

5508

T. C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

# MİGRENLİ HASTALARDA GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan BİLİR

Ankara, 1989

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

## T E Ő E K K Ő R

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Doç. Dr. Ceyla İRKEÇ'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Reha KURUOğLU'na teőekkür ederim.

Ayrıca çalışmada kontrol grubunu oluşturan stajyer doktor arkadaşlara ve hastane personeline, EEG laboratuvarı teknisyenlerine, yazılmasında büyük emeği geçen Nöroloji Anabilim Dalı sekreteri Sayın Satı Altındal'a ve daktilo edilip kitap haline getirilmesindeki hizmetleri için daktilografi ğretmeni Sayın Bekir Yürür'e bu fırsatla teőekkür ederim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	6
Migren	
Uyarılmış Potansiyeller	
ARAÇ ve YÖNTEM .....	15
BULGULAR .....	18
TARTIŞMA .....	28
ÖZET .....	33
SUMMARY .....	34
KAYNAKLAR .....	35

## G İ R İ Ş VE A M A Ç

Nöroloji kliniklerinde ayaktan tedavi gören hastaların büyük bir oranı başağrısından yakınmaktadırlar. Yalnızca migren nüfusun %10-15'ini etkilemektedir(1,2). Bu şartlar altında ileri diagnostik aletlerle başağrılıları arasında ayırıcı tanı yöntemleri aramak gerekliliği doğmuştur.

Migren tanısının konmasında yardımcı olacak bir laboratuvar incelemesi olup olmadığı, öteden beri bir merak konusu olmuştur. Bu incelemeler arasında en çok üzerinde durulanlardan biri elektrofizyolojik yöntemlerdir. İlk çalışmalar elektroensefalografi(EEG) ile yapılmış olup,1945 de Engel ve arkadaşları tarafından migren atağındaki EEG anormalliklerinden bahsedilmiş ve ataklar arası anormallikler de 1947'de Dow ve Whitty, 1952'de Ulett ve arkadaşları, 1956'da Heych, 1960'da Selby ve Lance ve 1961'de Camp ve Wolff tarafından bildirilmiştir (3,4,5,6,7,8). Weil 1952 de EEG'lerinde yüksek voltajlı bir paroksizmal yavaş dalga aktivitesi görülen bir kısım migrenli hasta tarif etmiş ve bu grup için "distritmik migren" terimini önermiştir (9).

İlk defa 1959'da Golla ve Winter ve 1964'te Symith ve Winter paroksizmal başağrılı hastaların fotik stimulas-yona karşı karakteristik EEG cevaplarının gösterdiğini tanımlamıştır(10,7). Golla ve Winter migrenli 115 hastadan %96'sında fotik stimulas-yon sırasında beta frekanslarında stimulas-yon verdiklerinde kontrollere göre daha büyük amplitüdü dalgalar elde etmişler ve bu yanıtı "H yanıtı" olarak tanımlamışlardır (10, 11).

Selby ve Lance epilepsiyle migrenin ilişkisini ortaya atmışlar (6) ve anormal EEG bulgularının görüldüğü serebral disritmiye sebep olan bir mekanizma olduğunu düşünmüşlerdir. Bazı araştırmacılar da migrende

EEG önemini inkâr etmişler ve migrenli bir hastada EEG'sinde anormal aktivite görülünce intrakranial patoloji için ileri tetkiklerin yapılmasını ileri sürmüşlerdir. Yapılan gamma ensefalografi, pneumoensefalografi, arteriografi ve tüm diğer tetkikler normal olarak değerlendirilmiştir(12,13).

Maalesef diğer araştırmacılar da sonuçlarıyla aynı fikirde olmamışlardır. 1947 de Dow ve Whitty, 1950 de Hill ve Parr, 1952 de Ulett ve arkadaşları, 1953 te Locketz ve Galdensohn, 1956 da Heych, 1960 da Selby ve Lance, 1964 te Symith ve Winter, 1963 te Fenyö ve Szendrői, 1963 te Tashew, 1965 te Tawle, 1965 te Kooi ve arkadaşları, 1966 da Giel ve arkadaşları, 1968 de Magnus, 1975 te Parsonage, 1979 da Chnitiani ve arkadaşları dahil birçok yazarlar vakalarının %22-61'inde spesifik olmayan anormal aktivitelerden bahsetmişlerdir (1,4,5,6,7,14,15,16). Bu anormal aktiviteler asimetrik alfa ritmi, delta veya theta frekansında yavaşlama, paroksizmal hızlı aktivite, hiperventilasyon ve fotik stimülasyonda aşırı cevaptan keskin dalgalar, fokal slow ve epileptik aktivitelere kadar değişkenlik göstermektedir (1,7,12,13,14,15,16).

Jonkman ve Lelieveld 1981 de migrenli hastaların interiktal EEG'lerinde spontan EEG aktivitesinin komputer analiz değerlerinin sistematik değerlendirmelerini yapmışlardır(17). Migrenli hasta grubuyla kontrol grubunun EEG'lerinden ayırdedebilmek için objektif kriterlerinin bulunup bulunmadığını araştırmışlardır. Birçok parametreler çalışılmış ve çeşitli parametre kombinasyonlarıyla migren hastalarında %55 anormallik tespit etmişlerdir.

1959 da Golla ve Winter'in migrenli hastalarda fotik stimülasyon sırasında buldukları ve "H yanıtı" olarak tanımladıkları yüksek değerler üzerine(10), 1965 te Richey ve arkadaşları bir kısım migrenli hasta üzerinde görsel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmalarını başlatmışlardır(18). Bu cevabın bir veya daha fazla komponentinin büyütülebileceği hipoteziyle

ortalayıcı teknik kullanarak daha detaylı bilgi veren bir metodla migren hastalarına tek flaş stimulus vererek görsel uyarılmış potansiyelleri araştırmışlardır. Bu potansiyellerin oksipital ve santral bölgelerdeki komponentleri incelenmiştir. Migrenlilerde ışığa karşı serebral cevabın artabileceğini ileri süren hipotez çalışmayla gerçekleşmemiş ancak migrenli hastaların total grubunda ve kadın hastalarda oksipital komponentlerinin bir kısmında hem latans hem de amplitüdlerinde önemli bulgular saptanmıştır.

1970'li yıllarda uyarılmış potansiyellerin nörolojik hastalıklarda kullanılmasında çok ilerleme kaydedilmiştir(19). Aynı zamanda migren fizyopatolojisinde değişik teorilerin ileri sürülmesi bu alanda VEP çalışmalarını hızlandırmıştır. Uyarılmış potansiyelleri nörotransmitter anormalliklerin bulunduğu parkinsonizm(20), fenilketonuri(21) ve sinir sisteminin iskemik hadiseler(22) gibi diğer faktörlerle değişiklik göstermesi ve klinik durumun şiddetiyle bağlantılı bulunduğu tespit edilmiştir. Psikoaktif ilaç kullanımı sonucu uyarılmış potansiyellerde değişiklikler saptanmıştır(23). 1970te Regan ve Heron ile 1975 te Maclean ve Appenzeller migren atağı esnasında çalışmışlar ve iskemi olduğu düşünülen hemisfer üzerinde VEP amplitüdünde değişiklikler bulmuşlardır(24,25).

1978'de Kennard ve arkadaşları(26) migrenlilerde ataklar esnasında dama tahtası tarzında stimülasyon uygulayarak VEP çalışmışlar ve aynı yaş grubundaki kontrollere göre major pozitif dalga latansının daha uzamış ve amplitüdünün daha büyük olduğunu saptamışlardır. Sonuçları nörotransmitter anormalliğinin bir göstergesi olarak yorumlamışlardır. Aynı zamanda başağrısının farklı lokalizasyonu nedeniyle cevaplarda asimetri bulmuşlar, sol yarım başağrısı olanlarda daha büyük amplitüd tespit etmişlerdir.

1982 de Connolly ve 1983 te Gawel flaş yöntemiyle çalışarak VEP'lerde normal kişilerle migrenli hastaların başağrısı olmadığı dönemlerde

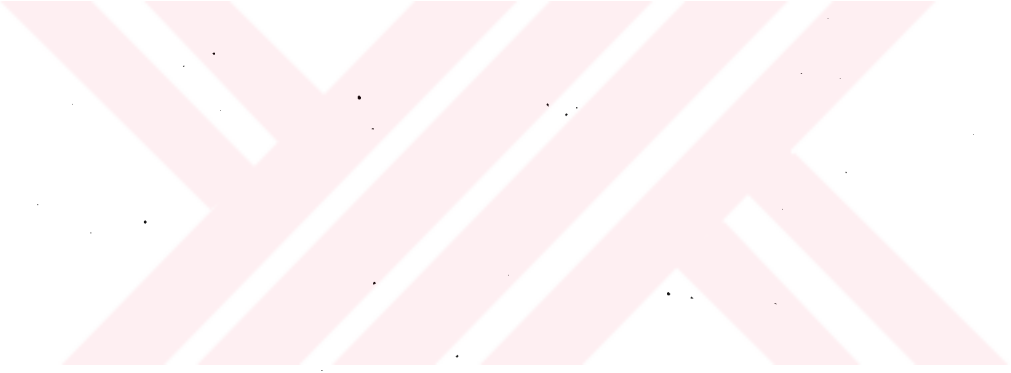
amplitüd ve latanslarını karşılaştırmışlardır(27, 28). Bu çalışmalarında migrenli hastalarda bazı VEP anormallikleri tespit etmişlerdir; her iki araştırmacı da migrenli grupta gecikmiş latans ve  $P_{100} - N_{120}$  amplitüdünde büyüme saptamışlardır. Ancak Gawel bu değişikliklerin sağ yarım başağrısı olanlarda ortaya çıktığını belirtmiştir.

1982 ve 1984 te Nyrke ve arkadaşları, devamlı veya hızlı frekanslarda stimülasyon vererek elde olunan "steady-state" yöntemiyle VEP çalışmaları yapmışlar ve migrenli hastalarda yüksek amplitüdümler olduğunu saptamışlardır(29,30).

1986 da Polich klasik migrenli hastaların değerlendirilmesinde dama tahtası şeklinde görüntü oluşturularak "paternshift" VEP tekniğiyle daha önce bu yöntemle elde olunan bulguların(26) genişletilmesi amacıyla, ayrıca tam saha ve yarım saha stimülusları uygulayarak başağrısının genel ve muhtemelen spesifik etkilerini elektrofizyolojik olarak tayin etmeye çalışmışlardır(31). İlaveten VEP'lerin yaşa duyarlı olduğu gösterilmiş olduğundan(32) hasta grup ile karşılaştırma grubu çok yakın eş yaşta gruplandırarak çalışmışlardır. Ancak  $P_{100}$  komponentinin latans ve amplitüdümleri hafifçe uzamış ve küçük bulunmuşsa da (2-3 msn, 1-2 uv) migren ve kontrol hastalarda önemli farklılıklar demonstre edilmemiştir. Elde edilen bu önemsiz etkilerle, yarım saha uyarıları ve lateral elektrodlerden alınan kayıtlardan da farklılık olmadığını ortaya koymuştur. İstatistiksel önem taşımakla birlikte sol yarım başağrılarında daha düşük  $P_{100}$  amplitüdümleri bulunmuştur.

1987 de Podoshin ve arkadaşları migren hastalarının beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerini (BAEP) normal kontrollerle kıyaslamışlardır(33). Normal ve migren krizleri arasındaki dönemde hastaların benzer BAEP sonuçları olmasına rağmen, migren krizi sırasında önemli derecede fark olduğunu ve bu bozulmanın artmış stimulus hızıyla olduğunu göstermişlerdir.

Teshisi halen klinik öyküye dayanan migrende(34) basit ve rutinde uygulanabilecek bir tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bugüne kadar yapılan elektrofizyolojik çalışmalar bu soruna çözüm getirmemiştir. Bu konudaki çeşitli VEP çalışmalarıyla bir sonuca varmak güçtür. Bu çalışmada amaç halen dünyada en geçerli VEP yöntemi olarak rutinde kullanılan şekil uyarısıyla elde olunan görsel uyarılmış potansiyellerde migrene has bir anormallik olup olmadığıdır. Çalışma, rutinde kullanılabilir objektif bir laboratuvar testi olduğundan, eğer yararı gösterilirse, klinisyene tanıda yardımcı olabileceği gibi hastaların takip ve tedavisinde de yararlı olabilir.





## GENEL BİLGİLER

### MİGREN

Migren herediter olarak geçen, paroksizmal nitelikli, sıklıkla unilateral ve zonklayıcı baş ağrıları ile karakterize, kranial damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Toplumda en sık görülen baş ağrısı tipi olduğu gibi değişik ülkelerde yaklaşık olarak toplam nüfusun %5-10'unun migrenli olduğu sanılmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda bulunur(35).

Migren kavramı tek yanlı baş ağrısı ve kusmanın eşlik ettiği paroksizmal serebral disfonksiyon olarak tanımlanabilir. Ancak bu tanımlama genişletilmiş ve bilateral baş ağrılarına da kapsama almaktadır. Hastaların kimi eşlik eden nörolojik belirtileri ile birlikte olan unilateral baş ağrısı nöbetleri yanında bütün başı da içerisine alan ve unilateral baş ağrılarına da eşlik eden bulguları da içeren baş ağrısı nöbetleri geçirebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda da migren için tipik, birdenbire başlayan, şiddet ve ağrı özelliği bakımından migrene özgü kusma ve fotofobinin eşlik ettiği baş ağrısı nöbetleri geçirirler, fakat bu nöbetlere görsel ya da diğer nörolojik bozukluk belirtileri öncülük ya da habercilik etmez.

Bu özellikler göz önüne alınarak migren en sık rastlanan türleri ile iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Klasik migren ("Nörolojik migren" veya "tipik migren")
2. Adi migren ("Atipik migren")

Fokal nörolojik belirtilerin öncülük etmediği migren tipi baş ağrıları.

Baş ağrısı nöbetlerine öncülük eden fokal nörolojik belirtiler skotomalar, hemianopsi, tek yanlı pareteziler, hipoesteziler veya konuşma

bozuklukları gibi belirtilerin bir veya birkaçıdır. Bu semptomlar 5-15 dakika sürer ve bunu takip eden dönemde şiddetinde gittikçe artış gösteren baş ağrısı krizi bir saat civarında maksimum değerine ulaşır. Bu nöbetlere irritabilite artışı ve bulantı sıklıkla eşlik eder, çoğu kez de fotofobi, kusma olabilir. Ağrının şiddeti kişiden kişiye ve nöbetten nöbete çok değişkendir. Ortalama 8-24 saat sürebilir. Çok daha kısa ya da daha uzun baş ağrısı krizleri olabilir(35,36).

Migren gelişmesinde birden çok faktörün rol oynaması migrenin tek bir patogenetik antiteye bağlı olmadığını göstermektedir(37). Sıklıkla aileseldir ve vakaların %60-80'inde ailesel öykü elde edilir(35,37). Migrene yakalanma eğiliminin otozomal resesif geçişli olduğu bildirilir. Ne var ki bazı çalışmalar herediter faktörlerin umulduğundan daha az önem taşıdığını göstermiştir(38).

Kadınlarda migren ataklarıyla menstrüel dönemlerinin sıkı ilişkisi vardır(39). Birçok kadında menstruasyon döneminde migrenlerinin başladığı veya o dönemde ataklarının daha şiddetli geçtiği bilinmektedir. Bazı kadınlarda hamilelikleri esnasında ataklarının olmadığı bilinir. Diğerlerinde ise hamileliklerinin erken aylarındaki dönemde baş ağrılarını şiddetlenmektedir(40). Migrenin hamilelik ve menstruasyonla ilişkisi endokrin dengedeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülür(41,42). Atakların her zaman östrojen seviyelerinin düşük olduğu zamanlar meydana geldiği bilinmektedir(43) ve östrojen seviyesinin yüksek tutulmasının gerektiği zamanlarda bunun ihmali veya iptalinde oluşur. Bu görüş baş ağrısının şiddetlendiği veya tedavisi için oral kontraseptif ilaç alan genç kadınlardan elde edilen bilgilerle desteklenmektedir(44,45).

Migrenin immunolojik ve allerjiyle ilişkisi açık değildir. Migrenle allerjik astım veya saman nezlesi gibi bilinen hipersensitif hallerin hiçbir ilgisi yoktur(46). Fakat nedense bir migren atağı esnasında

komplemanlar aktive olmakta, antikor antijen reaksiyonu olasılığı düşünülmektedir(47).

Migren başağrısı sıklıkla sabah uandıktan sonra başlar fakat günün herhangi bir saatinde oluşabilir(35). Hastaların çoğunda gerilime sokan stresli durumlar esnasında veya sonrasında migren gelişir(48,49). Bu olaylar spesifik değildir ve genelde yorucu işler, fazla aydınlığa maruz kalma, hafif hipoglisemi(36,50), hava değişiklikleri, yüksek rakımlı yerlerde kalma, vasodilatatör ve reserpin ihtiva eden çeşitli ilaçlar kullanmadır(36). Bazı hastalarda gıdalarla alınan tyramin ve feniletillen amin gibi katekolamin metabolizmasına etkili maddeler migren krizini ortaya çıkartabilirler. Bu tip migrenlilerde tyramin-o-sulfatazda eksiklik kabul edilmiş ve tyramin fazlalığı katekolaminlerin salınmasına sebep olup, migrenin vasokonstriktif fazını başlattığı kabul edilmiştir(51,52).

Nörolojik semptomlardan sorumlu tutulan serebral arterlerin vasokonstriksiyonu arteria carotis interna dallarındaki kan akımın azalması gözlenerek desteklenmiş ve intrakranial arterlerin dilatasyonunu sağlayan amylnitrit veya %10 CO<sub>2</sub> inhalasyonu yapıncaya kadar visuel veya nörolojik semptomlar şeklinde bozulma gösterilmiştir. Migrenin vaskuler teorisi cerrahi gözlemlerle ekstrakranial arterlerinde ağrı kaynağı olabileceğinin desteklenmesiyle de kabul edilmiştir. Ancak bu teori migrenli hastalarda intrakranial ve ekstrakranial arterlerde niçin periodik olarak spazm ve dilatasyon olduğunu, bulantı ve kusmanın sebebini veya temporal damarlar ve çevre dokusunda hassasiyeti izah etmemektedir.

Belirli damarların kontriksiyonunun migrenli hastalarda norepinefrin gibi aminlerin salınmasıyla sebep olduğunu ileri süren hipotez ileri sürülmüştür(35). Bunlar kuvvetli vasokonstriktor olarak bilinmektedir. Bazı migrenli hastalarda atakları esnasında katekolaminlerin ter-

minal metabolitlerinin özellikle serotonin türevi 5-hidroksi indol asetik asit (5 HİAA) ve norepinefrin ve epinefrin türevi vanil mandelik asit (VMA) bol miktarda salınır. Migrenin prodromal safhasında artış gösteren trombosit agregasyonunu başağrısı esnasında azalma takip eder(53). Migrenin prodromal devredeki artışına ve başağrısı esnasındaki azalışına paralel olarak seratonin seviyeleri paralellik gösterir(54). Trombositler kanda mevcut seratoninlerin hepsini içerir ve agregasyonda serbest bırakır. Migren esnasındaki plazma seratonin seviyelerindeki değişikliklere sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Trombosit agregasyonu ADP, epinefrin ve arachidonik asit ile artar ve kümelenmiş trombositler ADP, seratonin, histamin, epinefrin, norepinefrini ve arachidonik asidi serbest bırakır. Bundan dolayı başlangıçta trombosit agregasyonunun serbest bıraktığı maddeler trombosit agregasyonunun ikinci fazını oluştururlar. Serbest katekolaminler vasokonstriksiyonu başlatabilir ve bu arada arachidonik asit birkaç tip prostoglandine dönüşür ve serebral vasokonstriksiyon, serebral iskemi ve serebral kan akımında azalmaya sebep olur. Prostoglandinler ayrıca migrenin sık görülen özelliklerinden olan bulantı ve kusmaya neden olurlar(55). Serebral vasodilatasyon ve artmış kan akımı muhtemelen migrenin başağrısı safhasındaki trombositlerden seratonin ve katekolamin boşalmasına bağlıdır veya prodromal devredeki serebral iskemi ve laktik asidozis sonucu reaktif bir vasodilatasyonu temsil eder. Kranial ağrı reseptörlerinin hassasiyetini artıran seratonin genişlemiş kan damarları çevresindeki ekstraselülüler boşluğa salınır. Migren başağrısı sensitize ağrı reseptörlerindeki bradikin ve diğer doku kininlerinin etkisi sonucu olabilmektedir(37). Fakat katekolamin-seratonin hipotezi başağrısının paroksizmal natüri veya unilateral oluşunu açıklamaktadır.

Son zamanlarda migren başağrılarınin açıklanmasında bir de "santral ağrı" kuramı vardır. Ağrının santral tabiatında olduğu ve periferal olmadığı düşünölmektedir. Buna göre migren patogenezisinde santral antinosiseptif sistemde nörotransmitter anormalliklerinin olduğu, beyinde seratonin, dopamin ve noradrenalin yetersizliği bulunduğu söylenmektedir. Ekstrakranial ve intrakranial vasküler değişmeler ise nöral olay sonucu gelişen ikincil olaylardır(56,57,58). Şayet migren santral antinosiseptif sistemin bir izahı olarak kabul edilirse, bundan sonra alışılacelmiş diğnostik yöntemlerin yeniden tetkiki önem kazanmaktadır.

Migrenli hastalarda kan sayımı, idrar tahlili ve kafa grafileri tamamen normaldir. Başağrısı olmayan dönemde normal olan BBT migren atağını takiben birkaç gün içinde yapılırsa, fokal serebral ödem varlığını gösterebilir(59). Objektif bir tanı testi olmaması nedeniyle bu hastalıkta teşhis halen öykü ile konmaktadır(34). Parkinson hastalığında çeşitli görsel uyarılmış potansiyellerin bilinmesi(60) ve bazı hastalarda haloperidol gibi antidopaminerjik bir ilaç kullanılmasıyla benzer transmitterlerin VEP oluşmasında etken olduğunun düşünölmesi(61) çeşitli nörotransmitter anormalliklerin ortaya konduğu migren tanısında görsel uyarılmış potansiyel testlerinin önemini artırıyor görünmektedir.

## U Y A R I L M I Ş P O T A N S İ Y E L L E R

Uyarılmış potansiyel verilen çeşitli duyuşal uyananlarla santral ve periferik sinir sisteminde ortaya çıkartılan elektriksel bir cevaptır. Klinikte görsel uyarılmış potansiyel (VEP), beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) olmak üzere başlıca üç temel test olarak uygulanmaktadır. Son onbeş yıldır bu testler hızlıca gelişerek yararlı klinik tanı yöntemleri olmuştur(19).

1950'li yıllara kadar elektroensefalogram insan korteksinin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi edinebileceğimiz tek teknikti(19,62). Örneğin: Fotik stimulasyon esnasında bir ışık flaşının oluşturduğu görsel uyarılmış potansiyel EEG'de görülebilir. Uyarılmış potansiyellerin çoğunluğu ise rutin EEG kayıtlarında görülemezler. Bunun sebebi amplitüdünün EEG amplitüdüne göre çok düşük olmasıdır. EEG amplitüdüleri 20-100 mikrovolt (uv) arasında değişirken uyarılmış potansiyel amplitüdüleri ancak 1-20 v kadardır. İlk yıllarda bu potansiyellerin belirlenmesindeki en büyük güçlük küçük amplitüdü bu dalgaların EEG'de normal zemin aktivitesinde kaybolmalarıdır. Sumasyon yeteneği olağanüstü hassas ve çabuk olan bilgisayarların devreye girmediği dönemlerde mekanik veya matematiksel bir yöntemle çok uzun süren ve hata aralığı çok geniş olan bir teknikle bu potansiyelleri ortaya çıkarmaktaydılar. Evok potansiyellerin klinik kullanımında transistor teknolojisinin ilerlemesinin büyük katkısı vardır. Ayrıca 1960'lı yılların sonları ve 1970'lerin erken döneminde fizyolojik amplifikatörlerde önemli ilerlemeler yapılmış ve bu sayede daha büyük amplifikasyon sağlanmıştır(19).

Uyarılmış potansiyellerin beynin spontan elektriksel aktivitesinden ayrılması bilgisayarla yapılmakta, eksternal stimulusların çok sayıda tekrarlanmasıyla elde edilen birbirinin benzeri bu cevapların ortalaması alın-

makta, magnifiye edilerek ekrana ve kâğıt üzerine kayıtlar yapılmaktadır. Tekrarlayıcı birkaç yüz stimulustan sonra elde edilen cevapların ölçümü ve yorumunda kullanılan en önemli faktörler latans, amplitud ve dalganın konfigürasyonudur. Stimulusun başlangıcından uyarının elde edilmesine kadar geçen zaman olarak bilinen latansın yorumda katkısı büyüktür.

İlgili duysal sistem ve yolların fonksiyonlarında objektif ölçü değerleri sağlayan uyarılmış potansiyeller çok sayıda nörolojik hastalığı olan hastalar ve normal şahıs grupları üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Klinikte kullanma alanı çok genişleyen uyarılmış potansiyeller özellikle aşağıdaki esaslara dayanır:

1. Nörolojik muayene ile tanı konamıyan durumlarda objektif duyu anormalliğini ortaya koymak için,
2. Demyelinize hastalıklarda klinikte şüphelenilmeyen lezyonların saptanmasında,
3. Hastalıkların anatomik dağılımlarının tayininde,
4. Hastalıkların klinik takibinde objektif değişikliklerinin izlenmesi konularındadır. Bu nedenle klinik nörolojik muayenenin üretilebilir, hassas ve kantitatif genişletilmesini sağlamaktadır(19).

Uyarılmış potansiyellerin önemli bir alanını teşkil eden görsel uyarılmış potansiyeller oldukça basit ve invazif olmayan bir tetkiktir. Görsel uyarılmış potansiyellerin belirlenmesi nöroloji kliniklerinde rutine girmiş uygulamadır. Ancak evrimini tamamlamış bir prosedür değildir. Cihazların standardizasyonu sağlanamamıştır. Potansiyellerin kaydedildiği ana monitörler ve elektrodlar arasında fazlaca bir fark olmamakla birlikte kullanılan stimuluslar arasında belirgin farklar görülmektedir.

Görsel uyarılmış potansiyellerin kaydı için gerekli cihazlar; elektrodlar, stimulatörler, amplifikatörler ve ortalayıcı sistemdir. Görme yollarının araştırılmasında en çok kullanılan stimulus hastanın karşısına

yerleştirilen ekranda damatahtası tarzında siyah-beyaz karelerden oluşan şekilli uyarandır. Diğer bir adıyla "reversal" yani dönüşümlü stimolustur. Dama tahtası siyah-beyaz kareleri stimolasyon sırasında birbirine dönüşürler. Ancak görme sinirinin önünde oluşabilecek opasitelerin varlığında şekilli stimoluslar algılanamayacağı için flaş stimolus uygulanarak optik sinirin uyarılmasına çalışılır.

VEP potansiyellerini etkileyen çok çeşitli faktörler mevcuttur. Bunların bir kısmı teknik, bir kısmı ise hastaya bağlı nedenlerle oluşmaktadır. Hastaya bağlı faktörler: Yaş, görme keskinliği, cinsiyet, göz dominansı ve ilaçlardır. Teknik faktörler ise luminans, kontrast, renk, stimolus uzaklığı, büyüklüğü ve lokasyonu, yarım saha stimolasyonu, şekilli uyarın büyüklüğü, şekilli uyarın frekansı ve doğrultusu, stimolatör tipidir. Şekilli stimoluslar şekilleri görebilen gözlerde flaş stimolasyonuna göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Görsel uyarılmış potansiyeller en yaygın olarak optik sinirin demyelinizasyonunun sık bulgu olduğu bilinen multiple skleroz(63) tanısında kullanılmaktadır. Etkilenmiş göz dama tahtası stimoluslarıyla uyarıldığında kortikal cevaplar optik nöritisli hastalarda anormal olarak gecikmiştir ve görme bozukluğu veya herhangi bir oftalmolojik hastalık öyküsü bulunmasızın bazı gecikmeler tespit edilmiştir. Şiddetli veya akut hastalığı olanlarda hafif veya kronik hastalığı olanlara göre daha belirgindir. Bu nedenle tedavi monitorizasyonunda objektif bir test olarak karşımıza çıkmaktadır.

Görsel uyarılmış potansiyellerle görme alanı ve görme keskinliği araştırması yapılmaktadır. Kortikal körlük, histeri, temaruz, retinal ve optik nöropatiler, amliyopi, glokom, albinizm teşhis, ayırıcı tanı ve takibinde yararlanılmaktadır. Ayrıca çok çeşitli jeneralize santral sinir sistemi hastalıklarında, anterior görme yolları kompresif lezyonlarında ve arka görme yolları çeşitli hastalıklarında da patolojik bulgular gös-



terebilmektedir. Son yıllarda birçok kullanma yeri olan görsel uyarılmış potansiyeller her yaştaki çocuklarda ve yetişkinlerde halen araştırmaların devam ettiği bir alan olmaya devam etmekte ve tüm vakalar daha derin araştırmaları beklemektedir(19).



## A R A Ç ve Y Ö N T E M

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü'ne başvuran ve klinik olarak migren tanısı konan 30 hastayı kapsamaktadır. Migren dışı diğer başağrıları çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastaların tam bir fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Kontrol grubu sağlıklı ve hiçbir nörolojik şikayeti olmayan 24 normal denekten oluşmuştur. Migren grubunun 22 si kadın, 8 i erkekti ve yaş ortalaması 33.0 (SS: 10, 58) idi. Kontrol grubu yaş ortalaması arasında fark önemsizdi (t: 1,70p > 0,05).

Migrenli hastaların seçiminde:

- a. Ağrının paroksizmal olması
- b. Ağrının unilateral olması
- c. Başağrısına kusma ve bulantının eşlik etmesi
- d. Görsel, duysal, motor ve psikolojik ön belirtilerin olması
- e. Aile öyküsünün olması kriterlerinden hastada en az üçünün bulunması koşulu arandı. Ayrıca çalışmaya sadece tek taraflı başağrısı olan hastalar (sağ veya sol) katıldı. Hastalık süreleri 1-26 yıl arasında değişmekteydi. İncelenen hastalar proflaktik ilaç tedavisi kullanmaktaydı. Bütün hastalar ve kontroller sağ ellerini kullanıyorlardı. Tüm araştırılan şahıslara çalışma hakkında bilgi verildi.

Hastaların rutin kan ve biokimya tetkikleri olarak hemoglobin, beyaz küre, sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, üre, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, globulin, serum transaminazları, alkalin fosfataz, asit fosfataz, total bilirubin, direk ve indirek bilirubin değerlerine bakıldı. Kafa, servikal vertebra, sinus grafileri ve gerekli görülenlerde bilgisayarlı beyin tomografileri elde edildi. EEG labo-

ratuvarımızda rutin EEG kayıtları alındı. Kayıtlar 8 kanallı bir aletle, uluslararası 10-20 sistemine göre, monopolar ve bipolar bağlantılar kullanılarak gümüş disk elektrodlarla yapıldı. Aletin kalibrasyonu 5mm-50 mikrovolt ve yazdırma hızı 30 mm/saniye'ye göre ayarlanmıştır. Kayıt sırasında çevrede tam bir sükûnet sağlanmaya çalışılmıştır. Hastalara beş dakika süren istirahat döneminden sonra üç dakika hiperventilasyon yaptırılmış ve ardından intermittant fotik stimülasyon uygulanmıştır.

VEP incelenmesinden önce tüm hasta ve kontrollerin vizyon muayeneleri yapıldı. 7 kişide (%23,3) refraksiyon kusuru tespit edildi. Düzeltmeyle tam gören bu kişilerin VEP incelemeleri gözlükle yapıldı.

VEP kayıtları migren krizinde incelenen bir hasta dışında interiktal dönemde yapıldı. Tüm kayıtlar nöroloji bölümü elektrofizyoloji laboratuvarında DISA 2000 aleti kullanılarak yapıldı. Kayıtlar 10-20 sistemine göre Oz pozisyonuna aktif, Fz pozisyonuna referans ve Fpz pozisyonuna toprak elektrod yerleştirilerek yapıldı. (Şekil 1) Aktif ve referans elektrodlar olarak 25004 platin iğne elektrodları kullanılarak tetkik sırasında impedans 2 K ohm'a indirildi. Toprak elektrod olarak da 13L20 disposibl yüzeyel elektrod, elektrod pastasıyla birlikte kullanıldı.

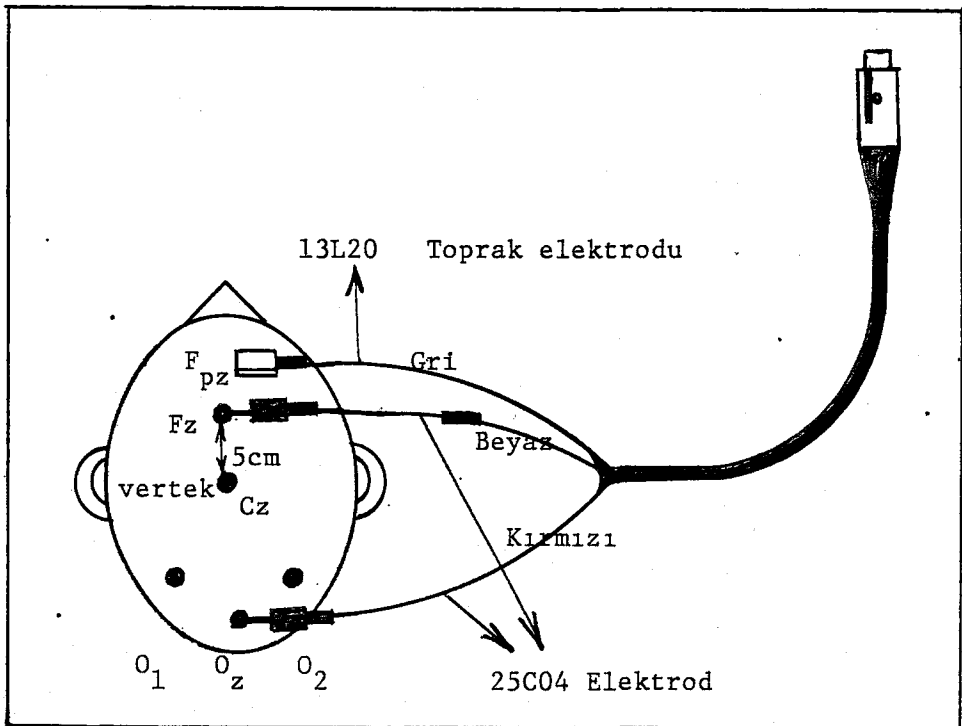
Uyarılar 1 Hz'lik frekansla değişim gösteren 15°X 20°'lik bir televizyon monitoruyla verilmiş ve dama tahtası tarzında %100 kontrastlı siyah-beyaz karelerden oluşturulmuştur. Monokuler alınan kayıtlar sırasında hastalar monitordan 70-100 cm uzaklıkta oturtuldu. Bu durumda her kare 100 cm'den göze 102'lik bir açıyla gelmekteydi. Amplifikatör frekans limitleri 1-100 Hz arasında seçilerek kas artefaktlarından arındırıldı. Çalışma tek kanallı olarak yapıldı. Kayıtlarda süpürme hızı 50m/s, analiz zamanı 500ms, hassasiyet 5 mikrovolt (uv), kağıda çekiş hızı 5cm/s idi. Stimülasyon tek göz için 200 saniye sürdü ve stimülasyon bitiminde ortalayıcı otomatik olarak duruyordu. Tüm hasta ve kontroller için aynı

yöntem uygulandı. VEP kayıtları hasta grubunun tümünde trase halinde elde edildi.

Hastalar ekranın tam ortasına fiksasyon yaparken bir göz rondel ile kapatıldı. Diğer göz için 200 uyarı verilerek ortalandı. Yanıtların güvenilirliğinden emin olmak için kimi hastalarda, test ikinci kez tekrarlanarak, hafızaya alınmış olan ilk kayıtla üstüste kondu ve kıyaslandı. Diğer göz içinde aynı işlem uygulandı. Elde olunan cevaplarda P 100 noktasının latansı, isoelektrik hattan tepe noktasına kadar ölçülen amplitüdü ve ayrıca izoelektrik hattan aşağı defleksiyondan, yeniden çıkan bacağın izoelektrik hatta ulaştığı yere kadar ölçülen P 100 dalgasının süresi incelendi. Ayrıca 27 hastada 50-120 ms arasındaki en belirgin ikinci negatif tepe olan N 145 dalgasının da latansı ölçüldü.

Hasta ve normal gruplar ortalamaları arasındaki farkın önem kontrolü için t testi kullanıldı(64).

ŞEKİL 1. Elektrodların yerleştirilmesi. Aktif elektrod kafa arkasında oksipital bölgeye (Oz), referans elektrod verteksin (Cz) 5 cm. önüne ve toprak elektrod altına (Fpz) yerleştirildi.



## B U L G U L A R

Çalışmaya alınan migrenli hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. 10 hastada (%33) servikal vertebralara ait dejeneratif değişiklikler, 8 hastada (%26,6) water's grafisinde aerasyon azalması ve mukoza kalınlaşması vardı. 1 hastada(%3,3) karaciğer fonksiyon testleri bozuktu. 3 hastada (%10) temporal bölgelerde, hiperventilasyon ile artan paroksizmal theta yavaşlaması tarzında EEG anormalliği tespit edildi.

TABLO 1: HASTA ÖZELLİKLERİ

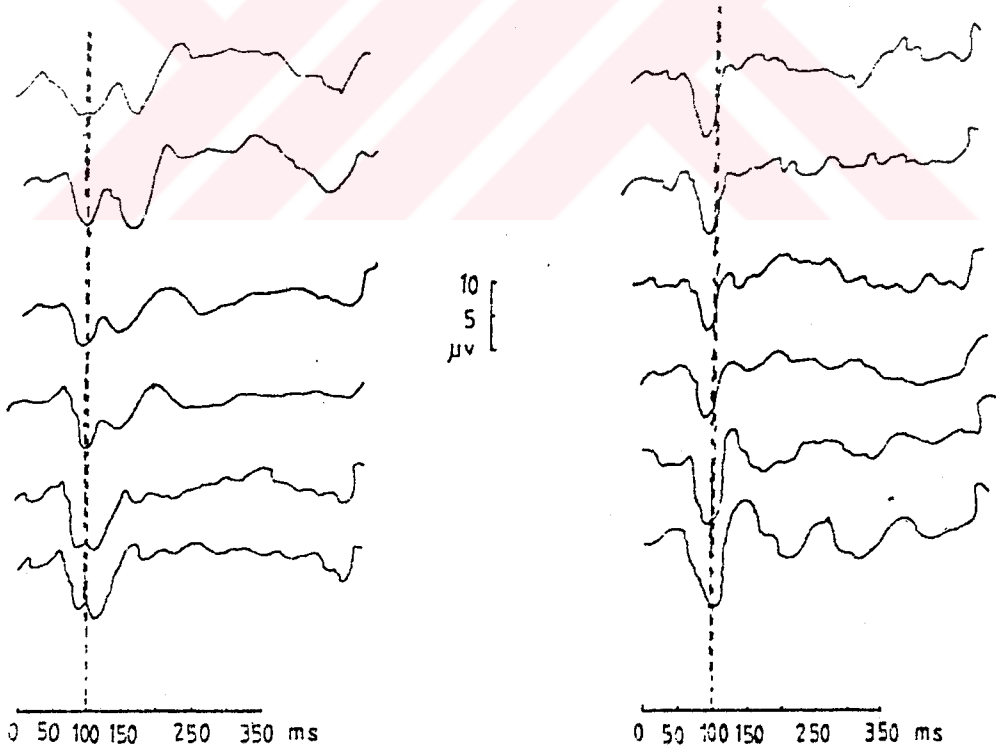
Yaş	: Sınırları	15-57 yıl
	Ortalama	33.0 yıl
Cinsiyet:	Erkek	8
	Kadın	22
Servikal vertebralarda değişiklikler		10(%33)
Sinus grafisinde aerasyon azalması		8(%26,6)
Karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu		1(%3,3)

Erkek ve kadın migrenlilerle kontrollerin VEP değerleri tablo II, III, IV'te gösterilmiştir. Migrenlilerde ortalama P 100 latansı olan 97,57 ms (SS: 7.09) arasında istatistikî önem farkı saptanamadı ( $t:0.61, p > 0.50$ ). Ayrıca P 100 amplitudleri ( $t:0,08, p > 0.50$ ) ile süreleri ( $t:1,17, p > 0,10$ ) arasında önemli bir fark yoktu (Tablo V). Bu durum migrenlilerin ve kontrol grubunun traselerinin gözlenmesiyle de anlaşılmaktadır(Şekil 2). Sadece migren krizi sırasında incelenen bir hastada ortalamanın 3 standart sapmasının üstünde bir p 100 latansı saptandı (Şekil 3).

Tablo VI'de kadın ve erkek migrenlilere ait ortalama latans ve amplitüd değerleri karşılaştırması görülmektedir. Kadın ve erkek grubunun ortalama latans ( $t: 0,84$ ,  $p > 0.10$ ) ve amplitüdüleri ( $t: 0,02$ ,  $p > 0.50$ ) arasında önemli bir fark yoktu.

Migrenli grupta N 75 ve N 145 latans değerleri Tablo VII'de gösterilmiştir. N 75 ortalaması 64,76 (SS: 12,29) idi. Bu evren ortalamasına kıyasla önemli ölçüde erken ortaya çıkmış bir cevaptı ( $t: ;6.13$ ,  $p < 0.01$ ). N 145 dalgasının ortalaması olan 150.57 ms (SS: 30,39) ise evren ortalamasından önemli fark göstermekteydi ( $t: 1.35$ ,  $p > 0.10$ ).

ŞEKİL 2. Kontrol grubu ve migrenlilerin VEP traselerinin karşılaştırılması (3'er hastanın sağ ve sol gözlerinden monoküler kayıtlarla elde edilen traseler alt alta görülüyor. Her bir trase 200 uyarının ortalamasıdır).



TABLO II. ERKEK HASTALARDA YAŞ, AĞRI LOKALİZASYONU VE P100 DEĞERLERİ

(OD: SAĞ GÖZ; OS: SOL GÖZ)

No	Yaş	Ağrı Lokalizasyonu	OD			OS		
			Latans ms	Amplitüd uv	Süre ms	Latans ms	Amplitüd uv	Süre ms
1	33	Sağ	116	6.4	66	106	5.2	5.8
2	44	Sol	94	7.6	64	92	7.4	50
3	32	Sol	92	6.4	40	96	7.2	46
4	15	Sol	114	10.4	54	112	9.0	62
5	17	Sol	120	5.8	72	100	3.6	36
6	40	Sol	94	5.8	64	94	2.8	40
7	31	Sağ	94	4.8	72	104	4.4	58
8	41	Sol	98	4.2	82	102	4.6	56

TABLO III. KADIN HASTALARA AİT YAŞ, AĞRI LOKALİZASYONU

VE P100 DEĞERLERİ (OD: SAĞ GÖZ, OS: SOL GÖZ)

No	Yaş	Ağrı Lokalizasyonu	OD			OS		
			Latans ms	Amplitüd uv	Süre m	Latans ms	Amplitüd uv	Süre ms
1	22	Sol	94	4.8	50	100	4.4	38
2	31	Sağ	86	4.2	28	84	4.6	32
3	24	Sol	90	4.0	36	94	3.8	40
4	24	Sol	96	6.6	58	94	6.2	40
5	42	Sol	132	2.6	36	138	3.6	46
6	32	Sol	98	7.4	56	104	9	54
7	51	Sol	84	9.8	46	92	9.4	56
8	27	Sol	96	9.2	50	94	8.4	46
9	53	Sol	94	7	42	94	6.2	40
10	37	Sol	88	6.6	36	90	10	40
11	27	Sol	91	6.6	56	91	9	57
12	19	Sağ	100	5.4	62	106	6.5	60
13	27	Sol	92	5	40	96	4.2	48
14	42	Sol	90	3.8	44	94	3.4	42
15	28	Sol	90	4.8	42	86	5.4	48
16	44	Sağ	94	4	40	92	5	46
17	36	Sol	100	1.6	70	102	2.6	60
18	22	Sağ	96	2.7	50	96	1.3	50
19	37	Sağ	92	3.8	42	98	4.4	42
20	29	Sol	98	8.0	55	102	8.8	60
21	57	Sol	96	11.2	52	98	10.6	50
22	26	Sağ	92	7.8	46	92	9.8	42



TABLO IV. KONTROLLERE AİT YAŞ ve P100 DEĞERLERİ  
(OD: Sağ göz, OS: SOL GÖZ)

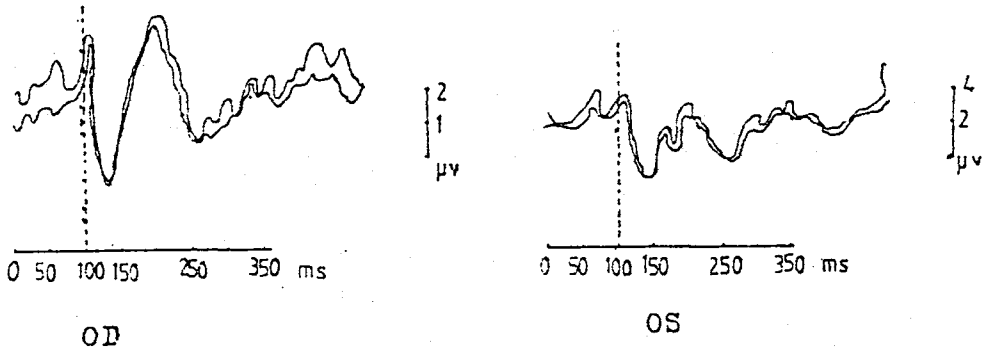
No	Yaş	OD			OS		
		Latans ms	Amplitüd uv	Süre ms	Latans ms	Amplitüd uv	Süre ms
1	29	106	5.9	52	108	5	58
2	21	94	3.2	62	96	3.6	68
3	15	114	11.8	74	120	11.2	74
4	30	90	1.8	24	98	2.1	30
5	33	96	5.2	42	102	3.8	36
6	36	92	3.8	52	96	6	46
7	55	92	3.5	50	96	1.7	32
8	24	96	5.8	70	98	1.2	48
9	56	96	5.6	42	102	9.4	48
10	23	108	3.8	70	106	5.6	62
11	23	98	5.0	54	96	5.2	38
12	24	102	7.2	52	100	9.6	50
13	32	102	8.0	62	104	7.4	52
14	23	90	5.4	50	90	3.4	38
15	22	90	7.8	44	92	7.6	48
16	25	104	2.4	38	100	3.3	44
17	22	98	7.6	48	102	3.0	40
18	31	88	1.6	50	90	2.6	46
19	23	94	5.0	60	90	5.2	58
20	25	96	6.4	42	98	6.0	50
21	37	94	8.6	42	96	10.8	46
22	22	106	10.8	78	104	10.4	74
23	22	116	10.6	72	106	11.2	74
24	25	102	7.0	70	98	6.8	86

TABLO V. MİGRENLİ HASTALARLA KONTROL GRUBUNA AİT P100 DEĞERLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

(S: STANDART SAPMA, O: ORTALAMA)

	Migren	Kontrol
Yaş O.	33	28.25
S	10.58	9.85
Latans O.	97.57	99
S (ms)	10.01	7.09
Amplitüd O.	5.98	5.94
S (uv)	2.43	2.91
Süre O.	50.18	53.04
S (ms)	10.85	13.96

ŞEKİL 3. MİGREN KRİZİ SIRASINDA İNCELENEN BİR HASTADA GECİKMİŞ P100 LATANSLARI (HER BİR GÖZÜN MONOKÜLER OLARAK İNCELENMESİ SONUCU ELDE OLUNAN 2x200 KAYDIN ORTALAMASI ÜSTÜSTE GÖRÜLÜYOR. (OD: SAĞ GÖZ, OS: SOL GÖZ))



TABLO VI. KADIN VE ERKEK MİGRENLİLERİN P100 DEĞERLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

(n: İNCELEME SAYISI, S: STANDART SAPMA, O: ORTALAMA)

	Kadın	Erkek
n	44	16
Latans O.	96.04	101.75
S (ms)	4.49	26.93
Amplitüd O.	5.99	5.97
S (uv)	3.83	2.74

TABLO VII. MİGRENLİLERE AİT N 75 VE N 150 LATANS DEĞERLERİ  
(OD: SAĞ GÖZ, OS: SOL GÖZ)

No	OD		OS	
	N 75 (ms)	N 145 (ms)	N 75 (ms)	N 145 (ms)
1	65	126	65	123
2	72	154	64	148
3	62	130	62	125
4	55	130	68	125
5	68	164	66	162
6	64	176	58	175
7	68	148	75	154
8	108	162	65	160
9	62	168	60	176
10	64	128	58	140
11	62	175	68	132
12	62	122	68	124
13	64	156	66	156
14	72	182	74	176
15	64	120	56	120
16	72	158	64	160
17	68	128	64	138
18	50	172	60	168
19	64	162	68	168
20	72	156	62	140
21	62	168		
22	60	134	62	128
23	72	130	68	144
24	62	172	54	164
25	62	136	64	142
26	70	180	72	182
27	48	124	56	128
28	58	176	60	176

TABLO VIII. SAĞ VE SOL YARIM BAŞAĞRISI OLAN HASTALARIN  
P100 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(n: İNCELEME SAYISI, S: STANDART SAPMA,

0: ORTALAMA)

	Ağrı Lateralizasyonu	
	Sağ	Sol
n	16	44
Latans 0.	96.75	97.86
S (ms)	8.13	17.63
Amplitüd 0.	5.02	6.34
S (uv)	1.97	2.51
Süre 0.	49.63	50
S (ms)	12.23	10.66

Tablo VIII' de sağ ve sol yarım başağrısı olan hastaların P100 değerlerinin karşılaştırması gözlenmektedir. Her iki grubun arasındaki latans ( $t: 0.33, p > 0.50$ ) ve süre ( $t: 0.11, p > 0.50$ ) ortalamaları arasında önem farkı saptanamadı. Ancak sol yarım başağrısı olan hastaların sağ yarım başağrısı olanlara göre P100 amplitüdüleri daha yüksekti. Aradaki farkın istatistikî önemi vardı ( $t: 2.13, p < 0.05$ ).

Sağ yarım başağrısı olan hastaların en düşük ve en yüksek amplitüd değerleri 1.3 - 9.8 mv, sol yarım başağrısı olanlarda ise 1.6 - 11.2 mv arasında değişiyordu.

## T A R T I Ő M A

Bu çalışmada interiktal dönemde migrenli hastaları normallerden ayıracak VEP anormallikleri bulunamadı. Bugüne kadar migrenli hastalarda yapılan VEP çalışmaları çok farklılık göstermektedir. Bizim bulgularımız diğer araştırmacılarınkıyla karşılaştırıldığında: "Pattern" uyarısı kullanan Polich ve arkadaşlarının çalışmasını (31) desteklerken "flash" uyarımıyla VEP incelemesi yapan çalışmacıların sonuçlarıyla uyumlu değildir (18, 28, 27).

Richey (18) "flash stimülasyonu"yla yaptığı çalışmasında oksipital ve santral bölgelerde uyartılmış dalga komponentlerini incelemiştir. Santral yanıtlardan verteks keskin dalga ile izoelektrik hatta defleksiyon gösteren ilk negatif ve pozitif dalgalar değerlendirmeye alınmıştır. Oksipital yanıtlarda birinci, ikinci ve üçüncü en büyük amplitüdlü dalgaları izoelektrik hattan hem negatif hem de pozitif yönlerinde tespit edilip latansları ölçülmüştür. Oksipital yanıtın birinci dalgası olarak izoelektrik hattan aşağı defleksiyon gösteren ilk dalga kabul edilmiş ve latansı 30-75 ms arasında bulunmuştur. Ayrıca bu dalgayı da ikiye ayırarak erken ve geç komponentlerini belirtmiştir. Diğer defleksiyonlarında latans özelliklerini aynı şekilde tanımlamıştır. Sonuçta verteks cevaplarının latans ve amplitudleri migren ve kontrol grubunda önemli farklılıklar göstermezken kadın hastalarda oksipital komponentlerin hem latans hem de amplitudlerinde önemli bulgular saptanmıştır. Erkek hastalarla kontrol grubu arasında önemli fark bulunmaması, bazı seks faktörlerinin rol oynadığı ihtimalini düşündürmektedir. Bu çalışmada cinsler arası böyle bir fark saptayamadık. Aynı şekilde Gaweł ve Connolly (27,28)

"flash yöntemi" ile migrenlilerde verteks ve orta temporal ( $T_3 - T_4$ ) elektrod yerleşimlerini kullanarak her iki göze aynı anda değişik ışık şiddetlerinde uyarı vermişlerdir. Hastalarda  $N_{120}$  amplitudleri yüksek bulunmuştur. Verteks yanıtların latanslarında kontrollere göre bir anormallik saptanmazken temporal kayıtlarda  $N_{120}$  dalgası parlak ışıkta uzamış latans göstermiştir. Sağ yarım başağrısı olan hastalarda bu bulguların daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Bu yazarlar da cinsiyet farklılığı bulmamışlardır. Nyrke ve arkadaşları (30) ise migrenli hastaların değişik ilaç kullanarak tedavi öncesi ve sonrası görsel uyarılmış potansiyellerini karşılaştırmışlardır. Kayıtlar orta hatta inionun 2 ve 9 cm üstüne yerleştirilen bipolar elektrodlarla kaydedilerek değişik frekanslarda stimulus uygulanmıştır. Yüksek frekanslarda stimülasyon verilmesi ve analiz süresinin artırılmasıyla birbiri arkasına görsel uyarılmış potansiyellerin oluşturulmasına devamlı durum ("Steady State") görsel uyarılmış potansiyel denmektedir. Saniyede 14 - 22 stimulus verilerek elde olunan VEP'lerin düşük ve yüksek frekanslarda verilen stimülden daha etkili olduğu saptanmış ve bu frekanslarda devamlı stimülasyon verilerek elde olunan "Steady State" VEP'lerde migrenli hastalarda VEP amplitudleri yüksek, propranolol ile tedavi edilenlerde düşük bulunmuştur. Ancak dalga morfolojisi inceleme şartları ve kayıt teknikleri değiştiğinde görsel uyarılmış potansiyellerin önemli derecede değişiklik gösterdiği bilindiğinden (19, 65) aradaki yöntem farkları nedeniyle bu bulguları bizim çalışmamızla kıyaslayamıyoruz.

Son yıllarda klinik uygulamalarda en güvenilir yöntem olarak şekil veya "pattern" uyarımı tercih edilmektedir (19,66, 67). Daha önce bu metod ile migrenli hastalar üzerinde çalışanlar çeşitli anormallikler rapor etmişlerse de teknik detayların yokluğu nedeniyle sonuçların klinik değerlendirilmesi yapılamamıştır (68, 69,70). Ayrıca VEP'lerin yaşa du-



yarlı olduğu demonstre edildiğinden (32, 19) hasta grup ile karşılaştırma grubunun çok yakın eş yaşta gruplandırılmasına daha önceki birçok VEP çalışmasında sıkıca uyulmamıştır. Polich'in (31) migren ve kontrol grubunu eş yaşta gruplandırarak önceki bulguların genişletilmesi amacıyla bu yöntemle yaptıkları çalışmasında elektrod yerleşimleri ve inceledikleri dalga formları tamamen bizim çalışmamıza benzemektedir. Sonuçta bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca Oz'nin 5 cm sağına ve 5 cm soluna yerleştirilen lateral elektrodlardan alınan kayıtlarda da farklılık olmadığı ortaya konmuştur. İlaveten bu çalışmada yarım saha stimülasyonlarının da bir değişiklik göstermediği saptanmıştır. Ancak Kennard'ın daha önce aynı yöntemle yaptığı çalışmasında migrenli grupta kontrol grubuna göre  $P_{100}$  komponentinde daha gecikmiş latanslar elde edilmiştir (6-8 ms farkla) komponent amplitudünde de farklılıklar saptanmıştır (26). Fakat bu çalışmada görsel belirtileri ön planda olan klasik migrenli bir hasta grubu incelemişlerdir.

N 75 dalgası VEP çalışmalarında çok belirgin olarak ortaya çıkmakta, P 100 kadar güvenilir bir konfigürasyon oluşmamaktadır(19). Çalışmamızda N 75 süresinde saptanan normal ortalamanın altındaki kısalık bu dalganın tepe noktasının saptanmasındaki güçlükleri veya normal popülasyondaki değişiklikleri yansıtabilir. Sağ ve sol yarım başağrısı olan hastalarda önemli bir P 100 amplitud farkı olması şaşırtıcı değildir. Literatürde de bu konu üzerinde durulmuş olmakla birlikte, taraf lokalizasyonuna göre çelişkili sonuçlar verilmektedir. Gaweł (28) ve Polich (31) sağ yarım başağrısı olan hastalarda, Kennard (26) ise sol tarafı ağrıyanlarda yüksek amplitudler saptamıştır. Fakat Polich'in sonuçları istatistiksel önem taşımamaktadır. Oke (71) sol talamusta daha fazla noradrenalin olduğunu demonstre etmiştir. Bu sol hemisferin ağırlı stimulusa daha hassas olduğunu gösterebilir. Amaducci ve arkadaşları (72) sağa kıyasla

sol hemisferde artmış kolin asetil transferaz aktivitesi seviyesini göstermişlerdir. Böylece en az 2 major nörotransmitterlerin arttığını gösteren hemisferler arası farklılıklar vardır. Muhtemelen, bir hemisferdeki transmitter fonksiyon dağılımının sebep olduğu başın bir tarafından doğan ağrının ısrarı hemisferin hassasiyet farklılığına dayanabilir. Gerçekten sol hemisferde daha fazla kolinerjik aktivite varsa, bunun aktivasyonu Gawel ve Polich'in gözlediği, görsel stimulusa artmış cevap ile sonuçlanabilir. Bizim bulgularımız Kennard ve arkadaşlarının çalışmalarındaki durum karşılaştırıldığında onlar da yalnız oksipital elektrod yerleşimlerini kullanmışlardır. Sonuç olarak bu nörotransmitter dengesizliğin unilateral ağrılara yol açtığı üstünde durulmaktadır(28).

Migren krizi sırasında incelenen bir hastanın P 100 latanslarında 3 standart sapmanın üstünde bir gecikme saptanmıştır. Bu bulgu migren hastalarında kriz sırasında elektrofizyolojik anormalliklerin bulunabileceğini düşündürmektedir. Bulgumuz Podoshin ve arkadaşlarının bildirdiği migren krizi sırasında saptanan BAEP tepe noktaları latansları arasındaki anormalliklerle paralellik göstermektedir. Bu yazarlar (33) migrenli hastaların atak esnasında ve ataklar arası dönemde artan stimulus hızının etkileriyle işitsel beyinsapı uyarılmış potansiyellerini incelemişlerdir. Yalnız migren atağı sırasındaki grupta BAEP tepe noktaları arasında uzamalar tespit edilmiştir. Yazarlar bu bulgunun iskemi sonucu oluşan sinaptik disfonksiyonla açıklandığını söylemektedirler. Migren atağına yol açan zemindeki biokimyasal bozuklukların hâlâ açık olmamasına rağmen, klasik semptomların en azından bir kısmının geçici parsiyel serebral iskemiye bağlı olduğu kabul edilmektedir (14).

Serimizde EEG anormalliklerinin oranı oldukça düşük olarak göze çarpmaktadır. Bugüne kadar migrenli hastalarda yapılan çok sayıda EEG çalışmasında sonuçlar çok farklılık göstermiştir. Literatüre göre interiktal

EEG bulguları spesifik değildir ve %61 oranında EEG bozukluğu bildirilmektedir (3,62). Farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak oldukça zordur, çünkü hiçbir kantitatif parametreler kullanılmamıştır ve bazı bildirilerde bir kontrol grubu çalışmasından bahsedilmemektedir (14). Spesifik olmayan EEG bulguları birçok değişik tipte serebral patolojilerin varlığında ve normallerde sıklıkla gösterilebilir. Bu nedenle migrenin teşhisinde EEG'nin yardımcı olmadığı düşünülmektedir. Literatürdeki rakamlarla karşılaştırma yapılırsa özellikle anormalliklerin çok az olduğu durumlarda inceleyici değişkenliğinin önemi görülmektedir.

İnteriktal dönemde VEP uygulaması migren tanısında çok yol gösterici olmayacağını düşündürmektedir. Kriz sırasında incelenen hastalarda ise bazı elektrofizyolojik anormallikler bulunabileceğinden migren fizyopatolojisini aydınlatmak açısından yararlı olabilir.

## Ö Z E T

Migrende çeşitli elektrofizyolojik bozuklukların ve nörotransmitter anormalliklerin ortaya konmuş olması, tanıda kullanılacak objektif bir laboratuvar testi yönünden umut vermektedir. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü'ne başvuran bir grup migrenli hasta ve kontrollerde görsel uyarılmış potansiyeller elde edilerek karşılaştırma yapıldı. Hastalar profilaktik ilaç tedavisi kullanmamakta ve tek taraflı başağrısından yakınmaktaydı. Kayıtlar başağrısı olmayan dönemde yapıldı.

Belirgin bir latans ve amplitud anormalliği saptanamaması bu tetkinin rutin incelemede çok yol gösterici olmayacağını, buna karşın kriz sırasında incelenen bir hastada uzamış latans elde edilmesi, kriz sırasında bazı elektrofizyolojik anormalliklerin bulunabileceğini düşündürmektedir. Diğer ilginç bir bulgu sağ ve sol yarım başağrısı gruplarının potansiyelleri arasında saptanan amplitud farkıdır.

## S U M M A R Y

The demonstration of several electrophysiologic and neurotransmitter abnormalities in migraineurs are encouraging steps in the objective assesment of this ailment. In this study, visually evoked responses were compared between patients with migraine and control subjects examined at the Neurology Department of Gazi University Faculty of Medicine. Patients had unilateral head pain and did not receive prophylactic treatment. VEP recordings were performed during headache-free period.

While no latency and amplitude abnormalities were discovered, a patient investigated during crisis displayed slowed latancies. Additionally an interesting finding was the demonstration of amplitude differences in patients with different sides of headache.

## K A Y N A K L A R

1. Simon, H. Richard, MD, Zimmermann, W Andrew, MD, Sanderson, Paula, B.S., and Tashnan, Allan, MD. EEG markers of migraine in children and adults, *Headache*, 1983, 23: 201-205.
2. Waters, W.E. and O'Connor, P.T. Prevalence of migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1975, 38: 613-616.
3. Dow, D.J. and Whitty, C.W.M. Electroencephalographic changes in migraine; Review of 51 cases. *Lancet*, 1947: 52-54.
4. Ulett, G.A., Evans, D. and O'leary, J.L. Survey of EEG findings in 1000 patients with chief complaint of headache. *Electroenceph. Clin Neurophysiol*, 1952, 4: 463-470.
5. Heych, H. Neue Beiträge Zur Klinik und Pathogenese der migräne. Stuttgart, Thieme, 1956.
6. Selby, G. and Lance. J.W. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache, *J. Neurolo. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23-32.
7. Symth V.O.G and Winter A.L. The EEG' in migraine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1964, 16:194-202.
8. Slatter, K.H; Some clinical and EEG findings in patients with migraine, *Brain*, 1968, 91: 85-98.
9. Weil, A.A., EEG findings in a certain type of psychosomatic headache; dysrhythmic migraine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1952, 4: 181-186.
10. Golla, F.L. and Winter, A.L. Analysis of serebral responses to Flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1959, 11: 539-549.
11. Ciganek, L, MD, The EEG response (Evoked potential) to light stimulus in man, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1961, 13: 165-172.
12. Giel, R; Devlieger, M and Van Vliet, A.G.M. Headache and the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1966, 21: 492-495.
13. Boudin, G, Pepin B, Barbizet, J and S. Masson (Paris). Migraine and EEG disturbances, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14: 138-149.

14. Tashev , T(Plovdiv). Electroencephalografic findings in migraine and chronic headache, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1963, 15: 714-719.
15. Parsonage M. Electroencephalographic studies in migraine. In: Pearce J. ed. *Modern Topics in Migraine*. London: William Heinemann, 1975: 72-84.
16. Christiani, K, Walker, B, and Soyka, D. EEG findings in migraine accompanee In: H. Lechner and (Eds), *EEG and Clinical Neurophysiology*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979: 259-265.
17. Jonkman, E. J and Lelieveld, M.H.J. EEG Computer analysis in patients with migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1981, 52: 652-655.
18. Richey ET, Kooi KA, Waggoner RW. Visually evoked responses in migraine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1966, 21: 23-27.
19. Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine*. Raven Press, New York, 1983.
20. Gawel M, Das P, Viscent S, Clifford Rose F: Visual and auditory evoked potentials in parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 1981, 44 (3): 227-232.
21. Schafer ENP, Mc Kearn CM: Evidence that monoamines influences human evoked potentials. *Brain Res.* 1975, 99: 49-58.
22. Cohn R; Evoked visual cortical responses in homonymous hemianopia defect in man. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.*, 1963, 15: 922.
23. Onofrj M, Ghilardi MF, Basciani, M, Gambi D. Visual evoked potentials in Parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986, 49: 1150-1159.
24. Regan D, Heran JR: Simultaneous recording of visual evoked and neutrals from the left and right hemisphere in migraine. In (Ed.) *Cochrane, Background to Migraine*, P 66, London, Heinemann, 1970.
25. Mac Lean CM, Appenzeller O, Cordoudo JT, Rhodes J: Flash evoked potentials in migraine, *Headache*, 1975, 14: 193-198.
26. Kennard C, Gawell M, Rudolph N, Clifford Rose F. Visual evoked potentials in migraine subjects. Friedman AP, Granger ME, Critchley M (Eds): *Research and clinical studies in headache*. Basel, Karger, 1978: 73-80.
27. Connolly JF, Gawel M, Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *Jour Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45: 464-467.
28. Gawel M, Connolly JF, Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visually evoked potential. *Headache*, 1983, 23: 49-52.

29. Nyrke T, Lang A.N. Spectral analysis of visual potentials evoked by Sine wave modulated light in migraine. *Elektroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1982, 53: 436-442.
30. Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH, Petersen E. Steady-State visual evoked responses during migraine prophylaxis by propranolol and Femoxetine. *Acta Neurol scand*, 1984, 69: 9-14.
31. Polich J, Ehlers Cl, Dalessio DJ. Pattern-shift visual evoked responses and EEG in migraine. *Headache*, 1986, 26: 451-456.
32. Polich J, Starr A: Evoked potentials in aging, in Albert ML (ed); *Clinical Neurology of aging*. New York, Oxford University Press, 1984: 149-177.
33. Podoshin L, Ben-David J, Pratt H, Fradis M, Sharf B, Weller B; Wajsbort, Zellinger M. Auditory brainstem evoked potentials in patients with migraine. *Headache*, 1987, 27-29.
34. Graham JR: Migraine headache; Diagnosis and management, *Headache*, 1979, 19: 122-141.
35. Adams, R.D., Victor, M: *Principles of Neurology*. Third edition. 1985, 133-138.
36. Ertekin C. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. Birinci baskı, İzmir, 1987, 170-210.
37. Gilroy, I., Meyer, J.S.,: *Medical Neurology*. Third edition. 1979; 322-332.
38. Waters, W.E. Migraine Intelligence, social class and familial prevalence. *Br.Med.* 1971, 2: 77-81.
39. Waters, W.E. and O'Connor, P.T. Epidemiology of headache and migraine in woman. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1971, 34: 148-53.
40. Callaghan, N. The migraine syndrome in pregnancy. *Neurology, Minneap*, 1968, 18: 197-201.
41. Blau, J.N. Migraine research. *Br.Med.* 1971, 2:751-54.
42. Somerville, B.W. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology, Minneap*, 1971, 21: 853-59.
43. Somerville, B.W. The role of estradiol with-drawal in the etiology of menstrual migraine *Neurology, Minneap*, 1972, 22: 355-65.
44. Larsson-Cohn, U, and Lundberg, P.O. Headache and treatment with oral contraceptives. *Act Neurol. Scand.* 1970, 46: 267-278.
45. Ryan, R.E. Sr. A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache*, 1978, 17: 250-52.
46. Medina, J.L. and Diamond, S. Migraine and atopy. *Headache*, 1976, 15: 271-73.



47. Lord, G.D.A; Duckwarth J.W, and Charlesworth, J.A. Complement activation in migraine. *Lancet*, 1977, 1: 781-82.
48. Friedman, A.: Migraine headaches *J.A.M.A.*, 1970, 222: 1399-1402.
49. Henryk-Gutt, R. and Rees W.L. Psychological aspects of migraine. *J. Psychosom. Res.*, 1973, 17: 141-53.
50. Pearce, J. Insulin-induced hypoglycemia in migraine *J. Neurol.Neurosurg. Psychiat*, 1971, 34: 154-56.
51. Friedman, A.P. Metabolic abnormalities in migraine. *Ann. Intern Med.* 1971, 75: 801-802.
52. Smith, I. Kellow, A.A. and Hannington, E.A. clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine headache. *Headache*, 1970, 10: 43-52.
53. Dalessio, D.J. Migraine platelets and headache prophylaxis, *J.A.M.A.*, 1978, 239: 52-53.
54. Anthony, M, and Lance J.W. Current concepts in the pathogenesis and interval treatment of migraine. *Drugs*, 1972, 3: 153-58.
55. Horrobin, D.F. Hypothesis: Prostaglandins and migraine. *Headache*, 1977, 17: 113-117.
56. Sicuteri F. Migraine a central biochemical dysnociception. *Headache* 1976, 16: 145-159.
57. Sicuteri F. Anselmi B, Del Bianco PL Systemic nonorganic central pain; A new syndrome with supersensitivity, *Headache* 1978, 18: 133-136.
58. Sicuteri F. Del Bianco PL. Anselmi B. Morphine. Abstinence and serotonin supersensitivity in man. Analogies with the mechanism of migraine. *Psychopharmacology*. 1979, 65: 205-209.
59. Mathew, N.T.; Meyer, T.S; et al. Abnormal CT scans in migraine. *Headache*, 1977, 17: 272-79.
60. Verma NP, Bodis-Wollner I. Pattern evoked potential changes in parkinson's disease are stimulus dependant. *Neurology* 1985, 35: 1675-1676.
61. Gawel MJ, Das P, Vincent S, Clifford Rose F. Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol Neurosurg Psychistry* 1981; 44: 227-232.
62. Kiloh LG, Mc Comas AJ, Osselton JW, Upton ARM. *Clinical electroencephalography*. London, Butter worths, 1981.
63. Mc Alpine D, Lumsden CE, Acheson ED, Editors: *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972.
64. Sümbüloğlu, K.; Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Motis Yayınları, 1978.

65. Kooi, K.A. Güvener, A.M. and Bagchi, BK. Visual evoked responses in lesions of the higher optic pathways. *Neurology (Minneap.)* 1965, 15: 841-854.
66. Halliday AM: Clinical applications of evoked potentials, in Matthews WB and Glaser GH (eds): *Recent Advances in Clinical Neurology* London, Churchill Livingston, 1978: 47-73.
67. Starr A: Sensory evoked potentials in clinical disorders of nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1978, 1: 103-127.
68. Gawel MJ, Kennard C, de M Rudolf N, Ross CF: Pattern reversal VEPs in migraine, in Lechner H and Aranibar A (Eds): *Electroenceph Clin Neurophysiol.* Amsterdam, Excerpta Medica, 1980: 75.
69. Maller-Jensen A, Zschocke S: Pattern-induced visual evoked responses in patients with migraine accompagnée. *Electroenceph Clin Neurophysiol.*, 1980, 50: 37.
70. Wenzel W, Brandl U, Harms D: Visual evoked potentials in juvenile complicated migraine. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.*, 1982, 53: 59.
71. Oke A, Mefford I, Adams RN: Lateralizasyon of norepinephrin in human thalamus, *Science*, 1978, 200: 1411-1413.
72. Amaducci L, Sorbi S, Braccio L, Albanese A, Gainoffi G: Right and left differences of cholinergic system in the human temporal areas. *Excerpta Medica* 548, 12th World Congress of Neurology abs. No:834, 1981.

**T. C.**  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi