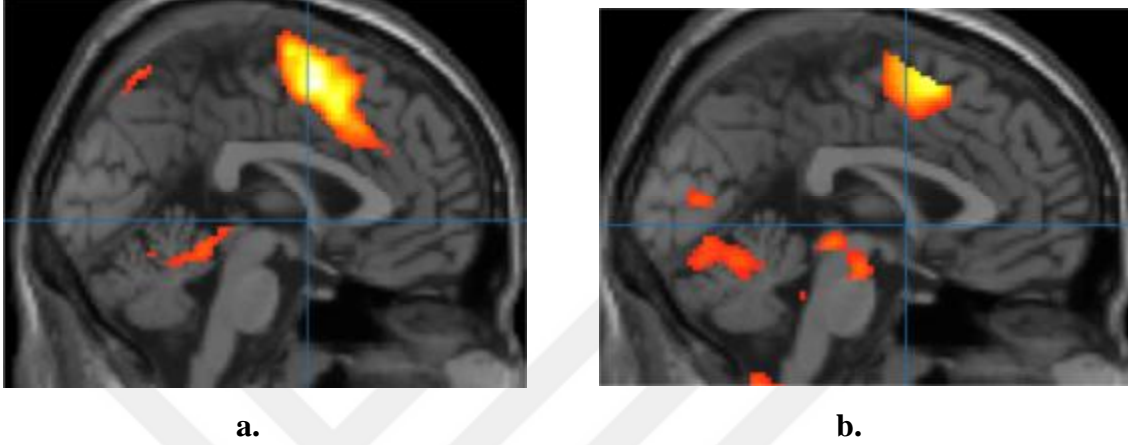
VM hastalarında vestibüler uyarın öncesi uygulanan obje isimlendirme taskı ile bilateral oksipital ve frontal lob, mid frontal girusta aktivasyon gözlenmektedir ($p=0,01$). Uyarın sonrası oksipital ve frontal lobda BOLD cevabı fark gözlenmemiştir talamusta anlamlı aktivasyon gözlenmiştir ($p=0,064$).

D. Kelime türetme ile oluşan aktivasyonun voksel bazlı grup küme ve fark analizi:

Tablo 14. Migren ve Vestibüler Migren kalorik test öncesi ve sonrası kelime türetme sırasında oluşan aktivasyonun grup küme fark analizi.

FARK ANALİZİ	MNI koordinatları ($p<0,05$)			M	VM
	X	Y	Z		
Oksipital lob, posteriyor serebellar, B18	-22	-88	-16	$p>0,05$	$p>0,05$
Frontal lob	32	20	36	$p>0,05$	$p>0,05$
Posteriyor serebellum, declive	-32	-56	-24	$p>0,05$	$p>0,05$

Migren ve VM hasta grubunda kalorik test öncesi ve sonrası kelime türetme taskı ile istatistiksel olarak aktivasyon farkı gözlenmemiştir. Bu task sırasında her iki grupta frontal lob, temporal lob, oksipital lob ve serebellumda aktivasyon gözlenmiştir (p=0,01).



Şekil 22. VM hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) kelime türetme taskı sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevap grup küme analizi değerleri.

VM hastalarında kelime türetme taskı sırasında temporal, frontal lobda aktivasyon gözlenmiştir.

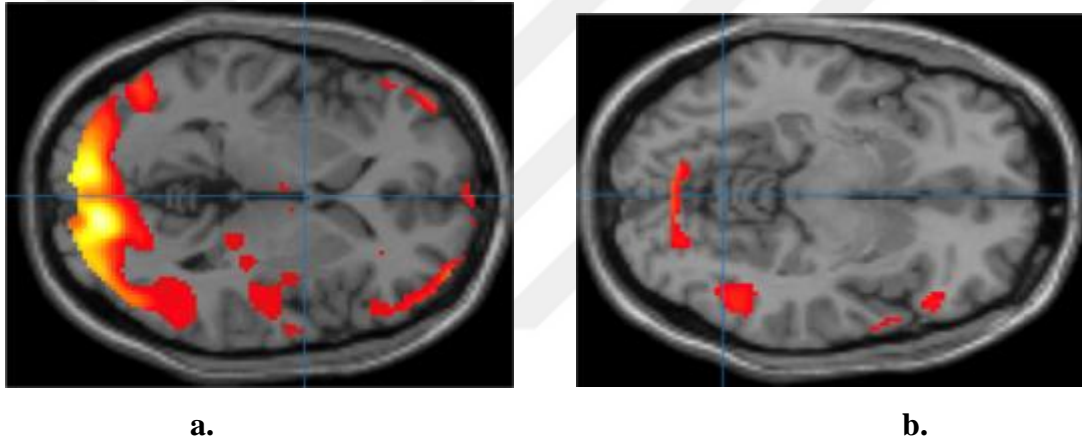
E. Vizüel task sonrası oluşan aktivasyonun grup küme ve fark analizi

Tablo 15. Migren hastalarında kalorik test öncesi (1) ve sonrasında (2) vizüel task ile oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analizi voksel sayısal değerleri.

	M1	M2	MNI koordinatları	Z skoru
Sol serebral hemisfer	7292	2033	-10 90 -8	12,6
Oksipital lob	8264	3407		
Lingual girus	2560	375		
Beyaz cevher	16119	2422	-12 -82 0	8,78
Sağ serebral hemisfer	16938	2091		

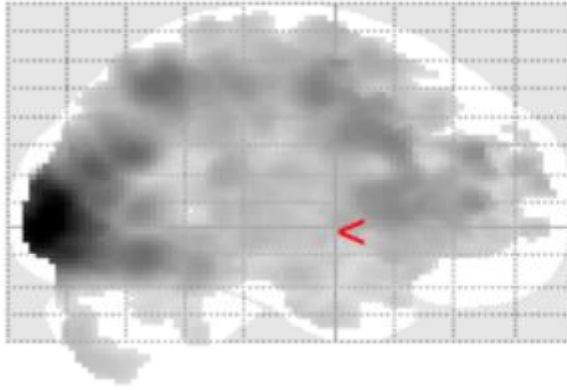
Tablo 16. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test öncesi ve sonrasında vizuel task sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabı grup küme analizi vokal sayısal değerleri.

	VM1	VM2	MNI koordinatları	Z skoru
Oksipital lob	9235	8920	-14 – 94 2	10,98
Sol serebral hemisfer	7965	5209		
Lingual girus	2550	2298	-14 -94 0	14,31

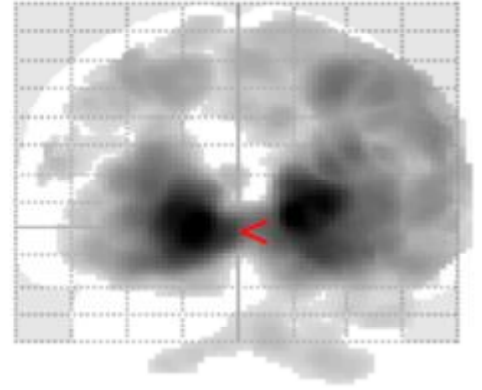


Şekil 23. Görsel task uygulanan migren hastalarında kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyonun grup küme analizi sonrası T1A görüntüleri.

Migren hastalarında kalorik test öncesi vizuel task ile oksipital lob, lingual girusta aktivasyon gözlenmiştir ($p=0,01$). Test sonrası BOLD cevabında grup fark analizi ile oksipital aktivasyonda azalma gözlenmiştir ($p=0,01$).

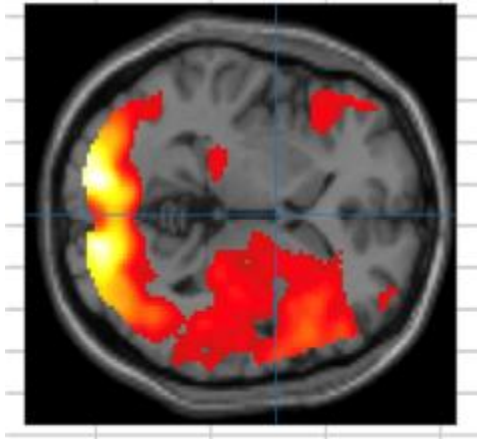


a.

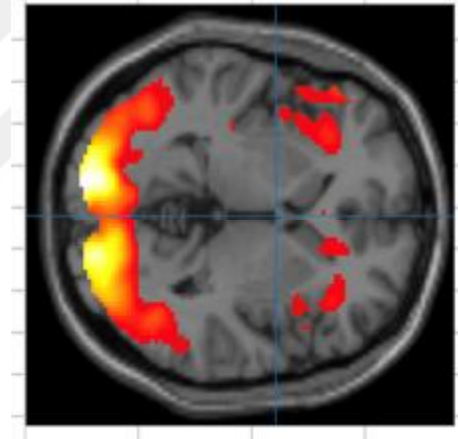


b.

Şekil 24. Vestibüler Migren hasta grubunda kalorik test öncesi vizüel task ile oluşan aktivasyonun voksel bazlı grup küme analizi sonrası sol hemisferik (a) ve oksipital (b) aktivasyon gözlenmektedir.



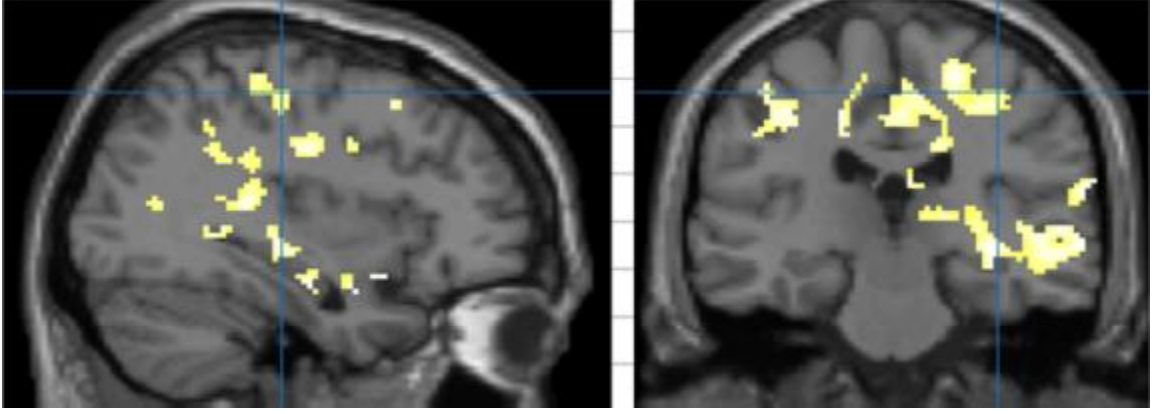
a.



b.

Şekil 25. Vestibüler Migren hastalarında vizüel görsel uyaran ile kalorik test öncesi (a) ve sonrası (b) oluşan aktivasyonun grup küme analizi ile değerlendirme sonrası anlamlı BOLD cevabı gözlenen oksipital lob ve sol hemisfer.

VM hasta grubunda kalorik test öncesi ve sonrası vizüel task sırasında bilateral oksipital ve frontal aktivasyon gözlenmiştir ($p=0,01$).



Şekil 26. Vestibüler Migren hastalarında kalorik test sonrası vizüel task sırasında oluşan aktivasyon BOLD cevabında grup fark analizi sonrası sol serebral hemisferde frontal ve temporal aktivasyon kaybının sagittal (a) ve koronal (b) T1A görüntüleri.

VM hasta grubunda kalorik test öncesi vizüel task sırasında oluşan oksipital aktivasyonda test sonrası fark gözlenmemiştir ($p=0,1$). Ancak sol temporal lob, frontal lobda anlamlı aktivasyon azalması izlenmiştir ($p =0,01$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada VM hastalarında vestibüler uyaran sonrası 5 farklı task uygulanarak kortikal aktivite değişimlerini, ve bu aktivasyon değişimlerinin kontrol grubu migren hastaları ile farkları araştırılmıştır.

Çalışmamızda VM hasta grubu ve auralı ve aurasız migren hastalarından oluşan kontrol grubunun büyük bir çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır. Vestibüler migren ve migrenle ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da benzer şekilde hastalığın cinsiyet dağılımı sıklıkla kadınlardan oluşmaktadır.² Hastalarda aile öyküsü varlığı iki grup arasında farklı değildir. VM hasta grubunda migren öyküsü ve migren hastalarında aura varlığı değerlendirilmiş ancak ikiden fazla tanı grubu oluşturularak yapılan fark analizleri hasta sayısı azlığı nedeniyle anlamlı olmadığı için hastalar migren ve kesin tanı almış vestibüler migren olarak iki kategoriye ayrılmıştır.

Konvansiyonel MR görüntüleme hasta ve kontrol grubunda sonuçları etkileyebilecek olası diğer patolojileri ekarte etmek için kullanılmış ve literatür çalışmalarına benzer olarak bizim çalışmamızda da genel olarak görüntüleme bulguları normal olarak değerlendirilmiştir.⁷⁶ Her iki grupta en fazla görülen patolojik görüntüleme bulgusu aura ile ilişkilendirilen subkortikal beyaz cevher iskemisine bağlı hipertensiyon odaklarıdır.⁷⁶

Kalorik test sırasında vestibüler işleme ile ilgili kortekslerde aktivasyon gözlenmektedir. Bu korteksler insula, retroinsular korteks, STG, temporoparietal korteks, parahipokampal girus, anterior singulat girus ve serebellumdur.⁷⁷ Vestibüler migrende Shin ve ark.'ları tarafından yapılan PET görüntüleme sağlıklı kontrol grubuna göre atak sırasında frontal lob, talamus, bilateral serebellar hemisferde hipermetabolizma gözlenmiştir.⁵⁹

Parmak-burun testi sırasında serebellum, beyin sapı ve motor korteks aktivasyonu beklenmektedir. Migren kontrol grubu ve VM hastalarında test sırasında bilateral serebellar hemisfer, solda daha belirgin olmak üzere bilateral frontal, temporal lob ve insula aktivasyon gözlenmiştir ve kalorik test sonrası VM grubunda oluşan serebellar korteks ve insulada aktivasyon artışı, Shin ve ark.'ları tarafından yapılan VM hastalarında atak sırasında gözlenen serebellar ve frontal aktivasyon artışına benzerdir.

Bu durum serebellum ve insulanın vestibüler uyarana VM'lilerde daha fazla yanıt göstermesine neden olan adaptif mekanizma varlığını kanıtlamaktadır.

Migren kontrol grubunda kalorik test sonrası parmak-burun testi sırasında sağ serebral hemisfer, limbik, posterior singulat girusta anlamlı aktivasyon azalması gözlenmiştir. Ağrı atağı sırasında veya ağırlı uyarana ile gözlenen limbik yapılar ve singulat girusta ortaya çıkan aktivasyon artışının, vestibüler uyarana ile migren hastalarında ağrı modülasyonu ve nörolimbik ağı uyardığını göstermektedir.

Sakkadik göz hareketleri sırasında en fazla aktivasyon gösteren bölgeler olan frontal göz alanı (presantral girus), posterior göz alanı (intraparyetal alan) ile superior kollikulus arasında bağlantılar mevcuttur.⁷⁹ Ancak supramarjinal girus ve superiyor paryetal lob, anterior singulat korteks de göz hareketlerinin kontrolünden sorumlu bölgeler arasındadır.⁷⁹ VM hastalarında kalorik test öncesi konjuge göz hareketleri sırasında frontal lob, limbik sistem, bilateral posteriyor singulat girusta ve kuneusta izlenen aktivasyon ve migren hastalarında göz hareketleri sırasında kalorik test öncesinde frontal lob oksipital lob ile cuneustaki aktivasyon test sonrası değişiklik göstermemiştir. Klinger ve ark.'larının kalorik vestibüler uyarana sonrası sağlıklı populasyonda bu alanlarda beklenen aktivasyon kaybı bizim çalışmamızda olmamış ve bu durum migren ve VM hastalarında vestibüler uyarana artmış aktivasyonla ilişkilendirilmiştir.⁷⁸

Migren ve VM hastalarında kognitif fonksiyonel görüntüleme yapılan çalışma mevcut değildir. Obje isimlendirme taskı ile sağlıklı gönüllülerde yapılan fMRG çalışmalarında nesne adlandırma görsel bileşenleri ile ilişkilendirilen aktivasyon zirveleri (yani, nesnenin tanınması) fuziform girus, alt ve orta lateral oksipital korteks ve posteriyor temporal kortekste bulunur. Görevin dilbilimsel bileşenleri ile ilişkili aktivasyon zirveleri (yani, fonolojik formun yeniden değerlendirilmesi, seçimi ve üretimi) sol yarıkürede bulunur ve orta temporal girus, angular girus, dorsolateral prefrontal korteks, pars operkularis ve inferiyor frontal girusun frontal operkulum kısımlarını da içerir. Son olarak, birçok nesne-adlandırma çalışması dorsal anterior singulat girusta da aktivasyon bulmuştur, sıklıkla ek motor alanın ön kısımları ve orta singulat girusu da içerir.^{73,74,75} Bizim çalışmamızda task sonrası VM hastalarında benzer alanlarda aktivasyon gözlenmiş ve kalorik test sonrası talamik aktivasyon artışı dışında fark izlenmemiştir. Talamus ağrı modülasyonu, vestibüler girdilerin

entegrasyonunda anahtar roldedir.⁴¹ Russo ve ark.'ları tarafından +4 derecede yapılan kalorik test sırasında, Kolinger ve ark.'larının +44 ve +30 derecede yaptıkları kalorik test sonrası vestibüler aktivasyon gösteren alanlardan farklı olarak talamus ve beyin sapında aktivasyon gözlenmiştir. Bunun nedeni kalorik test sırasında kullanılan suyun sıcaklığı olarak öngörülebilir. Bizim çalışmamızda test sırasında kullanılan su sıcaklığı +30 derece olmasına rağmen obje isimlendirme sırasında migren kontrol grubundan farklı olarak VM hasta grubunda kalorik test sonrası artan aktivasyon vestibülotalamokortikal yoldaki artmış talamik duyarlılıkla ilişkilendirilebilir.

Diğer bir kognitif task olan kelime türetme testi sırasında VM ve migren kontrol grubu arasında obje isimlendirme ile benzer alanlarda aktivasyon görülmektedir. Çalışmamızda her iki grupta kalorik test sonrası kognitif task sırasında görülen aktivasyonda anlamlı fark gözlenmemiş ve bu durum vestibüler uyarımın kognitif fonksiyon kaybına neden olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Teggi ve ark.'larının çalışmasında VM hastalarında interiktal dönemde görsel uyaran sırasında sol SFG, sol temporal girus, sol parahipokampal girus ve sağ lingual girusta aktivasyon kaybı, İPL, sağ parasentral lobda aktivasyon artışı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da sol frontal ve temporal lobda aktivasyon kaybı literatürle uyumlu olup bu alanların görsel hafıza alanı, sekonder görsel korteks ve vestibüler integrasyon arası bağlantı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Migrende iktal ve interiktal dönemde vizüel uyaran ile yapılan fMRI çalışmalarında primer ve sekonder vizüel kortekste aurasız migren ve kontrol grubuna oranla artmış aktivasyon gözlenmiştir.⁸⁰ Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak migren hastalarındaki oksipital aktivasyon kaybının görsel kortikal aktivasyonun vestibüler korteks tarafından resiprokal inhibisyonu olarak yorumlanmıştır.

Migren ile ilgili beyinin farklı bölgelerinde yapılan çok sayıda MR spektroskopisi çalışması mevcuttur. Çeşitli beyin bölgelerinde farklı metabolit değerlerinde değişimler gözlenmiştir. Gu ve ark.'ları tarafından auralı migren, aurasız migren ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan talamik H-MRS çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde auralı migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre sol talamik NAA kaybı gözlenmiştir. Çalışmamızda auralı migren, VM hastalarında sol anterior talamusta NAA/kolin oranında aurasız migrene oranla azalma izlenmiş olup auralı epizodik migren hastalarında sol posterior talamusta da NAA/kolin oranında azalma

gözlenmiştir. Bu durum mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal deaferentasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda VM'de auralı ve aurasız migren hastalarına göre sol talamus posteriorda kolin kaybı gözlenmiştir ve daha önce Macri et al. tarafından auralı migren hastalarında gözlenen serebellar kolin kaybı ile benzer olarak membran yapısı ile ilgili değişiklikleri öngörmektedir.⁷² Benzer yapı değişikliği belirlediğimiz bu bulgu içinde geçerli olabilir. Daha geniş ve izole yapılandırılmış çalışmalar bu konuda soruların yanıtlandırılmasında katkıda bulunacaktır.

Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı ve eğitim durumu ve eşlik eden hastalık varlığı beyin fonksiyonlarına BOLD cevabını etkileyebilecek faktörler arasındadır ancak gruplarda hasta sayısı azlığı ve heterojenite nedeniyle fonksiyonel MRG bulgularında bu değişkenlere bağlı fark analizleri yapılamamıştır. Hastalığın süresi ve sıklığı ile kortikal aktivasyon değerleri aynı nedenden dolayı karşılaştırılmamıştır ve bu çalışmamızın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

1. Vestibüler migren ve epizodik migren hastalarında vestibüler yolak aktivasyonu sonrası kognitif task, görsel task, parmak burun testi ve ardışık konjuge göz hareketleri sırasında Fonksiyonel MR görüntüleme ile farklı beyin bölgelerinde oluşan aktivasyon değişimlerini saptamak hastalık patofizyolojisi hakkında bilgi sağlar.
2. Fonksiyonel MR, vestibüler migren hastalarında atak sırasında oluşabilecek kognitif ve görsel fonksiyon değişimleri hakkında yorum yapabilmemize katkı sağlar.
3. Vestibüler migren, migren varyantları ve diğer vestibüler bozuklukların vertigolu ve vertigosuz periodda farklı aktivasyonlar göstermesi nedeniyle fMRG bu hastalıkların arasında ayırıcı tanıda yararlı olabilir.
4. Bu çalışma pilot çalışma niteliğinde olup daha ileri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. **Neuhauser HK.** Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol* **2007**; 20:40-46.
2. **Lempert T, Neuhauser H.** Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol* **2009**; 256:333-338.
3. **Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M.** Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* **2001**; 41:646-657.
4. **Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsavara Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA.** The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability world-wide. *Cephalalgia* **2007**; 27:193-210.
5. **Headache Classification Committee of the International Headache Society.** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* **2013**; 33:629.
6. **Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T.** The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* **2001**; 56:436-441.
7. **Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert.** Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* **2006**; 67:1028-1033.
8. **Neuhauser H, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T.** Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotological survey of the general population. *Neurology* **2005**; 65:898-904
9. **Radtke A.** Epidemiology of Vestibular Migraine and Related Syndromes. Colombo B, Teggi R. *Vestibular Migraine and Related Syndromes*. Switzerland: Springer, **2014**: 67-70.
10. **Basser LS.** Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain* **1964**; 87:141-152.
11. **Osterhaus JT, Guterman DI, Plachetka JR.** Healthcare resources and lost labor costs of migraine headache in the U.S. *Pharmacol Econ* **1992**; 2:67-76.
12. **Weisleder P, Fife TD.** Dizziness and headache: a common association in children and adolescent. *J Child Neurology* **2001**; 16:727-30
13. **Furman JM, Marcus DA, Balaban CD.** Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured daignostic review. *Curr Opin Neurology* **2003**; 16:5-13.
14. **Akdal G, Dönmez B, Öztürk V, Angın S.** Is balance normal in migraneurs without history of vertigo? *Headache* **2009**; 49:419-425.
15. **Akdal G, Balcı B, Öztürk V.** Follow up investigation of balance in migraineurs. *Neurology* **2008**; 70(11):299.
16. **Akdal G.** Vertigo ve dengesizlik. Öge AE, Baykan B. *Nöroloji*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, **2011**: 395-402.
17. **Brandt T, Strupp M.** General vestibular testing. *Clinical Neurophysiology* **2005**; 116:406-426.
18. **Tedeschi G, Russo A, Conte F, Tessitore A.** Vestibular migraine pathophysiology: insights from structural and functional neuroimaging. *Neurol Sci*. **2015**; 36:37-40.

19. **Lempert T, Neuhauser H, Daroff B.** Vertigo as a symptom of migraine. *N.Y. Acad. Sci* **2009**; 1164:242-251.
20. **Ferrè ER, Day BL, Bottini G, Haggard P.** How the vestibular system interacts with somatosensory perception: a sham-controlled study with galvanic vestibular stimulation. *Neurosci Lett* **2013**; 550:35-40.
21. **Lopez C, Blanke O, Mast FW.** The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience* **2012**; 212:159.
22. **Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA.** New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Front Neurol* **2015**; 6:12.
23. **Sharon JD, Hullar TE.** Motion sensitivity and caloric responsiveness in vestibular migraine and Meniere's disease. *Laryngoscope* **2014**; 12:969-73.
24. **Balaban CD.** Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms. *J Vestib Res* **2011**; 21:315-21.
25. **Lopez C, Blanke O.** The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev* **2011**; 67:119-46.
26. **Lewis RF, Priesol AJ, Nicoucar K, Lim K, Merfeld DM.** Dynamic tilt thresholds are reduced in vestibular migraine. *J Vestib Res* 2011; 21(6):323–30.
27. **King S, Wang J, Priesol A, Lewis R.** Central integration of canal and otolith signals is abnormal in vestibular migraine. *Front Neurol* **2014**; 5:233.
28. **Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, Chouchou F, Mauguière F, Isnard J.** Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol* **2014**; 76:609–19.
29. **Garcia-Larrea L.** The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin* **2012**; 42:299–313.
30. **Ferrè ER, Day BL, Bottini G, Haggard P.** How the vestibular system interacts with somatosensory perception: a sham-controlled study with galvanic vestibular stimulation. *Neurosci Lett* **2013**; 550:35–40.
31. **Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P.** Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* **2009**; 8:679–90.
32. **Porter JD, Balaban CD.** Connections between the vestibular nuclei and brain stem regions that mediate autonomic function in the rat. *J Vestib Res* **1997**; 7:63-76.
33. **Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM.** Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. *Neuroscience* **1998**; 84:559-67.
34. **Shore SE, Vass Z, Wys NL, Altschuler RA.** Trigeminal ganglion innervates the auditory brainstem. *J Comp Neurol* **2000**; 419:271-85.
35. **Schwedt TJ, Chiang C, Chong CD, Dodick DW.** Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* **2015**; 14:81–91.
36. **Marano E, Marcelli V, Di Stasio E, Bonuso S, Vacca G, Manganelli F, Marciano E, Perretti A.** Trigeminal stimulation elicits a peripheral vestibular imbalance in migraine patients. *Headache* **2005**; 45:325-31.

37. **Vass Z, Steyger PS, Hordichok AJ, Trune DR, Jancsó G, Nuttall AL.** Capsaicin stimulation of the cochlea and electric stimulation of the trigeminal ganglion mediate vascular permeability in cochlear and vertebro-basilar arteries: a potential cause of inner ear dysfunction in headache. *Neuroscience* **2001**; 103:189-201.
38. **Obermann M, Wurthmann S, Steinberg BS, Theysohn N, Diener HC, Naegel S.** Central vestibular system modulation in vestibular migraine. *Cephalalgia* **2014**; 34:1053.
39. **Schwedt TJ, Chong CD, Chiang CC, Baxter L, Schlaggar BL, Dodick DW.** Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia* **2014**; 34:947-58.
40. **Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M.** Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* **1998**; 121:1749-58.
41. **Russo A, Marcelli V, Esposito F, Corvino V, Marcuccio L, Giannone A, Conforti R, Marciano E, Tedeschi G, Tessitore.** Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine. *Neurology* **2014**; 82:2120–2126.
42. **Bulakbaşı N, Pabuşçu Y.** Neuro-otologic applications of MRI. *Diagn Interv Radiol* **2007**; 13:109–120.
43. **Furman JM, Marcus DA, Balaban CD.** Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol* **2013**; 12:706-15.
44. **Langhagen T, Lehrer N, Borggraefe I, Heinen F, Jahn K.** Vestibular migraine in children and adolescents: clinical findings and laboratory tests. *Front Neurol* **2015**; 5:292.
45. **Strupp M, Versino M, Brandt T.** Vestibular migraine. *Handb Clin Neurol* **2010**; 97:755–46.
46. **Russo A, Tessitore A, Giordano A, Corbo D, Marcuccio L, De Stefano M, Salemi F, Conforti R, Esposito F, Tedeschi G.** Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalgia* **2012**; 32:10
47. **Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA.** Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**; 98(8):4687–4692.
48. **Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM.** Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with ^[1]SEP migraine. *Arch Neurol* **1999**; 56(5):548–554.
49. **Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A.** Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* **2011**; 31(6):1937–1943.
50. **Tedeschi G, Russo A, Conte F, Salemi F, Tessitore A.** The role of BOLD-fMRI in elucidating migraine pathophysiology. *Neurol Sci* **2013**; 34(Suppl 1):47–50.
51. **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. *Ann Neurol* **2011**; 68(1):81–91.
52. **Sprenger T, Borsook D.** Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol* **2012**; 25(3):252–262.
53. **Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L, Bussone G.** Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci* **2010**; 31:19–22.

54. **Sprenger T, Magon S.** Can functional magnetic resonance imaging at rest shed light on the pathophysiology of migraine? *Headache* **2013**; 53(5):723–725.
55. **Teggi R, Colombo B, Rocca MA, Bondi S, Messina R, Comi G, Filippi M.** A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine. *Neurological science* **2016**; 37:1399-1402.
56. **Weiller C1, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC.** Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* **1995**; 1:658–660.
57. **Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M.** Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* **2001**; 85:886–899.
58. **Eulemberg P, Stoeter P, Dieterich M.** Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis. *Ann Neurol* **2010**; 68:241-249.
59. **Shin JH, Kim YK, Kim HJ, Kim JS.** Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings. *Cephalgia* **2010**; 34:58–67.
60. Şenol U. Manyetik rezonans görüntüleme temel ilkeler. 3. Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi Kitabı 2008; 53-55.
61. **Algm O, Özen Ç.** Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Sancak İT. *Temel Radyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, **2015**:97-125.
62. The FIL Methods group. **SPM Inc.**
63. **Patrick W.** *Essentials of Functional MR*. USA: CRC Press, **2011**.
64. **Agulhon C, Petravic J, McMullen AB, Sweger EJ, Minton SK, Taves SR, Casper KB, Fiacco TA, McCarthy KD.** What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron* **2008**; 59(6):932–946.
65. **Sykova E.** Diffusion properties of the brain in health and disease. *Neurochem Int* **2004**; 45(4):453-466.
66. **Spees WM, Yablonskiy DA, Oswood MC, Ackerman JJ.** Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: Magnetic susceptibility, $T_{(1)}$, $T_{(2)}$, $T^*_{(2)}$, and non-Lorentzian signal behavior. *Magn Reson Med* **2001**; 45(4):533-542.
67. **Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K.** Functional brain map- ping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* **1993**; 64(3):803-7.
68. **Hyde JS, Biswal BB, Jesmanowicz A.** High-resolution fMRI using multislice partial k-space GR-EPI with cubic voxels. *Magn Reson Med* **2001**; 46(1):114–125.
69. **Çelik T.** Multipl skleroz hastalarında motor uyarılara karşı beyinde oluşan aktivite değişikliklerinin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, **2009**.
70. **Peeters R, Sunaert S.** Clinical BOLD fMRI: Artifacts, Tips and Tricks. Stippich C. *Clinical Functional MR: Presurgical Functional Neuroimaging*. 2nd, Springer, **2015**:313-337.
71. **Lindquist M.** The statistical analysis of fMRI data. *Statistical science* **2008**; 23:439–464.

72. **Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M.** Migraine and magnetic resonance spectroscopy: a systemic review. *Current opinion in neurology* **2017**; 30(3):246-262.
73. **Péran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, Caltagirone C, Rascol O, Démonet JF, Sabatini U.** Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: A fMRI study. *Cortex* **2009**; 45(8):960-71.
74. **Garn CL, Allen MD, Larsen JD.** An fMRI study of sex differences in brain activation during object naming. *Cortex* **2009**; 45(5):610-8.
75. **Sabbah P, Simond G, Levrier O, Habib M, Trabaud V, Murayama N, Mazoyer BM, Briant JF, Raybaud C, Salamon G.** Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive task. *Eur Neurol* **1995**; 35:131-136.
76. **Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD.** MRI findings in migraine. *Rev neurology* **2005**; 161:661-5.
77. Russo A, Silvestro M, Tedeschi G, Tessitore A. Physiopathology of **Migraine**: What Have We Learned from **Functional Imaging**? *Curr Neurol Neurosci Rep*. **2017** Oct 23;17(12):95.
78. **Klingner CM, Volk GF, Flatz C, Brodoehl S, Dieterich M, Witte OW, Guntinas-Lichius.** Components of vestibular cortical function. *Behav Brain Res*. **2013**; 236(1):194-9.
79. **Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Müri RM.** Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol*. **2004**;17(1):17-25.
80. **Russo A, Silvestro M, Tedeschi G, Tessitore A. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging?** *Curr Neurol Neurosci Rep* **2017**; 17:95.
81. **Biyomedikal mühendislik.** MR fiziği. ANONİM.
82. **Salman M.** İntrakranial tümörlerin tanı ve evrelemede MR spektroskopisi ve MR perfüzyonunun değeri. Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, **2015**.
83. **Akdemir ÜÖ, Karabacak N, Atay LÖ.** Metabolik Beyin Görüntülemesinde SPM Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics* **2017**; 3(2):182-92.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hazal Selvi Öztoprak

Doğum yeri ve tarihi: Kırşehir/ 11.07.1989

Medeni durumu: Bekar

Adres: Çukurova Üniversitesi Çamlıtepe konukevi Z-04 Sarıçam/ADANA

Telefon: 05062779427

Faks: -

E-posta: hazal_selvi@hotmail.com

Mezun olduğu tıp fakültesi: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa mezuniyet derecesi:

Görev yerleri: Çorum Sungurlu Devlet Hastanesi

Dernek üyelikleri: Türk Radyoloji Derneği

Alman burslar: -

Yabancı diller: İngilizce