

Migrende Elektrofizyoloji ve Nörotransmitterler

Neurotransmitters and Electrophysiological Studies in Migraine

Dürdane BEKAR *, Hulusi KEÇEÇİ**, Aytekin AKYÜZ***

ÖZET

Elektrofizyolojik incelemeler migrenlilerde tanısız yarar sağlamaktan çok hastalığın patogenezi ve biyokimyasal temelinde ışık tutması açısından değerlidirler. Migrenlilerde görsel ve işitsel uyarılara karşı hipersensitivite söz konusudur ve bu bulgu uyarılmış potansiyellerle yapılan pek çok çalışmanın ortak sonucudur. Bilgi işleme süreci sırasında migrenlilerdeki en belirgin anormallik habitüasyon eksikliği ya da kaybıdır. Uyarılmış »e olaya ilişkin potansiyellerle yapılan bir çok çalışmada ortaya konan bu durum hastalığın fizyopatogenezi ve atakların başlamasında önemli rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Uyarılmış Potansiyeller, Habitüasyon

SUMMARY

Electrophysiological investigations are more valuable in detection of pathogenesis and biochemical basis of the disease rather than in diagnosis of migraine. Hypersensitivity to auditory and visual stimuli is evident in migraine patients, and this is a common result of a large number of investigations on evoked potentials. In migraine patients, the most distinct abnormality during information processing is lack of habituation. Most researches on evoked and event related potentials suggest that this might play a major role on physiopathogenesis of the diseases and initiation of attacks.

Key Words: Migraine, Evoked Potentials, Habituation

C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 23 (4): 209 -213, 2001

GİRİŞ

Migren patogenezi devam eden pek çok çalışmaya rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan elektrofizyolojik incelemeler migrenin fizyopatolojik temelinde ilişkin ip uçları elde edilmesine katkıda bulunmuştur. Birbiriyle uyumsuz sonuçların varlığına rağmen sıkça elde edilen bulgu migrendeki kortikal hipereksitabilite ve tekrarlayan stimülasyon sonrası habitüasyon kaybıdır (1). Habitüasyon ve kortikal eksitabiliteden bir çok nörotransmitterin rol oynadığı bilinmektedir. Temelde bu nörotransmitterlerin ileti yollarındaki veya fonksiyonlarındaki bozukluklar çalışmalarda ortaya çıkan kortikal hipereksitabilite veya habitüasyon kaybı gibi anormalliklerin sebebi, dolayısıyla migren ataklarının tetikleyicisi olabilir (1).

Migrende Elektroansefalografi (EEG):

Migrenlilerde bildirilen EEG anormalliklerinin sıklığı %70'e kadar çıkmıştır (2). Yapılan çalışmalarda posterior yavaşlama, hiperventilasyona duyarlılık, 14 ve

¹ Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Tokat

** Yrd. Doç. Dr., AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Düzce

** Doç. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas

16 Hz spike lar bildirilmiştir. Ancak bu bulgular normal bireylerde de hemen aynı sıklıkla görülebilmektedir. Migrenlilerde sıkça bildirilen bir bulgu da Golla ve VVinter' in H yanıtı olarak da bilinen yüksek, flaş stimülasyona karşı belirgin fotik sürüklenme yanıtıdır (3).

Migren atağı sırasında çekilen EEG'lerde saptanan bulgu ise auralı migrende belirgin olmak üzere lateralize bulgulardır. Kompleks nörolojik veya uzamış bir aura sırasında ipsilateral alfa attenüasyonu ve ipsilateral yavaş dalgalar gözlenmiştir. Alfa attenüasyonu auralı migrende aura sırasında; aurasız migrende atak sırasında saptanmıştır (2).

Migrende görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller:

Auralı ve aurasız migrenlilerde başağrısız dönemde yapılmış olan görsel uyarılmış potansiyel (GUP) çalışmalarında P100 latansmda uzama ve amplitüd artışı, beta bloker tedavisinden sonra P100 latansmda kısalma bildirilmiştir (1,2). Başka bir GUP çalışmasında tekrarlayan stimülasyonlar sonucu sağlıklı bireylerde N1P1 ve P1N2 amplitüplerinde azalma saptanırken; auralı ve aurasız migrenlilerde amplitüd artışı saptanmış ve migrenlilerde habitüasyon eksikliği olduğu şeklinde yorumlanmıştır (4-6). Bu bulgular, migrende uyarı algılama ve bilgi işleme mekanizmalarında davranışsal ve patogenetik farklılıklarla da uyumlu olan bir disfonksiyonun varlığını düşündürmüştür (4).

İşitsel uyarılmış potansiyel (İUP) incelemelerinde, migrenli hastalarda 70 dB şiddetindeki duysal uyarımla elde edilen N1P2 amplitüdü, 40 dB ile elde edilen değerle karşılaştırıldığında belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise küçük bir amplitüd değişikliği saptanmıştır. Migrenlilerde N1P2 komponentinin uyarı şiddetine bağımlılığı çok kuvvetlidir (7). Stimulus şiddetine bağımlılık gösteren N1P2 komponentinin santral serotonerjik aktivitenin bir göstergesi olduğu bilinmektedir (5,6,8). Bu durum tanısal yarar açısından fazla bir önem taşımaz, ancak santral serotonerjik aktivite ile ters orantılı olarak bağlantılı olması etyopatogenez açısından önemlidir (1). Migrendeki bu spesifik durum rafe-kortikal serotonerjik bağlantılardaki aktivite azalmasına bağlanmıştır. Diğer nörotransmitter bozukluklarının yanında serebral korteksteki bu azalmış serotonin transmisyonunun yüksek kortikal reaktiviteye ve düşük uyarılma eşiğine yol açarak habitüasyon kaybını ortaya çıkardığı bildirilmiştir (7,9,10). Migrendeki artmış şiddete bağımlılığın beta

bloker veya valproat tedavisiyle ortadan kalktığı Jı gösterilmiştir (9).

Migrende MEP:

Serebral korteksin elektromanyetik stimüasya ile yapılan çalışmalarda birbiriyle uyumlu olmayan lâl gulara rağmen son çalışmalarda bazı migren türlerin* hipereksitabilitenin varlığı bildirilmiştir (1). Auralı renlilerle yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı bireyletil karşılaştırıldığında fosfen oluşma prevalansı anlamıderecede fazla, oksipital korteksin uyarılma eşiği de düşük bulunmuştur (11). Vizüel korteksin n stimülasyonu ile oluşturulan fosfen prevalansının aural migrende anlamlı derecede düşük bulunduğu bir çalışmada auralı migrende kortikal hipereksitabiliteden çöl hipoeksitabilitenin söz konusu olduğu belirtilmiştir

Migrenlilerde uzun latanslı potansiyeller:

Olaya ilişkin (endojen) potansiyeller eksterral stimulus veya olaya bir cevap olarak ortaya çıkan bey'lı potansiyelleridir. Bu potansiyeller kişi uyanık ve seçici olarak stimulusa dikkatini verdiğinde ortaya çıkar. Görsel, işitsel ve somatosensoryel stimuluslarla elde edilirler (11).

Migrenlilerde yapılan olaya ilişkin potansiyellerle ilgili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (1,14-17). P3 latansmda uzama ve amplitüdünde düşme saptanan bir çalışmada bu bulguların migrenli!lerdeki görevi yerine getirme veya anlama işlevlerinde bir farklılıkla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (14), 'Aurasız migrenlilerde P3 latansmda ve reaksiyon zamanında (RZ) uzama, standart stimulusla oluşan N1P2 latansmda kısalma saptanmış; aurasız migrenlilerin uyanıklık seviyelerinin yüksek, yüzeysel dikkatlerinin fazla olduğu ancak otomatik ve/veya volanter süreç için daha fazla zamana ihtiyaçları olduğu düşünülmüştür. Ayrıca uyanıklık ve performans arasında "ters U" şeklinde ilişki olduğundan bu hastaların görevi yerine getirme sürecinde dikkat düzeylerini ayarlama zorluk çektikleri ileri sürülmüştür (15). Reaksiyon zamanı motor hareketin başlatılmasını ve yapılmasını gösterir. Reaksiyon zamanının uzunluğu migrenlilerin psikomotor ve kognitif işlevlerinde daha fazla zamana ihtiyaç duydukları ve stimulusla karşı karşıya kaldıklarında kolaylıkla stres yaşayabilecekleri fikrini akla getirmektedir (15).

Aurasız migrenliler ve gerilim tipi başağrısı olan hastaların incelendiği bir çalışmada migren atağı sırasında P3 latansmda uzama ve amplitüdünde artma saptanmış, asetilkolin ve norepinefrinin bilgi işleme ve analizi sırasındaki serebral aktiviteyi gösteren P3 dalga-

anı etkileyebilen nörotransmitterler olduğu bildirilmiştir. Bu hipoteze göre asetilkolin azalması, bilgi işleme ve analiz sürecini uzatacak bu da P3 latansında uzama şeklinde kendini gösterecektir. Bilgi işleme süreci sırasında aminojerik mediatörler artacak, sonuçta kortikal uyanıklıkta ve N2P3 amplitüdünde artma ortaya çıkacaktır (14). Ağrısız dönemlerde ise P3 latansı ve N2P3 amplitüdünde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (16).

Migrenli hastalardaki bozulmuş serebrovasküler rezistans, temelinde nörotransmitter işlev bozukluğunun olduğu nörofizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Migrenlilerde olaya ilişkin potansiyellerle birlikte plazma katekolamin düzeyleri ölçülerek yapılan bir çalışmada, aurasız migrenlilerde norepinefrin ve dopamin cevaplı nöronların fonksiyonlarında bir denge bozukluğu saptanırken, auralı migrende atakların serotonin cevaplı nöronlarda bir sensitivite artışı ile birlikte olabileceği düşünülmüştür (18).

Migrenlilerde uzun latanslı potansiyel incelemelerinde (olaya ilişkin potansiyeller ve beklentisel negatif değişkenlik) habitüasyon kaybı dikkat çekici bulunmuş ve bunun ağrı oluşum mekanizmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (2). Sağlıklı bireylerde ve diğer başağrısı tiplerinde tekrarlayan stimülasyonlar sonrasında P3 latansında uzama ve amplitüdünde düşme yani habitüasyon saptanırken, migrenlilerde ise latansta kısalma ve amplitüde artma (habitüasyon kaybı) saptanmıştır (19).

Çocuk ve adolesanlarda yapılan OİP (Olaya İlişkin Potansiyeller) çalışmasında gerilim tipi başağrılı çocuklarla karşılaştırıldığında migrenli çocuklarda habitüasyon kaybı tespit edilmiştir (20). Bu durum tanısal araç olarak yüksek özgünlüğe, fakat düşük duyarlılığa sahiptir. Habitüasyon kaybı denilen bu spesifik kognitif durumun migrende çocuklukta başladığı ve adolesan döneme doğru arttığı bildirilmiştir (20).

Migrenlilerde habitüasyon kaybı ve nörotransmitterler:

Bazı yazarlar migrendeki habitüasyon kaybını artmış kortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır (21,22). Bu hiperaktivitenin, beyin sapındaki noradrenerjik ve dopaminajerik yapıların, özellikle rafe nükleusu ve lokus seruleusun disfonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir (22).

Habitüasyonun biyokimyasal temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Tekrarlayan benzer stimülasyonların proteinkinazların azalmasına sebep olabileceği böylece

reaksiyonun azalmasına ve habitüasyonun ortaya çıkmasına yol açabileceği iddia edilmektedir (22). Habitüasyon öğrenmenin en basit formudur. Uyarılma sırasında hayvan ve insanlarda aşırı ya da zararlı stimuluslara karşı bir kaçınma, korunma refleksi olup beyinde birçok nörotransmitterlerle, özellikle de serotonajerik yapılarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (22,23). Deneysel veriler de çeşitli öğrenme mekanizmalarında ve habitüasyonun oluşmasında noradrenerjik ve serotonajerik sistemlerin çok önemli rol oynadığını göstermiştir (23). Yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle beyin sapındaki serotonin, dopamin, noradrenalin, asetilkolin, nitrik oksit, histamin, aminobütirik asit gibi nörotransmitterleri kullanan yapılarla ilişkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (1,9) (Tablo 1).

Migrenlilerde yapılan MR spektroskopisi çalışmalarında yüksek enerjili fosfatların azalmış olduğu, ADP miktarının arttığı, fosforilasyon potansiyelinin azaldığı saptanmış ve enerji metabolizmasında bir defektin olduğu sonucuna varılmıştır (24).

Migren patogenezinde başta serotonin olmak üzere bir çok nörotransmitter sorumlu tutulurken dopaminajerik sistem üzerinde de durulmuştur (18,25). Aurasız migrenli kadınlarda yapılan bir çalışmada düşük östradiol düzeyinin olduğu menstruasyon döneminde artmış dopamin ve azalmış noradrenalin düzeyleri saptanmıştır (18). DRD2 reseptörlerinin auralı migrenin genetik temelinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (25). Moleküler biyoloji ve farmakoloji alanındaki yeni gelişmeler dopaminajerik nörotransmisyonun migrende majör patofizyolojik komponentlerden biri olduğunu ortaya çıkarmaktadır (26).

Beklentisel negatif değişkenlik (BND) ile yapılan çalışmalarda da migrendeki habitüasyon kaybı belirgin olarak ortaya çıkmıştır (2,21). Aurasız migrenlilerde erken ve geç BND komponentlerinin artmış bulunduğu bir çalışmada bu durum noradrenerjik, dopaminajerik ve serotonajerik yollardaki bir disfonksiyonun varlığına bağlanmıştır (21). BND amplitüdünün yüksek bulunduğu bir başka çalışmada beta bloker tedavisinden sonra bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir. Burada klinik düzelme ile BND amplitüdü arasında bir korelasyon saptanmıştır. Migrende elde edilen BND sonuçları santral katekolamin sistemlerindeki hiperaktiviteye bağlanmıştır (9).

Tablo 1. Habitüasyonla ilgili olduğu düşünölen nörotransmitterler (1).

Nörotransmitter	Veri	Kaynak
Asetilkolin:	Kolinerjik antagonistler GUP'deki habitüasyonu deprese ederler. Oditör stimülasyona bağı kalp hızı (kolinerjik afferentler) migrende yavaş habitüe olur.	Carlton 1963 Harountunian ve Cambell 1982
Noradrenalin:	Lokus seruleustaki lezyon ani stimülusa duyarlılığı azaltır. Beta blokerler elektrodermal cevaptaki habitüasyonu arttırır. Beta blokerler BND'deki habitüasyonu normale çevirirler.	Geyer ve ark. 1976 Gruzelier ve Connally 1979 Schoenen ve ark. 1986
Dopamin:	DA-6-OH kedilerde deri iletimindeki habitüasyonu azaltır. Dopamin blokajı ratlarda GUP amplitüdünü düşürür. Deneysel olarak oluşturulmuş DA reseptör hipersensitivitesi tekrarlayan stresörlere karşı habitüasyonu azaltır.	Yamamoto ve ark. 1984 Onofrj, Bodis-VVollner 1982 Imperato ve ark. 1993
Amînobütirik asit:	Bir benzodiyazepin reseptör antagonisti olan Flumazenil GUP amplitüdünü arttırır.	Aguglia ve ark. 1993
Nitrik oksid:	SSS'nin çeşitli düzeylerinde presinaptik fasilitasyon.	Moncada 1991
Serotonin:	5-HT solungaç-kaçınma refleksini sağılayan internöronları fasihte eder. Asendan serotonerjik yollardaki lezyonlar akustik stimülusa habitüasyonu azaltır. AEP (auditory evoked potentials) çalışmalarında stimulus şiddeti-olan duyarlılık serotoninle ilgilidir.	Kandel ve ark. 1983 Geyer 1976, Hole 1977 Hegerl ve Juckel 1993 ne

Sonuç:

Nöronal aktivitedeki habitüasyon, tekrarlayan stimülasyonlar sonrasında korteksteki laktat birikimine karşı gelişen kompensatuar bir mekanizmadır (1,9). Migrendeki anormal bilgi işleme süreci ve dolayısıyla habitüasyon kaybı migren patogenezindeki majör faktörlerdendir (1). Migrenlilerde mitokondriyal enerji rezervinde azalma bilinmektedir (24,27). Bu iki olumsuz faktörün birlikteliği migrende atağı tetikleyici bir fenomenin, örneğin "yayılan depresyonun" başlatıcısı olabilir. Bu düşünce, migren atağının primer rolünün beyni korumak olduğu fikrini akla getirmektedir. Fakat bu iddia, atakların tekrarıyla . birlikte sensitize olan

trigeminovasküler sistemin hastalığı devamlı hale getiriyor olması ihtimalini de ortadan kaldırmaz (1,2).

KAYNAKLAR

1. Schoenen J: Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. Clinical Neuroscience 5: 10-17,1998.
2. Schoenen J: Clinical neurophysiology of headache. Neurologic Clinics 15 (1): 87-93, 1997.
3. Simon RH, Zimmerman AW, Sandaerson P: EEG markers of migraine in children and adults. Headache 23: 201-205, 1983.
4. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delvaide PJ: Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked poten-

- tials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology* 2: 115-122, 1995. i, Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia* 20(9):804-820, 2000.
- 6 Yılmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pençe S. Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci* 184(2): 139-41, 2001.
 - 7 Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J: intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 46: 1404-1409, 1996.
 - 8 Hegerl U, Juckel G: intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: A new hypothesis. *Biol Psychiatry* 173: 187, 1993
 - 9 Maertens de Noordhout A, Wang W, Schoenen J: Clinical neurophysiology and neurotransmitters. *Cephalalgia* 15: 301-309, 1995.
 - 10 Wang W, Schoenen J: Interictal potentiation of passive "oddball" auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 18: 261-265, 1998.
 - 11 Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardhwaj P, Ramadan NM: Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 50: 1111-1114, 1998.
 - 12 Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J: Interictal cortical excitability in migraine: A study using Transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 44: 209-215, 1998.
 - 13 Goodin DS: Event-related (endogenous) potentials. Aminoff MJ ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. New York, Churchill Livingstone. 5:627-648, 1995
 - 14 Drake ME, Pakalnis A, Padaman H: Long-latency auditory event related potentials in migraine. *Headache* 29: 238-240, 1989.
 - 15 Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M: Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 25: 3-11, 1995.
 - 16 Mazzota G, Alberti A, Santucci A, Gallai V: The event-related potential P300 during headache-free period and spontaneous attack in adult headache sufferers. *Headache* 35: 210-215, 1995.
 - 17 Bekar Dürdane: Migrenli Hastalarda Olaya İlişkin İşitsel Potansiyeller ve Flunarizin Profilaksisi. Uzmanlık Tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1999.
 - 18 Nagel-Leiby S, Welch KMA, D'Andrea G, Grunfeld S, Brovvn E: Event-Related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia* 10: 317-329, 1990.
 - 19 Evers S, Bauer B, Sahr B, Husstedt IW, Grottemeyer KH: Cognitive processing in primary headache. *Neurology* 48: 108-113, 1997.
 - 20 Evers S, Bauer B, Grottemeyer K-H, Kurlemann G, Husstedt I-W: Event related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 13: 322-326, 1998.
 - 21 Böcker KBE, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Brunia CHM: Contingent negative variation in migraine. *Headache* 30: 604-609, 1990.
 - 22 Kropp P, Gerber W-D: Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia* 13: 37-41, 1993.
 - 23 Schonlen J: Pathogenesis of Migraine: The biobehavioural and hypoxia theories reconciled. *Açta Neurol Belg* 94: 79-86, 1994.
 - 24 Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, Iotti S, Frassinetti C, Zaniol P, Lugaesi E, Barbiroli B: 31P-Magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 44: 666-669, 1994.
 - 25 Peroutka SJ, Vilhoit T, Jones K: Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 Receptor (DRD2) Nco1 alleles. *Neurology* 49: 201-206, 1997
 - 26 Peroutka SJ: Dopamine and migraine. *Neurology* 49: 650-656, 1997.
 - 27 Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L, Pierangeli G, Zaniol P, Lugaesi E: Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 42: 1209-1214, 1992.

Yazışma Adresi

Dr. Dürdane Bekar,

Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği TOKAT

