

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENDE GÖRSEL ALGININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET BAŞARI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HAYRUNNİSA BOLAY BELEN

ANKARA 2020

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENDE GÖRSEL ALGININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET BAŞARI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HAYRUNNİSA BOLAY BELEN

ANKARA 2020

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ahmet BAŞARI
Baba Adı	Kadir Aydın
Doğum Yeri/Tarihi	Antalya / 10.11.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	2012/04/01 - 0040
Mezun Olduğu Fakülte	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak.
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Nöroloji
İhtisas Süresi	Yıl: 5 yıl Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Migrende Görsel Algının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Tez başarı ile sunulmuştur. Dr. Ahmet BAŞARI, bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN



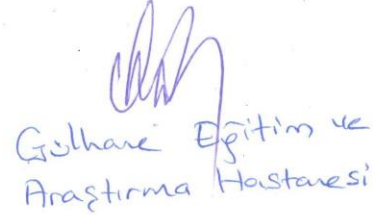
ÜYE

Prof. Dr. Tuğba TUNÇ



ÜYE

Doç. Dr. Ömer KARADAĞ



Gülhan Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında engin deneyimi ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, fikir veren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hayrunnisa Bolay Belen'e, Tez süresince karşılaştığım tüm güçlüklerde yardımcı olan, nöroloji serüvenim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Bülent Cengiz'e, Çalışmam boyunca destek olan gerek fikirleri, gerekse nezaketi ve sabrıyla takdir ettiğim Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e, Tez süresince karşılaştığım güçlükleri aşmamda her zaman destek olan ablam ve abim diyebileceğim Dr. Doğa Vurallı ve Dr. Hürrem Evren Boran'a, Çalıştığım süre içerisinde destek olan sevgili arkadaşlarım ve değerli hocalarıma, Her zaman desteğini arkamda hissettiğim, her türlü engeli beraber aştığımız sevgilim, eşim Ecem Yağmur Başarı'ya, Tez süresince teknik desteği için kardeşim Dorukhan Doğan'a, Teşekkürü borç bilirim...

Dr. Ahmet Başarı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren ve Görsel Sistem	4
2.2. Migrende Elektrofizyolojik Çalışmalar	5
2.3. Migrende Bilişsel Sorunlar.....	9
2.4. Görsel Zamansal Ayrım	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZET	66
9. SUMMARY	68
10. ÖZGEÇMİŞ	70

KISALTMALAR

GZA	: Görsel zamansal ayırım
dGZAE	: Desendan görsel zamansal ayırım eşiği
aGZAE	: Asendan görsel zamansal ayırım eşiği
ZAE	: Zamansal ayırım eşiği
STD	: Somatosensoriyel temporal diskriminasyon
TMS	: Transkranial manyetik stimölasyon
rTMS	: Repetitif transkranial manyetik stimölasyon
RMT	: Dinlenme durumu motor eşiği(Resting motor threshold)
KSP	: Kortikal sessiz periyot
ICF	: İntrakortikal fasilitasyon
SICI	: Kısa intervalli intrakortikal inhibisyon
SAİ	: Kısa latanslı aferent inhibisyon
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeller
SEP	: Somatosensöriyal uyarılmış potansiyeller
BAEP	: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller
ERP	: Olay ilişkili uyarılmış potansiyeller
HFO	: Hızlı frekanslı osilasyonlar
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
FMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
DTI	: Difüzyon tensör görüntüleme
ICHD-III	: Baş ağrısı bozuklukların uluslararası sınıflaması 3
VAS	: Vizüel analog skala
GABA	: Gama aminobütirik asit
SNpc	: Substantia nigra pars kompakta
MT	: Medial temporal
MSA	: Multi sistem atrofi
LED	: Light emitting diot

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve tetkik sırasında ağrı özellikleri VAS: Vizuel analog skala.....	23
Tablo 2. Cinsiyetin hastalık süre, atak sıklık, en sık atak tarafı, VAS skoru, atak tarafına etkisi. VAS: Vizuel analog skala	24
Tablo 3. Migren atak özelliklerinin en sık atak tarafı, aylık atak sıklığı, hastalık süresi, VAS skoru, atak tarafına etkisinin karşılaştırılması	25
Tablo 4. Cinsiyetin migren atak özelliklerine etkisi	26
Tablo 5. Migren atak, interiktal dönem ve kontrol grubunun sağ ve sol görme alanı görsel zamansal ayırım eşiklerinin karşılaştırılması	27
Tablo 6. Migren atak özelliklerinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. En sık atak tarafı, göz dominansı, cinsiyetin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8. Hasta yaşı, VAS skoru, aylık atak sıklığı ve hastalık süresinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Görsel zamansal ayrımın kısa anatomik şematizasyonu.....	39
Şekil 2. Migren atak dönemi görsel zamansal ayrımın anatomik şematizasyonu.....	42

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Migren hastalarında ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayrım eşiklerinin atak ve interiktal dönemde karşılaştırılması.....	29
Grafik 2. Migren atak dönemi ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayrım eşiklerinin karşılaştırılması	30
Grafik 3. Migren interiktal dönem ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayrım eşiklerinin karşılaştırılması	31
Grafik 4. Migren atak dönemi, interiktal dönem, kontrol grubu sağ ve sol görme alanı görsel zamansal ayrım eşiklerinin karşılaştırılması	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren toplumda en sık karşılaşılan beyin hastalığıdır ve dünyada 50 yaş altında ilk sırada yer alan engellilik sebebidir (1). Migren kişilerin işlevselliğini etkileyerek hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ancak migrenin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması belki de geliştirilecek tedaviler ve bu işlevselliği düzeltebilme adına yol gösterici olacaktır.

Zamansal ayırım eşiği (ZAE), iki uyarının farklı zamanlar olarak algılanabileceği en kısa zaman aralığı olarak tanımlanır. Görsel zamansal ayırım (GZA) retino-tektal yolağın bütünlüğü ile ilişkilidir. Bu yolak içinde yer alan en önemli yapı olarak süperior kollikulus gizli dikkatin yönlendirilmesi, hedef seçimi, dikkat ve karar verme, göz sakkadlarının ayarlanması gibi görevleri vardır. GZA ilişkili görev retinal bilgilerinin magnoselüler yolak ile doğrudan süperior kollikulusa ulaşması ve burada işlenmesi ile ilişkilidir (2,3). ZAE ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmalarında bazal gangliyonlar, superior kollikul, talamus, sağ prefrontal korteks, sağ inferior parietal lobül, anterior singulat, serebellum, vermis, sol fuziform, ekstastriat korteks yapılarının görev aldığını ayrıca bu yapıların dikkat için gerekli yapılar olarak benzerlik gösterdiği gösterilmiştir (4–7). Anormal ZAE'lerin; distoni, multisistem atrofi (MSA), parkinson hastalarında gözlemlendiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8–13). Bu çalışmalarda ZAE değerlerinin kontrollere göre uzadığı gösterilmiştir. Ayrıca migren hastalarında atak sırasında somatosensöriyel diskriminasyon eşiklerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, kronik migren hastalarında bu değerlerin ağrılı ve ağrısız dönemde kontrol ve gerilim tipi baş ağrısına göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da primer baş ağrıları içinde

migrende gerçekten duyuşal modalitelerin işleme, algı sürecinin farklılaştığını bize göstermektedir (14–17). Yapılan bir çalışmada migren ve kontrol grubunda hareket işleme ağını incelemek için kortikal kalınlık ölçümü ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) kullanılmış. Bu çalışmada migrenlilerde kontrollere kıyasla hareket işlemede görevli görsel alanlar olan medial temporal (MT) ve V3A da kortikal kalınlık artışı izlenmiştir. Ek olarak, difüzyon tensör görüntülemede migrenlerin süperior kollikulus ve lateral genikulat çekirdeğinde değışiklikler olduğu ve bunların görsel işleme dahil olduğu ortaya koyulmuştur (18). Migren hastalarında etkilenen bu yapıların ayrıca santral ve periferik dikkat için işleyen bölgelerle benzerlik göstermesi ayrıca ilgi çekici görünmektedir (19).

Migrende GZA ile ilgili çalışma literatürde mevcut değildir. Migren hastalarında ağrı ataklarına görsel, işitsel, koku ve dokunma duyularının farklı işlemlenmesi eşlik etmektedir. Migrenlilerde bilgi işleme hızı, konsantrasyon devamlılığı, çalışma belleği, görsel-mekânsal işleme, uyanıklık ve sürekli dikkat ve sözlü öğrenme yeteneklerinde azalma izlenmiştir (20–23). Migren hastalarında gözlemlenen anatomik, fonksiyonel yapısal değışiklikler hastalarda izlenen dikkat ve algı değışikliklerinin GZA eşik değeriğini gerek interiktal gerekse iktal dönemde sağlıklı kontrollere göre etkileyebileceği hipotezimizi kurduk. Bu çalışmada, migrenli hastalarda atak sırasında ve interiktal dönemde görsel zamansal ayrımı değerlendirerek, migren hastalarında atak sırasında görsel algının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, migrende atak ve interiktal dönem sırasında görülen bilişsel ve görsel algı sorunlarının anlaşılması hakkında ek bilgiler sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Migren, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sistemini otonom sinir sistemi, gastrointestinal sistemi etkileyen, iş gücü kaybı ile toplumsal ekonomik kayba yol açan primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen, tüm dünyada ise en sık görülen üçüncü hastalık olarak epizodik baş ağrısı atakları ile karakterize nörovasküler bir sendromdur.

Migrenin en son yapılan epidemiyolojik çalışmasında global prevalansı %15,3, erkeklerde %9,7, kadınlarda %20,7 oranında görüldüğü bulunmuştur (24). Türkiye’de migren prevalansının %16,4 olduğu, erkeklerde %8,5, kadınlarda ise bu oranın %24,6 olduğu bulunmuştur. Muhtemel migren tanısı alanlar ise erkeklerde %11,5, kadınlarda %13,4 olup toplamda bu oran %12,4 olarak saptanmıştır. Muhtemel ve kesin migren tanısı alanların ikisi birlikte değerlendirildiğinde bu oran, erkeklerde %20, kadınlarda %38, toplamda ise %28,8 olduğu bulunmuştur (25). Aurasız migren prevalansı erkeklerde %6-10, kadınlarda %15-26 (26), auralı migren prevalansı kadınlarda %5,3 iken erkeklerde %1,9 olarak bulunmuştur (27).

Migren, 72 saat sürebilen kompleks bir hastalıktır. Migren klasik olarak prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom aşamaları olarak dört aşamaya ayrılır. Bu aşamalar doğrusal bir düzende olabilir, ancak çoğu durumda migren aşamaları büyük bir örtüşme gösterir. Semptomatoloji evrelere ayrılmaktadır ancak yorgunluk veya konsantrasyon bozukluğu gibi bazı semptomların tüm aşamalarda olabileceğini bilmek önemlidir (28). Ayrıca aura evresinin ağrıyı başlatıcı etkisi de tartışmalıdır ve ayrıntılı yapılan çalışmalar aura sırasında çoğu hastanın baş ağrısının mevcut olduğunu göstermektedir (29).

2.1. Migren ve Görsel Sistem

Migrende birçok görsel yakınma hastalar tarafından tariflenir. Bunlar yanıp sönen parlak ışıklar, zigzag şeklinde parlak ışıklar, skotomlar gibi aura semptomlarının yanı sıra palinopsi, görsel snow, makropsi, mikropsi gibi görsel halüsinasyonlar, fotofobi gibi görsel duyarlılaşma ile ilgili semptomlar olabilir (30). Bu semptomların altında yatan mekanizmalar; trigeminovasküler sistemin duyarlılaşması, talamus, beyin sapı yapıları, çeşitli kortikal yapılarda işleyen defektif işlem süreci ile ilişkilendirilmiştir (28). Ayrıca birçok çalışma da migren hastalarının görsel olarak sunulan uyarıların hareket yönünün tespiti, kontrast değişimlerinin tespitinde anormallikler, ayrıca bu uyarılara bir görsel gürültü uyarısı verilmesi ile görsel performansın daha da bozulması ve bir görüntü penceresine uzun süre bakılması ile adaptasyon sonrası ilk görüntünün etkilerinin ikinci görüntünün algılanmasında bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir. Görsel algı ile yapılan bu çalışmalarda uyarıların uzamsal ve zamansal özellikleriyle migrende bozulduğu gösterilmiştir (31). Elektrofizyolojik çalışmalarda görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP) habitüasyon defisiti gibi anormallikler tanımlanmıştır (32–34). Bu tip anormalliklerin migrende bozulmuş kortikal inhibisyon ve korteksin aşırı uyarılabilir oluşu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (31,35–38).

Zhang ve arkadaşları görsel bir uyarının zamansal tahmini değerlendirdikleri 27 migren ve 27 kontrolün değerlendirildiği bir seride migren hastalarının zamansal algılarının kontrollere göre bozulduğunu bulmuşlardır (39). Zamansal ayırım ile ilgili testler migren hastalarında sadece taktil uyarılar için yapılmıştır (14,15,17). Bugüne kadar migrende görsel bir uyarının zamansal ayırımının değerlendirildiği çalışmalar literatürde mevcut değildir. Distoni hastalarında ve etkilenmemiş bazı akrabalarında

görsel zamansal ayrımın bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sürecin superior kollikül, striatum ve talamik devrelerde defektif inhibisyon sonucu olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,40,41). Migren hastalarında yapılan birçok görsel uyaran değerlendirme çalışmaları, kognitif değerlendirmeler migren hastalığında görsel algı ile ilgili anormalliklerin olduğunu desteklemektedir (23,31). Migren hastalarında görsel algının zamansal ayrımının değerlendirilmesi migrende etkilendiği düşünülen beyin sapı, talamus, görsel korteks, bazal ganglion yapılarında meydana gelen işleme süreci anormallikleri ile ilgili destekleyici bir kanıt sağlayacaktır.

2.2. Migrende Elektrofizyolojik Çalışmalar

Migren atak ve atak dışı dönemde; hastaları duyuşal duyarlılaşma sürecine aşırı hassasiyeti ile karakterize olan iktal bir hastalıktır. Duyusal süreci değerlendirmeyi amaçlayan elektronörofizyolojik yöntemler, migrenin patofizyolojisini incelemek için uygun görünmektedir (42). Bu amaçla migrende vizuel uyarılmış potansiyeller (VEP), duyuşal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP), transkraniyal manyetik stimölasyon (TMS), blink refleksi, kornea refleksi, olfaktör olay ilişkili potansiyeller (ERP) gibi birçok elektrofizyolojik çalışma şimdiye kadar yapılmıştır (42). Birçok nöronal yapı migren patofizyolojisinde sorumlu tutulmaktadır. Yine de birçok araştırmacı migrendeki bu global aşırı duyarlılaşma için primer duyuşal korteksin rolü üzerinde durmaktadır. Bunun için yapılan uyarılmış potansiyel çalışmalarda migren hastalarında bu potansiyellerin amplitüdleri, latansları, eğri altı alanları gibi birçok değişken atakta ya da interiktal dönemde değerlendirilmiştir. Bu araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yine de bu uyarılmış potansiyel çalışmalarda birçok araştırmacı

migrende gerçek bir habitüasyon defisiti olduğunu düşünmektedir (33,42–45). Migren hastalarında bulunan ilk tekrarlanabilir fizyolojik beyin anormalliği tekrarlanan uyarılarla uyarılmış kortekste ki azalmış habitüasyondur. Bu habitüasyon defisiti neredeyse tüm uyarı modalitelerinde izlenmektedir. Habitüasyon rahatsız edici olmayan bir uyarı tekrarlayıcı olarak verildiğinde refleks cevap etkinliğinin giderek azalmasını anlatır (36). Bu desenin özellikle migren hastalarında bozuk olduğu öne sürölmüştür. Habitüasyon bozukluğu sebebi migren hastalarında kortikal preaktivasyon seviyelerinin düşük olmasıdır. Ancak rTMS (>10Hz) uygulamaları sonrası korteksin preaktivasyon seviyeleri yüksetildiğinde habitüasyon defisiti izlenmez (38,46).

Habitüasyon değerlendirmesinin klinikle kolere edildiği çalışmalarda tüm migren hastalarında SEP N20 dalgasında habitüasyon defisiti gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda hastalar işlem süreci boyunca klinik kötüleşme göstermesi durumunda N20 dalgası potansiyalizasyon gösterirken klinik kötüleşme göstermeyen hasta grubunda N20 dalgası stabil kalmıştır (47). Yapılan başka bir SEP alışmasında N20 içinde süperimpoze olan hızlı frekans osilasyonlar (HFO) değerlendirilmiş. Migren hastalarında bu HFO'ların erken fazının hem amplitüdleri, hem peak sayılarında hem de eğri altı alan değerlendirmeleri küçük bulunmuştur. Ayrıca klinik kötüleşmeyle uyuşan biçimde erken (presinaptik) HFO'ların amplitüd ve sayılarında anlamlı azalma izlenmiştir. Ancak yine de ne hasta popölasyonunda ne de sağlıklı kontrol grubunda HFO'larda habitüasyon izlenmemiştir. Buradan yola çıkarak N20 dalgalarında potansiyalizasyon izlenen klinik olarak kötüleşen hastaların patogeneğinde azalmış talamokortikal girdilerin amplitüdleri stabil kalıp, habitüasyon göstermeyen migren hastalarında hala kompensatuvar mekanizmaların devrede olduğu düşünölebilir (47–49).

Boran ve arkadaşları tarafından 12 aurasız migrenli ve 12 sağlıklı gönüllünün iki nokta ayırım eşiklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, atak öncesi dönemde sağlıklı gönüllülerde ve migren hastalarında iki nokta ayırım eşik değerlerinde fark bulunmazken; atak sırasında migren hastalarında atağın olduğu taraf yüzde ve kontralateral üst ekstremitede sağlıklı gruba ve atak öncesi duruma göre duyuşal ayırım eşik değerlerinin arttığı bulunmuştur (17). Benzer bulgular Vurallı ve arkadaşları tarafından migren baş ağrısının gerilim tip baş ağrısı ile kıyaslandığı çalışmalarda da bulunarak desteklenmiştir (15). Ayrıca yine Vurallı ve arkadaşlarının 15 kronik migrenli ve 15 sağlıklı gönüllüde duyuşal iki nokta zamansal ayırım eşik değerleri değerlendirilmiş. Kronik migren hastalarında hem ağrılı hem de ağrısız dönemde uzamış duyuşal iki nokta ayırım eşik değeri bulunmuştur (14).

Kortikal ekstabilitayı değerlendiren çalışmalarda, migrenlilerde interiktal dönemde kontrollere göre, kortikal uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış ve habituasyonda azalma ve iktal dönemde bu farklılıkların ortadan kalktığı gösterilmiştir (43). Transkranyal manyetik stimulyasyon (TMS) kullanıldığı çalışmalarda, migren hastalarında (TMS) ile oluşturulan fosfen eşğinde azalma olduğu ve oksipital korteks hipereksitabilitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46,50,51). Migren hastalarında aynı zamanda, bozulmuş kortikal inhibitör cevaplar ve belirgin intrakortikal fasilitasyon bildirilmiştir (52,53). Bir çalışmada dinlenme durumu motor eşğı (RMT), kortikal sessiz periyot (KSP), kısa intervalli intrakortikal inhibisyon (SICI), ve intrakortikal fasilitasyon (ICF) interiktal periyotta migren hastalarında ve kontrollerle kıyaslandığında KSP ve SICI değerleri interiktal dönemde kontrollere kıyasla azalmış bulunmuştur. Bu da migrenlilerde kortikal inhibisyonun azaldığını göstermektedir (54). Alaydın ve arkadaşları tarafından

yapılan 25 migren hastası ve 16 sağlıklı gönüllünün incelendiği başka bir çalışmada migren hastalarının interiktal, iktal, preiktal dönemde kısa latanslı aferent intibisyon (SAİ) değerleri kontrollerle kıyaslandığında; preiktal ve iktal dönemlerde SAI'de belirgin azalma olduğu bulunmuştur. Koşullu bir uyarana engelleme yerine, sensorimotor kortekste fasilitasyon hem iktal hem de preiktal olarak tespit edilmiştir. Preiktal SAI sonuçları, baş ağrısı evresinden birkaç saat önce artan uyarılabilirlik durumunun varlığını göstermektedir. Bu fenomen, SAI kolinerjik aktivite ile modüle edildiğinden, duyuşal uyarılara kortikal aşırı duyarlılık ve migren ataklarına eşlik eden bilişsel bozukluklarla ilişkili olabilir (55). Migren hastalarında motor korteksi TMS kullanılarak araştıran birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda, migrenlilerde artmış eksitabilite bulunmuştur ve bu nörofizyolojik bulguların migren mekanizmasında rolünün olduğunu akla getirmektedir (56,57). Bu çalışmalarda, migrende motor eşğin arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, migren hastalarında artmış kortikal eksitabilite veya azalmış inhibisyonu yansıtır. Migrenlilerde kortikal eksitabilitede artma ya da azalma olması, kortikal eksitabilitenin bozuk olduğunu düşündürmektedir. Kortikal ekstabilitede izlenen anormallikler, migren hastalarında olan farklı semptomları açıklamada rol oynayabilir. Kortikal yayılan depresyonun (KYD) başlaması için serebral korteksin eksitabilitesinde değişiklik olması gerekmektedir (58,59).

Bu noktada çıkarılabilecek sonuç hem kortikal duyuşal işleme hem de beyin sapı ve subkortikal yapıları içerek şekilde duyuşal modülasyonda migren hastalarında defektif bir sürecin mevcut olduğudur.

2.3. Migrende Bilişsel Sorunlar

Yapılan klinik çalışmalarda migren hastaları atak sırasında düşük kognitif performans gösterirken interiktal fazda bu durum çelişkili sonuçlar göstermektedir (20,21,60–69). Ancak çoğu klinik tabanlı çalışmada migren hastaları interiktal dönemde de bilişsel işlev bozukluğu göstermektedir. Migrenlilerde etkilendiği bildirilen bilişsel alanlar bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, sözel bellek, sözel olmayan bellek ve sözel becerilerdir. Nörofizyolojik, görüntüleme ve farmakolojik çalışmalar migrende bilişsel bozukluğun klinik semptomlarını desteklemektedir. Migren hastaları gerek atakta gerekse atak dışı dönemlerde en çok dikkat ve hafıza bozukluğu ile ilgili şikayetler dile getirmektedir.

Migren hastalarında bilişsel semptomlar şiddetli ağrı ve atak ile ilişkili engellilikten sonra ikinci sırada yer alır (70) ve bu durum migren atak yönetiminde ilgili bir hedef haline gelir. Özürlülük yaratan atağın şiddeti de bilişsel düşüş ile ilişkilidir (71). Daha kötü ağrı şiddeti, daha yüksek depresyon ve anksiyete düzeyleri ile düşük uyku kalitesi ve düşük uyku süresi, daha ciddi subjektif bilişsel azalma ile ilişkilidir (72).

Popülasyon temelli kesitsel bir çalışmada, 99 migren hastasında 1768 migrensiz kişiye göre düşük bilişsel performans görülmemiştir (73). Ancak bu çalışmada migren tanısı kendi kendini raporlamaya dayanmaktadır. Yine popülasyon temelli birçok çalışmada da benzeri sonuçlar çıkmıştır. Bunun nedeni alınan hasta sayısı, hastaların alındığı kohort, hastaların yaşam koşulları veya kognitif durumu değerlendiren ölçeklerin yeterli ayrıntıyı verememesi olabilir. Ancak iki popülasyon temelli çalışmada migren hastalarında bilişsel işlevlerde bozulma bulmuştur. Bu çalışmalardan ilkinde 61 migren hastası, 50 migren dışı baş ağrısı hastası ve 367 baş

ağrısız kontrol alınmış, migren hastaları prefrontal korteksin aktivasyonu ve bütünlüğü ile ilgili sürekli dikkat ve işleme hızı görevinde daha kötü performans göstermiştir, ancak sözel akıcılık görevlerinde, çalışma belleğinde, inhibitör kontrolde (Stroop testi) veya sözlü, görsel öğrenme ve hatırlamada belirgin kötüleşme izlenmemiştir (74). Diğer popülasyon temelli çalışma migren hastalarında Trail Making Test B versiyonunda önemli ölçüde daha düşük performans göstererek yürütücü işlevlerde, işlem hızında ve dikkatinde bir bozulma olduğunu ortaya koymuştur (75).

Uzunlamasına çalışmalar, zaman içinde migren ve bilişsel düşüş arasındaki ilişkiyi gösterme avantajına sahiptir. Ancak yapılan 4 uzunlamasına çalışmada, migren hastalarında zaman içinde bilişsel düşüşe dair herhangi bir kanıt sunmamıştır. Hatta bu çalışmalarda, auralı migren veya aurasız migren yaşayan hastaların bilişsel gerileme riskinde artış olmadığını ve bazı bilişsel testlerde migren hastalarının kontrole göre zamanla daha az düşüş gösterdiğini gösterdiği belirtilmiştir. Ancak, bu dört uzunlamasına popülasyon temelli çalışmada ana amaç migrenliler ve baş ağrısı olmayan kontroller arasındaki bilişsel işlevleri karşılaştırmak değildi. Bu çalışmalarda karşılaştırmalar daha büyük çalışmaların bir parçası olarak yapılmıştır (76–79).

Klinik tabanlı kesitsel çalışmalarda bilişsel bozukluk, migren hastalarında özellikle işlem hızı, dikkat, bellek, sözel beceriler ve yürütücü işlevler gibi bazı bilişsel alanlarda gösterilmiştir. Migren hastalarında işlem hızı, vizyomotor tarama hızı üzerinde orta veya belirgin etkilenirken, temel dikkat ve gecikmiş sözel bellek hafif derecede etkilenir, ancak daha karmaşık psikomotor işlem hızı görevleri önemli ölçüde etkilenmediği bulunmuştur (21,67,68,80–86). Non-verbal bellek ile ilgili çalışmalar bazı çalışmalarda etkilenim olduğunu gösterirken bazı çalışmalarda

belirgin etkiye rastlanılmamıştır (21,67,81,84,87). Sözel beceriler olan işitsel anlama, okuma, afazi taraması, sözel akıl yürütme, kelime bilgisi, fonem algılamının migrende hafif düzeyde bozulduğu bulunmuştur (21,68,82,85,86). Yürütücü işlev açısından, migrende sürekli dikkat ve çalışma belleğinde ılımlı düzeyde bozulma izlenmiştir. Migren hastalarında baskılama alanlarında hafif düzeyde bozukluk izlenmiştir (68,80,88). Zihinsel esneklik ve set kaydırma alanlarında migren hastalarının orta veya belirgin düzeyde bozukluklar izlenmiştir (21,82,89). Problem çözme ve karar vermeyi değerlendiren bir çalışmada migren hastalarında belirgin bir bozulma bulunmuştur (89). Le Pira ve arkadaşlarının migrende kognitif defisitleri göstermeye yönelik yaptıkları çalışmada, kısa ve uzun süreli bellek testlerinde migren hastalarında bozukluklar saptanmıştır. Auralı ve aurasız migren hastalarında vizyospasyal görevlerin bozulduğu, ancak dikkat ve sözel performansın sadece aurasız migrende bozulduğu bulunmuştur (67). Camarda ve arkadaşların yaptığı değerlendirmede aurasız migren ve sağlıklı kontroller kıyaslanmış; migrenlilerde hastalık başlangıç zamanı, hastalık süresi, atak sıklığı, atak şiddeti ile dikkat performanslarında ve yürütücü işlevlerde bozukluk ilişkili bulunmuştur (82). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 27 migren ve 27 sağlıklı kontrolde zaman algısını değerlendirdiği çalışmada; görsel uyaranın süresinin tahmini test edilmiş. Burada migrenlilerde zaman algısının bozulduğu bulunmuştur (39). Martin ve arkadaşlarının migren, migren dışı baş ağrısı yaşayanlar ve kontrollerde yürütücü fonksiyonları değerlendirmek için bilişsel ölçek bataryaları kullanılmış. Migren grubunda tepki süresi, dikkat, işlem hızının diğer gruplara göre azaldığı migren dışı baş ağrısı yaşayanlarda hafızayı içeren parametrelerde bozulma bulunmuştur (74).

Schmitz ve arkadaşları tarafından migren ve kontrol grubunda yürütücü işlev bataryaları kullanılarak, kortikal yapının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve

voksel tabanlı morfometri ile değerlendirildiği çalışmada migren hasta grubunda frontal ve parietal gri cevher volümünde azalma tespit edilmiş, ayrıca migrenlilerin set değiştirme görevlerinde kontrollere göre yavaş olduğu belirtilmiştir. Çalışmada kortikal yapılardaki gri cevher azalmasının hastalardaki cevap gecikme zamanlarıyla korele olduğu belirtilmiştir (90). Koppen ve arkadaşları migrenin bilişsel işlevlerdeki farklı işleme düzeylerinde, özellikle dikkat, çalışma belleği ve algısal organizasyondaki etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya 13 aurasız migren, 3 auralı migren ve 18 kontrol alınmış. Migren hastaları atak sırasında ataktan 24 saat ve 12 gün sonra değerlendirilmiştir. Migrenliler ve kontrol grubunda araştırılan fazlarda fark saptanmamıştır. Ancak lokal ve global görsel organizasyon görevlerinde kontroller global görsel görevlerde, fokal görsel görevlerde daha başarılı bulunurken; migrenli grupta özellikle profilaksi alanlarda bu fark izlenmemiştir (69). Mulder ve arkadaşları 20 aurasız, 10 auralı migren, 30 kontrol hastasını interiktal ve postiktal (ataktan sonraki 30 saat içinde iki kez) dönemde değerlendirmiştir. Çalışmada migren grubu, kontrol grubuna göre hafıza bataryalarında daha yavaş saptanmış, ayrıca auralı migreni olanların dikkat gerektiren görevlerde daha yavaş olduğu bulunmuştur (88).

İşleme hızı, sürekli dikkat ve bellek alanlarının ataklar sırasında belirgin etkilenimi prefrontal ve temporal kortikal disfonksiyonu gösterdiği fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla desteklenmektedir (62,91,92). Bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışması migrenlilerin atak sırasında prefrontal korteks ve temporal lobun aktive olduğunu, başka bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışması medial temporal lobda büyük bir aktivasyon olduğunu bulmuştur (91,92). Ağrı ve bilişsel süreçlerle ilişkili beyin ağlarının fonksiyonel organizasyonu migrende değiştirilebilir. De Tommaso ve arkadaşları

tarafından yapılan bir çalışmada epizodik veya kronik migren hastalarının akut ağrı sırasında lazerle uyarılan potansiyel amplitüdlerinin bilişsel görevle ilişkili baskılanmasında defisit olduğu gösterilmiştir (93). FMRG çalışmaları migren hastalarında baskılanmış nöral aktiviteyi göstermektedir (94).

Elektroensefalografi (EEG) veya manyetoensefalografi ile kaydedilen olaya ilişkin potansiyeller bilişsel işlemeyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Elektroensefalografik P3'ün (300 milisaniye civarında üçüncü pozitif dalga) ve manyetoensefalografik karşılığı (P3m) dikkat, bilgi işleme ve yürütücü işlev ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. P3 latansı uyarı işleme süresinin uzunluğunu ve P3 amplitüd değişiklikleri, kognisyonla ilişkili nöronal aktiviteyi yansıtır. P3 amplitüdü uyarana, çalışma belleğine ve görevin karmaşıklığına verilen dikkat miktarına bağlıdır. Migren hastaları uzamış bilişsel işlem süresini gösteren uzamış P3 latanslarına sahiptir (66,95). Bazı çalışmalar migren hastalarında P3 latanslarında önemli bir değişiklik olmadan azalmış P3 amplitüdlerini göstermişken, diğer çalışmalarda P3 amplitüdünde azalmayla birlikte P3 latansında uzama gösterilmiştir (95–97).

Somatosensoriyel temporal diskriminasyon (STD), iki ayrı somatosensoriyel uyarıyı iki farklı uyarı olarak algılayabilmek için gereken, verilen uyarılar arası zamansal farktır. Epizodik migren hastalarında migren atakları sırasında somatosensoriyel diskriminasyon eşik değerleri (STDT) geçici olarak belirgin bir şekilde artar, bu da somatosensör uyarıların daha yüksek bilişsel işlenmesinde bozukluğu gösterir (15,17). İnteriktal STDT'lerin normal olduğu epizodik migren hastalarının aksine, kronik migren hastalarının hem baş ağrısı zamanlarında hem de baş ağrısı olmayan dönemlerinde STDT uzaması saptanmıştır (14). Bu durumda kronik migrende STDT değerlerinin yüksek saptanması, kronik migrende sürekli

olarak izlenen bilişsel problemlerle bağlantısı olabilir. Kronik migren hastalarındaki bilişsel bozukluk, klinik nöropsikolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (89). Kısa latanslı afferent inhibisyon (SAI) duyuşsal bir uyarı ile motor yanıtın modülasyonudur ayrıca sensorimotor entegrasyonun, bilişsel fonksiyonlar ve kolinerjik sistem ile ilişkili olduğu bilinmektedir. SAI paradigmasında, bir periferik sinirin önceden elektriksel uyarımı geçici olarak TMS kaynaklı motor yanıtı baskılar. Elektriksel stimölasyon ile TMS arasındaki interstimulus aralığı 19–50 milisaniye ise, motor cevapta inhibisyon oluşur (98). Alzheimer hastalığı, hafif kognitif bozukluk ve Parkinson hastalığı demansı ile birlikte bilişsel bozukluklarında SAI'nin azaldığı ve kolinerjik bir ilaç olan rivastigmin, SAI'yi arttırdığı gösterilmiştir (99). Son yapılan çalışmalarda migren atağında SAI'nin azalması, ancak interiktalde normal olması muhtemelen migren atağı sırasında bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (55).

Çalışmalardaki bu tutarsız sonuçlar hastaların değeriendirilme fazına (iktal/ interiktal), çalışmanın tasarımına (kesitsel/ uzunlamasına/ klinik/ popölasyon temelli), klinik özelliklerdeki farklılıklara (yaş, ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, hastalık süresi), hastaların profilaktik tedavi alıp almadığına ve komorbitelerine bağlı olabilir.

2.4. Görsel Zamansal Ayrım

Zamansal ayrım eşiği (ZAE) ardışık olarak artan intervallerle verilen iki uyarının asenkron olarak algılabileceği en kısa zaman aralığıdır (100). Uyarılar taktil, görsel veya işitsel olabilir. GZA, çevrede meydana gelen görsel hızlı değışiklikleri algılama yeteneğinin kantitatif olarak ölçümüdür ve gizli dikkatin yönlendirilmesinde önemli bir düğüm olan süperior kollikulustaki görsel nöronların

aktiflenmesinin sonucu olduğu kabul edilir. ZAE, servikal distoni, parkinson, MSA gibi birçok hareket bozukluğu hastalığında uzamıştır (10,11,101–104)

Dorsal orta beyin içinde yer alan sensorimotor bir yapı olan superior kollikulus, gizli dikkatin yönlendirilmesi süreci ve çevresel uyaranların hızlı tespiti için önemlidir (2,11,105). Süperior kollikulus, yüzeyel ve derin katmanlardan oluşan lamine bir yapıdır (106). Yüzeyel tabaka, retinadan doğrudan görsel girdi ve birçok kortikal yapıdan dolayı görsel girdi alır. Derin tabaka birçok yapı ile bağlantısı olan ve premotor nöronlara yanıt veren duyuusal hücreler içerir. Çok miktardaki intrinsik GABAerjik internöron popülasyonu (107) hem yüzeyel hem de derin katmandaki nöronların aktivitesini modüle eder (108,109). Yüzeyel süperior kollikulus tabakası, görsel korteksten ve retinotektal yoldan görsel girdiler alan duyuusal hücreler içerir. Magnoselüler retinal gangliyon hücreleri, retinotektal yolak aracılığıyla görme alanındaki parlaklık ve hareket değişimi bilgilerini taşır; retina ganglion hücrelerinin yaklaşık % 10'u yüzeyel süperior kollikulus tabakasına projekte olur (110). Yüzeyel tabakanın görsel duyu hücreleri kromatik uyarılara da yanıt verir, ancak bu yanıtlar retinotektal yolaktaki akromatik uyarılara verinlen yanıtlardan daha yavaştır; bu gecikmenin retinogenikulo-kortikal-kolikular yolların birlikte aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir (111–113). Yüzeyel katmandaki nöronlar çevrede dikkat çekici olan parlaklık ve hareket değişimlerine 40-70 milisaniye gibi erken erken yanıt verir (114). Yüzeyel katmandaki duyu nöronları, oldukça kısa sürede meydana gelen kafa hareketi ve sakkad oluşumundan sorumlu derin tabakadaki nöronlar ile direkt intralaminer bağlantılara sahiptir (115,116). Yüzeyel tabaka retinotopik dizilime sahiptir, maymunlarda yapılmış çalışmalarda bu alanın tahrip edilmesi maymunun görsel alanında meydana gelen dikkat çekici uyarıyı ihmal etmesine ve sakkadın uyarıya yönlendirilmesini bozduğu gösterilmiştir (117,118). Ancak, yüzeyel

katmandaki bir alanının elektriksel uyarımı maymunlarda görsel dikkat görevindeki performansı arttırır ve uyarının karşılık geldiği görsel alana yönlendirilen sakkadları kolaylaştırır, bu da dikkatin kontrolünde süperior kollikulusun rolü için bir kanıt sağlar (119–121). Görsel sistemle ilgili olmasına rağmen, süperior kollikulus derin laminaları dikkat çeken dokunsal ve işitsel girdiler de almaktadır (106). Buradan yola çıkarak hem yüzeysel hem de derin tabakaların çevresel uyaranlar ilgili birçok bilgiyi alıp işleyerek kaçma ve yönelme işlemini düzenlediği belirtilebilir. GZA, süperior kollikulusun yüzeysel katmanlarında görsel uyarının işlenmesini gösterdiği düşünülen basit bir ölçümdür. Bazal ganglionların zamansal ayırım görevlerinde rol aldığı uzun süredir bilinmektedir. Pastor ve arkadaşları somatosensöriyel temporal diskriminasyonun değerlendirilmesi sırasında yaptıkları fMRG çalışmalarında prefrontal korteks, primer somatosensöriyel korteks, serebellum, pre-suplementer motor alan, putamende ve anterior singulatta aktivite artışı bulmuştur (122,123). İşitsel diskriminasyonun fMRG ile değerlendirildiği çalışmalarda putamane ve kaudat nükleusun zamansal ayırım görevlerinde erken aktivasyon gösterdiği bulunmuştur (124,125). Granziera ve arkadaşları tarafından migren ve kontrol grubunda hareket işleme ağını incelemek için kortikal kalınlık ölçümü ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) kullanılmıştır. Bu çalışmada migrenlilerde kontrolllere kıyasla hareket işlemede görevli görsel alanlar olan medial temporal (MT) ve V3A alanlarında kortikal kalınlık artışı izlenmiştir. Ek olarak, difüzyon tensör görüntülemede migrenlerin süperior kollikulus ve lateral genikulat çekirdeğinde değişiklikler olduğu ve bunların görsel işleme dahil olduğunu ortaya koyulmuştur (18). Ayrıca ZAE ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmalarında bazal ganglionlar, superior kollikul, talamus, sağ prefrontal korteks, sağ inferior parietal lobül, anterior singulat, serebellum, vermis, sol fusiform, ekstastriat korteks yapılarının görev

aldığını, ayrıca bu yapıların dikkat için gerekli yapılar olarak benzerlik gösterdiği gösterilmiştir (4–7). Zamansal ayırım, devam eden davranışı (durmak veya kaçmak) düzenlemek için biyolojik olarak dikkat çekici olayların (durum veya aciliyet) tespitini yapan uyarı devresinin keskinliğinin bir ölçüsü olduğu varsayılmaktadır. Orta beynin dopaminerjik nöronları biyolojik olarak ilgi çekici olaylara kısa latanslı cevaplar verir (126–129). Dikkat çeken çevresel olay (dokunsal veya görsel), süperior kollikulus tarafından çevresel değişiklik olarak tespit edilir. Görsel bir uyarana yanıt olarak, süperior kollikulustaki nöronların çoğu uyarın başlangıcından itibaren 50 milisaniye içinde geçici başlama yanıtları sergiler (130). Süperior kollikulustaki hücreler sürekli olarak bir görsel uyarın ile uyarıldığında duraksama fazına girer, görsel uyarın kaybolunca tekrar bu hücreler deşarj olur. Süperior kollikulus bu başlama, duraksama, kapanma fazı ile dikkat çekici çevresel değişiklikleri tespit eder; substantia nigra pars kompaktaya ve talamusun intralaminar çekirdeğine öncelikli sinyaller gönderir ve böylece çevresel değişikliklere uygun davranışı seçen striatal kolinerjik interneuronlarda ateşlenmeye yol açan kaskadlara neden olur (40,41). Farelerdeki çalışmalar, süperior kollikulustaki GABA_A ve GABA_B (Gama aminobütirik asit) reseptörlerinin bloke edilmesiyle, duraksama fazının baskılanmasının azalması ve hem başlama hem de kapanma fazlarında aşırı ve uzun süreli aktivasyon olduğu gösterilmiştir (130). Bu uzamış aktivite, görsel bir uyarın anlık olarak sunulduğunda uzamış olarak tespit edilen ardışık görsel uyarın intervalleri anormal ZAE olarak gösterilir. Bu nedenle, anormal zamansal ayırım eşiklerinin, süperior kollikulus içinde veya substantia nigra pars kompaktadan kaynaklanan defektif inhibisyonun göstergesi olduğu düşünülmektedir(3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, "Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu" ndan alınan etik kurul onayına (GÜTF EK:2020-286) uygun yapılmıştır. Her katılımcı çalışmadan önce bilgilendirilmiştir ve çalışma için onayı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Migren grubu hastalarının baş ağrılarının, ICHD-III kriterlerine göre aurasız migren kriterlerini karşılaması ve araştırmaya katılan hekim tarafından yapılan ayrıntılı nörolojik ve nöropsikolojik muayenede normal bulguların olması durumunda çalışmaya dahil edildi. Gönüllünün araştırmaya katılan hekim tarafından yapılan ayrıntılı nörolojik ve nöropsikolojik muayenesinde herhangi bir anormal bulgu saptanması, kronik ağrı sendromu düşündüren bulgularına sahip olması, görme bozukluğunun olması (düzeltilmiş görme keskinliğinin bozuk olması), migren için profilaktik tedavi alması, hastanın kronik migren ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı kriterlerini sağlaması, diğer primer baş ağrısı veya sekonder baş ağrılarına sahip olması, hamile olması ve kafa içinde yer kaplayan lezyonu bulunması halinde çalışmadan dışlanmıştır. Kontrol grubunda baş ağrısı olmayan ve dışlama kriteri taşımayan gönüllüler çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliği'ne başvuran ICHD-3 tanı kriterlerine göre 25 aurasız epizodik migren tanısı alan ve baş ağrısı olmayan 20 kontrol gönüllüsü incelenmiştir. 25 aurasız migren hastasında 1'i düzeltilmiş görme keskinliğinin geçirilmiş optik nörit atağına sekonder bozuk olması, 3'ü test dönemleri arasında profilaktik tedavi almış olması, 4'ü çalışmanın iktal faz değerlendirmesine katılmaması, 2'si testin güvenilirliği için yaptığımız testlerde çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle dışlanmıştır. Toplamda

çalışmada 15 aurasız epizodik migren hastası iktal ve interiktal dönemde değerlendirildi. 20 kontrol gönüllüsü baş ağrısı yakınması dışında çeşitli nörolojik yakınmalarıyla nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiştir. Kontrol gönüllülerinden 2'si nöropsikiyatrik değerlendirmede dikkat ile ilgili anormallikler göstermesi, 3'ü testin güvenilirliği için yaptığımız testlerde çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplamda 15 kontrol gönüllüsü çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada, migren grubunda atak sırasında ve interiktal dönemde olmak üzere 2 kere, kontrol grubunda ise 1 kere ölçüm yapılmıştır. İnteriktal dönem, ağrının sonlanmasından 3 gün sonrası ve işlemiden sonraki 3 gün içinde ağrı olmadığı dönem olarak kabul edildi ve ağrıdan sonraki ilk 3 gün interiktal dönem olarak kabul edilmeyerek çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya katılan migren hastalarının, hastalık süresi, göz dominansı, hangi hemisferde ağırlıklı baş ağrısı olduğu ve çalışmaya katıldığı atak döneminde hangi hemisferde baş ağrısı olduğu, ağrı sırasında vizüel analog skala (VAS) skoru, bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi olup olmadığı, fiziksel aktivite ile artış gösterip göstermediği ve allodini varlığı kayıt edildikten sonra GZA değerleri ölçümü yapılmıştır. Göz dominansı belirlemek için Rosenbach yöntemi (131) kullanılmıştır. Gönüllülerden dominant gözü tespit etmek için iki göz açık olarak hedef noktaya bakarken, işaret parmağı veya başparmak ile bu hedefi ortalaması istenir. Bu sırada gönüllünün gözü, parmağı ve hedefin aynı doğrultuda olması istenir ve uzaktaki hedef üst üste geldiğinde baş hiç oynatılmadan sıra ile gözlerden biri kapatılır. Tek gözle bakıldığında hedef ile işaret parmağının görüntüsü yatay düzlemde yer değiştirmiyorsa o göz dominant olarak kabul edilir. Allodini ise yüzde trigeminal sinirin oftalmik dalının dermatomu (V1), maksiller dalının dermatomu (V2),

mandibuler dalının dermatomu (V3), sağ üst ve sol üst ekstremitede yüzeyel dokunma uyararı verilmesi ile değerdendirildi.

GZA eşik değeri ölçümü kör bir nörolog tarafından yapıldı. Gönüllünün migren veya kontrol olup olmadığı uygulayıcı tarafından bilinmez. GZA eşik ölçümü için Arduino İDE yazılım sisteminde C Plus yazılım dili kullanılarak breadboard üzerine yerleştirilen birbirine 5 (beş) santimetre uzaklıkta 5 milimetre çaplı 90 cd/m² iki LED ışığının asendan veya desendan olarak artan 5 milisaniyelik intervallerde her 1 saniyede bir yanıp sönmesi sağlanmıştır. GZA eşik ölçümü için gönüllü karanlık ve sessiz bir ortamda masadan 45 cm uzaklıkta bir mesafede oturarak masanın orta noktasında işaretlenmiş bir noktaya bakar, gözün santral olarak odaklandığı noktadan 7 derece uzaklıkta (masada işaretli nokta göz ve breadboardun yerleştirildiği mesafe yaklaşık 10 cm) mesafeye dikey olarak breadboard yerleştirilir (132). Gönüllülere işlem anlatıldıktan sonra işlemin anlaşılması için bir kez işlem denemesi yapılır. Daha sonra kendisini hazır hissettiğinde program başlatılarak LED ışıklarının yanıp sönmesi ve gönüllünün artan yanıp sönme aralıkları ile yanan bu ışıkların ne zaman farklı zamanlarda yandığını farketdiği zamanı sözel olarak belirtmesi istenir. Kişiy e bu işlem üç (3) kez uygulanarak yanlış pozitiflik önlenmeye çalışılır. Daha sonra alınan üç değerin ortalaması asendan görsel zamansal ayırım eşiğı olarak belirlenir. Ayrıca işlem desendan olarak da hastanın asedandan GZA eşiğinin 1,5-2 katı süresi baz alınarak 5 milisaniye aralıkla azalacak şekilde de 3 (üç) kez tekrarlanır. Burada bulunan üç değerin ortalaması desendan GZA eşiğı (dGZAE) olarak belirlenir. Bu işlem her göz için sağ ve sol görme alanı için tekrarlanır. İşlemin hangi taraftan başlayacağı rastgele belirlenir. Gönüllülere ayrıca daha sonra ek olarak 5 milisaniye zaman aralıklı ve asendan eşik değ erinde tespit edilen değ erin 2 katı kadar aralıklı

yanan LED ışıkları gösterilir eğer gönüllü bu uyarıların tek veya çift olduğunu tespit edebilirse çalışmaya dahil edilir. Eğer tespit edemezse çalışmadan çıkarılır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Independent T” testi ile, bağımsız ikiden fazla grubun arasındaki ortalama farkı ise “One-Way Anova” testi ile incelenmiştir. Normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile, bağımsız ikiden fazla grubun arasındaki medyan farkı ise “Kruskal-Wallis H” testi ile incelenmiş ve akabinde “Bonferroni” düzeltmesi kullanılarak farkın anlamlı olduğu gruplar belirlenmiştir. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” testi ile gerçekleştirilmiştir. İki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi uygunluga göre “Pearson” veya “Spearman” testi ile incelenmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya ICHD-3 tanı kriterlerine göre 15 aurasız migren hastası ve 15 sağlıklı gönüllü katıldı. Migren hastalarının ortalama yaşı, $26,47 \pm 3,796$ kontrol grubunun ortalama yaşı ise $26,47 \pm 3,044$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.967$).

15 migren hastasından 9'u (%60) kadındı, 15 kontrol grubundaki gönüllülerden 7'si (%46,6) kadındı. 15 migren hastasından 10'unda (%66,6) sağ göz, 5'inde ise (%33,3) sol göz dominant bulundu. Kontrol grubundaki gönüllülerde de aynı şekilde 10'unda (%66,6) sağ göz dominant 5'inde (%33,3) sol göz dominant bulundu.

Migren grubundaki hastaların hastalık süresi ortalama $5,6 \pm 3,34$ yıldı. Migren grubunda atak sırasında, 15 hastadan 8'inde (%53,3) sağ hemisferde, 7'sinde (%46,6) sol hemisferde baş ağrısı mevcuttu. 10 sağ göz dominant migren hastasının atağı 6'sında (%60) sağ hemisferdeydi, 4'sinde (%40) ise sol hemisferdeydi. 5 sol göz dominant migren hastasının atağı 2'sinde (%40) sağ hemisferde, 3'ünde (%60) sol hemisferdeydi. Hastaların atak sırasında, VAS skorları $6,13 \pm 1,187$ puandı. Atak sırasında allodini 15 hastadan 10'unda (%66,6), fotofobi 14 hastada (%93,3), fonofobi 10 hastada (%66,6), osmofobi 7 hastada (%46,6), fiziksel aktiviteden rahatsızlık 14 hastada (%93,3), bulantı 14 hastada (%93,3), kusma 3 hastada (%20) mevcuttu ([Tablo1](#)).

	Kontrol Grubu(n= 15)	Migren Grubu(n=15)	P
Yaş	26.47 ± 3.044	26,47 ± 3,796	p=0.967
Cinsiyet	7 kadın(%46,6)	9 kadın(%60)	p=0.464
Göz dominansi	10 sağ (%66,6)	10 sağ (%66,6)	p=1.000
Hastalık Süresi		5,6±3.34	
En sık atak tarafı;			
Sağ hemisfer		8 (%53,3)	
Sol hemisfer		7 (%46,7)	
Atak döneminde;			
Sağ hemisfer		8 (%53,3)	
Sol Hemisfer		7 (%46,7)	
VAS Skoru		6,13 ± 1,187	
Fotofobi		14 (%93,3)	
Fonofobi		10 (%66,6)	
Osmofobi		7 (%46,6)	
Allodini		10 (%66,6)	
Fiziksel aktivite ile şiddetlenme		14 (%93,3)	
Bulantı		14 (%93,3)	
Kusma		3 (%20)	

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve tetkik sırasında ağrı özellikleri VAS: Vizuel analog skala

Cinsiyetin migren grubunda hastalık süresi, VAS skoru, aylık atak sıklığı, en sık atak sıklığı, atak sırasındaki baş ağrısı tarafına etkisi yoktu ([Tablo2](#)).

Tablo 2. Cinsiyetin hastalık süre, atak sıklık, en sık atak tarafı, VAS skoru, atak tarafına etkisi. VAS: Vizuel analog skala

	Cinsiyet		p
	Erkek (6)	Kadın (9)	
Hastalık süresi yıl	6,5±4,135	5±2,784	0,413
Atak sıklığı	4,17±1,169	4,11±0,928	0,920
En sık atak tarafı			
Sağ(8)	2(%33,3)	6(%66,6)	0,315
Sol(7)	4(%66,6)	3(%33,3)	
Atak tarafı/Atak			
Sağ(8)	3(%50)	5(%55,5)	1,000
Sol(7)	3(%50)	4(%44,4)	
VAS skoru	6±1,095	6,22±1,302	0,737

Göz dominansı ile atak tarafı (p= 1.000), atak sıklığı (p= 0.797) ve cinsiyet (p=1.000) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, bulantı, kusma görülme oranlarının atak sıklık, hastalık süresi, atak tarafı, en sık atak tarafı ve VAS skorlarına etkisi araştırıldı. Kusma görülen migren atak hastalarında VAS skoru (**p=0,013**) artışı ve aylık atak sıklığı (**p=0,006**) artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ([Tablo3](#)).

	En Sık Atak Tarafı				Atak Tarafı				Aylık Atak Sıklığı				Hastalık Süresi				VAS Skoru			
	Sag (8)	Sol (7)	p		Sag (8)	Sol (7)	p		Ortalama±Standart Sapma	p		Ortalama±Standart Sapma	p		Ortalama±Standart Sapma	p				
Fotofobi																				
Var (14)	8 (100)	6 (85.7)	0,467		8 (100)	6 (85.7)	0,467		4.21±0.98	0,225		5.57±3.46	0,557		6.21±1.19	0,284				
Yok (1)	0 (0)	1 (14.3)			0 (0)	1 (14.3)			3.00±-			6.00±-			5.00±					
Fonofobi																				
Var (10)	4 (50)	6 (85.7)	0,282		6 (75)	4 (57.1)	0,608		4.10±1.10	0,797		6.20±3.82	0,534		6.50±1.08	0,101				
Yok (5)	4 (50)	1 (14.3)			2 (25)	3 (42.9)			4.20±0.84			4.40±1.82			5.40±1.14					
Osmofobi																				
Var (7)	3 (37.5)	4 (57.1)	0,619		3 (37.5)	4 (57.1)	0,619		4.14±1.07	0,952		4.86±3.58	0,411		6.00±1.15	0,592				
Yok (8)	5 (62.5)	3 (42.9)			5 (62.5)	3 (42.9)			4.13±0.99			6.25±3.20			6.25±1.28					
Fiziksel aktivite ile şiddetlenme																				
Var (14)	8 (100)	6 (85.7)	0,467		8 (100)	6 (85.7)	0,467		4.21±0.98	0,225		5.57±3.46	0,557		6.21±1.19	0,284				
Yok (1)	0 (0)	1 (14.3)			0 (0)	1 (14.3)			3.00±-			6.00±-			5.00±-					
Allodini																				
Var (10)	4 (50)	6 (85.7)	0,282		5 (62.5)	5 (71.4)	1,000		4.30±1.06	0,369		5.60±3.44	0,901		6.30±1.16	0,529				
Yok (5)	4 (50)	1 (14.3)			3 (37.5)	2 (28.6)			3.80±0.84			5.60±3.51			5.80±1.30					
Bulantı																				
Var (14)	7 (87.5)	7 (100)	1,000		7 (87.5)	7 (100)	1,000		4.07±0.99	0,332		5.86±3.30	0,158		6.07±1.21	0,405				
Yok (1)	1 (12.5)	0 (0)			1 (12.5)	0 (0)			5.00±-			2.00±-			7.00±-					
Kusma																				
Var (3)	1 (12.5)	2 (28.6)	0,569		2 (25)	1 (14.3)	1,000		5.33±0.58	0,006		6.67±5.03	0,608		7.67±0.58	0,013				
Yok (12)	7 (87.5)	5 (71.4)			6 (75)	6 (85.7)			3.83±0.84			5.33±3.03			5.75±0.97					

Tablo3. Tablo fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma, allodini ve fiziksel aktivite baş ağrısının şiddetlenme sıklığı ile en sık atak tarafı, aylık atak sıklığı, hastalık süresi, VAS skorları arasında ilişki araştırılmıştır. Kusma görülen hastalarda aylık atak sıklığı ve VAS skorlarında artış etkilendiği görülmüştür. * Değerler adet (yüzde) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 3. Migren atak özelliklerinin en sık atak tarafı, aylık atak sıklığı, hastalık süresi, VAS skoru, atak tarafına etkisinin karşılaştırılması

Migren hastalarında atak döneminde ağrının fiziksel aktivite ile şiddetlenmesi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma görülme sıklığının cinsiyet ile etkisi araştırıldı. Herhangi bir değişken ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo4).

Tablo 4. Cinsiyetin migren atak özelliklerine etkisi

		Cinsiyet		p
		Erkek (6)	Kadın (9)	
Fotofobi				
Var (14)	5 (%83.3)	9 (%100)	0,400	
Yok (1)	1 (%16.7)	0 (0)		
Fonofobi				
Var (10)	5 (%83.3)	5 (%55.6)	0,580	
Yok (5)	1 (%16.7)	4 (%44.4)		
Osmofobi				
Var (7)	4 (%66.7)	3 (%33.3)	0,315	
Yok (8)	2 (%33.3)	6 (%66.7)		
Fiziksel aktivite ile şiddetlenme				
Var (14)	5 (%83.3)	9 (%100)	0,400	
Yok (1)	1 (16.7)	0 (0)		
Allodini				
Var (10)	4 (%66.7)	6 (%66.7)	1,000	
Yok (5)	2 (%33.3)	3 (%33.3)		
Bulantı				
Var (14)	6 (%100)	8 (%88.9)	1,000	
Yok (1)	0 (0)	1 (%11.1)		
Kusma				
Var (3)	1 (%16.7)	2 (%22.2)	1,000	
Yok (12)	5 (%83.3)	7 (%77.8)		

Tablo4. Cinsiyet ile fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma, allodini ve fiziksel aktivite baş ağrısının şiddetlenme sıklığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Migren atak döneminde sağ görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $112 \pm 41,222$ milisaniye, sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $92,67 \pm 36.784$ milisaniye idi. Migren atak döneminde sol görme alanı asendan GZA eşik ortalaması $116,67 \pm 52,565$ milisaniye, sol görme alanı için desendan GZA eşik

ortalaması $96 \pm 52,345$ milisaniye idi. Migren atak döneminde sağ görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $102,33 \pm 38,353$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $106,33 \pm 52,1918$ milisaniye idi.

Migren interiktal dönemde sağ görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $85 \pm 26,726$ milisaniye, sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $65,33 \pm 31,479$ milisaniye idi. Migren interiktal dönemde sol görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $86 \pm 32,689$ milisaniye, sol görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $67,67 \pm 26,040$ milisaniye idi. Migren interiktal dönemde sağ görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $75,167 \pm 27,9423$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $77,167 \pm 27,9487$ milisaniye idi.

Kontrol grubu sağ görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $51 \pm 10,212$ milisaniye, sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $39,67 \pm 11,255$ milisaniye idi. Kontrol grubu sol görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $54 \pm 12,277$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $42,33 \pm 12,799$ milisaniye idi. Kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $45,33 \pm 9,994$ milisaniye sol görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $48,167 \pm 11,9697$ milisaniye idi.

Tablo 5. Migren atak, interiktal dönem ve kontrol grubunun sağ ve sol görme alanı görsel zamansal ayırım eşiklerinin karşılaştırılması

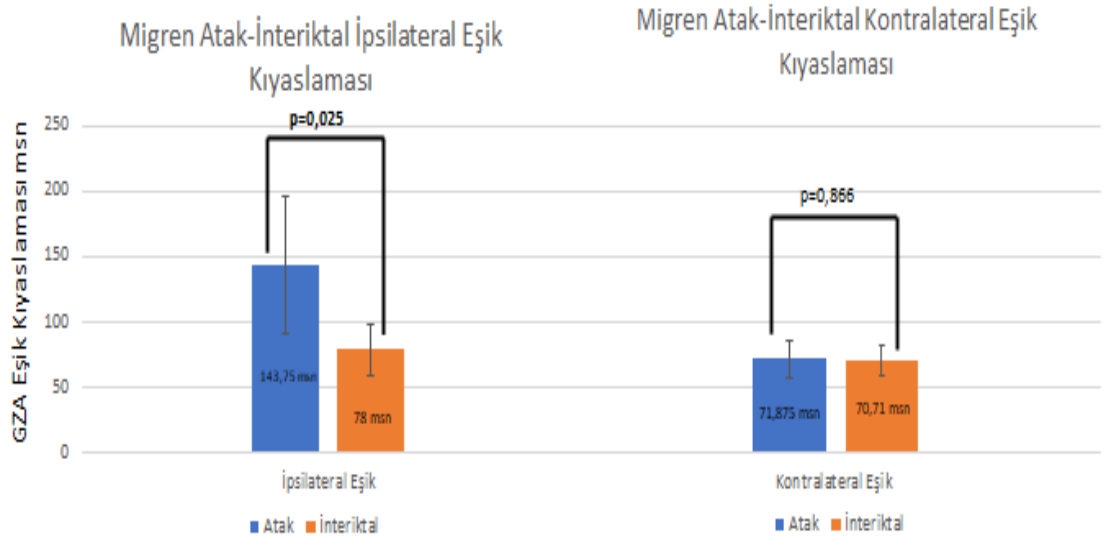
	Sağ görme alanı eşik ortalamaları	Sol görme alanı eşik ortalamaları
Atak dönemi	$102,33 \pm 38,353$ ms	$106,33 \pm 52,1918$ ms
İnteriktal dönem	$75,167 \pm 27,9423$ ms	$77,167 \pm 27,9487$ ms
Kontrol	$45,33 \pm 9,994$ ms	$48,167 \pm 11,9697$ ms

Tablo5.Migren atak dönemi, interiktal dönem ve kontrol grubu sağ ve sol görme alanı görsel zamansal ayırım eşik değeri ortalamaları verilmiştir. Ms(milisaniye)

Migren hastalarında göz dominansına göre sağ ve sol görme alanı GZA eşikleri kıyaslanmıştır. Sağ göz dominant olan migren hastalarında sağ görme alanı GZA eşik ortalaması $97,5 \pm 39,58$ ms, sol görme alanı GZA eşik ortalaması $115,25 \pm 55,56$ ms, sol göz dominant olanlarda sol görme alanı GZA eşik ortalaması $88,5 \pm 44,64$ ms, sağ görme alanı GZA eşik ortalaması $112 \pm 38,05$ milisaniye olduğu bulunmuştur. Sağ ve sol göz dominansına göre sağ veya sol görme alanı GZA eşik değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p değeri sırasıyla $p = 0.510$, $p = 0.425$).

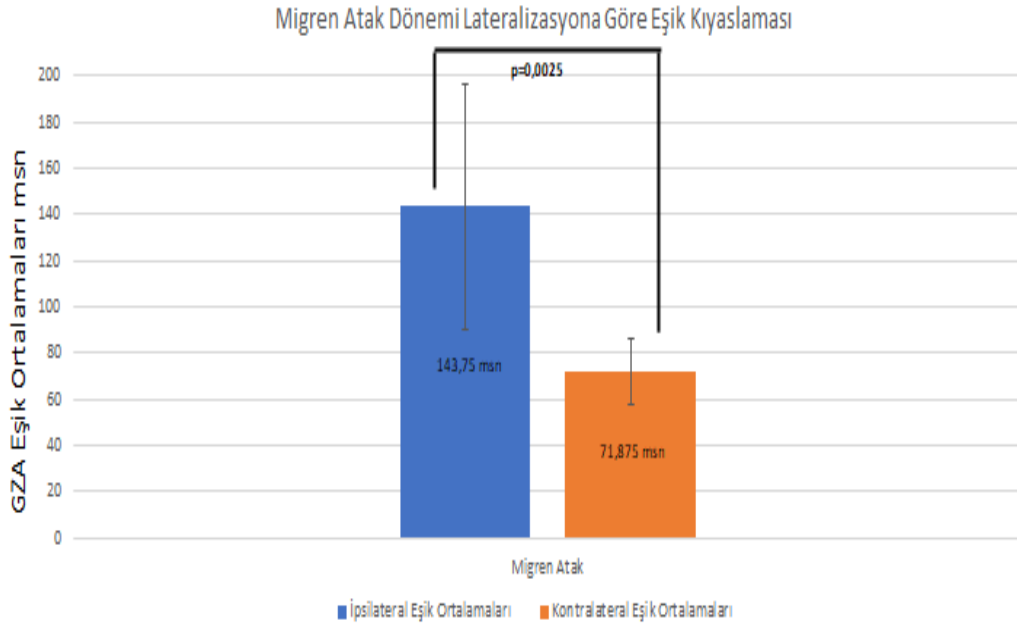
Migren hastalarında atak tarafı dikkate alındığında migren atak dönemi ipsilateral (atak tarafı) görme alanı GZA ortalama eşik değeri $143,75 \pm 53,76$ milisaniye, interiktal dönem ipsilateral ortalama GZA eşik değeri $78 \pm 19,55$ milisaniye idi. Her iki değer arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (**$p = 0,025$**) ([Grafik1](#)).

Migren hastalarında atak tarafı dikkate alındığında migren atak dönemi kontralateral görme alanı ortalama GZA eşik değeri $71,875 \pm 14,1263$ milisaniye, interiktal dönem kontralateral GZA eşik değeri $70,71 \pm 11,70$ milisaniye idi. Her iki değer arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,866$) ([Grafik1](#)).



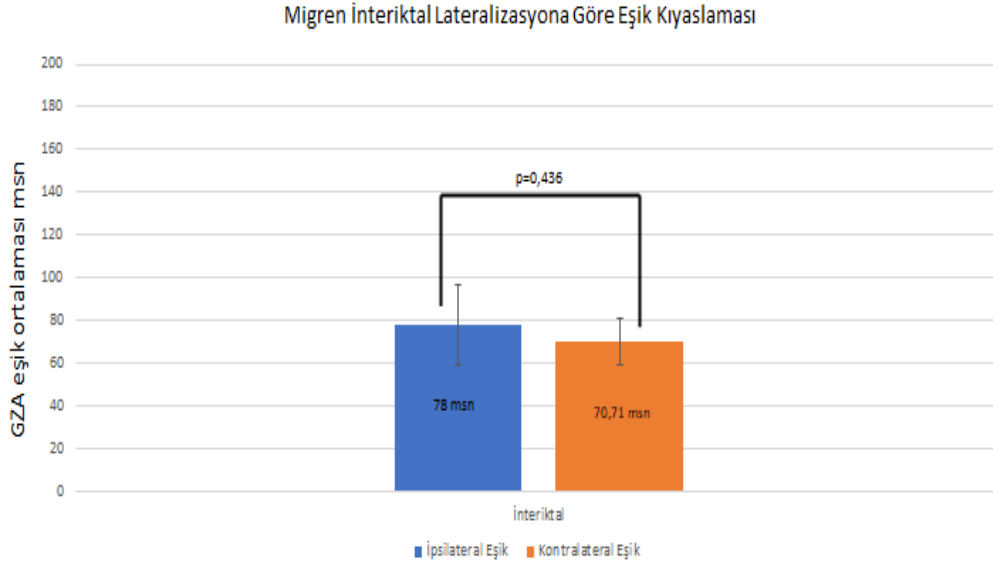
Grafik 1. Migren hastalarında ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerinin atak ve interiktal dönemde karşılaştırılması

Migren atak sırasında ipsilateral(atak tarafı) ve kontralateral görme alanı ortalama GZA eşik değerleri kıyaslandı. Atak tarafında ortalama eşik değeri $143,75 \pm 53,7686$ milisaniye, kontralateral taraf ortalama GZA eşik değeri $71,875 \pm 14,1263$ milisaniye idi. İpsilateral ve kontralateral baş yarımındaki GZA eşik değer farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0025$)(Grafik2).



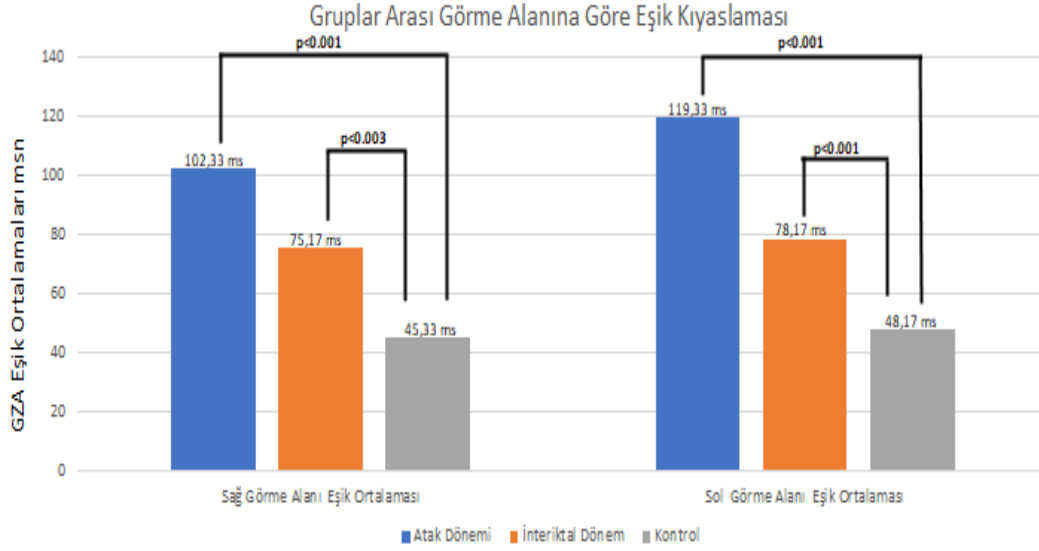
Grafik 2. Migren atak dönemi ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerinin karşılaştırılması

Migren hastalarında interiktal dönem ipsilateral ve kontralateral görme alanı ortalama GZA eşik değerleri kıyaslandı. İpsilateral ortalama GZA eşik değeri $78 \pm 19,55$ milisaniye, kontralateral ortalama GZA eşik değeri $70,71 \pm 11,70$ milisaniye idi. İnteriktal dönem ipsilateral ve kontralateral GZA eşik değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,436$) (Grafik3).



Grafik 3. Migren interiktal dönem ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerinin karşılaştırılması

Migren atak ve interiktal grubu, kontrol grubu sağ ve sol görme alanı GZA eşik ortalamaları birbirleriyle kıyaslandı. Migren atak ve kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Grafik4). Migren atak ve kontrol grubu sol görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Grafik4). Migren interiktal ve kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$) (Grafik4). Migren interiktal ve kontrol grubu sol görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Grafik4).



Grafik 4. Migren atak dönemi, interiktal dönem, kontrol grubu sağ ve sol görme alanı görsel zamansal ayırım eşiklerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu sağ ve sol görme alanı eşik değerleri kıyaslandı. Kontrol sağ görme alanı GZA eşik değeri $45,45 \pm 10,59$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşik değeri $48,33 \pm 9,83$ milisaniye idi. Her iki eşik değeri arasında fark anlamlı değildi ($p=0.59$).

Migren atak grubu hastalarında fotofobi, fonofobi, osmofobi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında şiddetlenme, bulantı, kusma görülme oranlarının ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral GZA ortalama eşik değerlerine etkisi araştırıldı. Migren atak sırasında osmofobi görülmesi ile kontralateral görsel zamansal ayırım eşiği artışı arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur ($p=0.015$) (Tablo6). Migren atak sırasında kusma yaşayanlarda hem ipsilateral (atak tarafı) hem de kontralateral GZA ortalama eşik değerlerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kusma yaşayanlarda hem ipsilateral ($p=0.001$) hem de kontralateral ($p=0.048$) GZA eşikleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo6).

Tablo 6. Migren atak özelliklerinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması

	İpsilateral(atak tarafı) ms		Kontralateral ms	
	Ortalama±Standart Sapma	p	Ortalama±Standart Sapma	p
Fotofobi				
Var (14)	136,464±42,3518	0,486	73,750±24,0942	0,659
Yok (1)	105±-		85±-	
Fonofobi				
Var (10)	141,3±37,7780	0,381	76,5±159948	0,657
Yok (5)	120,5±49,8874		70,5±36,2026	
Osmofobi				
Var (7)	142,5±44,2531	0,499	89,286±24,4827	0,015
Yok (8)	127,25±40,7492		61,563±13,0888	
Kinezyofobi				
Var (14)	136,464±42,3518	0,486	73,75±24,0942	0,659
Yok (1)	108±-		85±-	
Allodini				
Var (10)	145,3±39,3603	0,157	78,25±23,8643	0,400
Yok (5)	112,5±40,9649		67±23,0082	
Bulantı				
Var (14)	132,357±42,4267	0,504	75,714±23,7865	0,473
Yok (1)	162,5±-		57,5±-	
Kusma				
Var (3)	195±22,9129	0,001	97,5±32,7872	0,048
Yok (12)	119,208±29,2407		68,75±17,9171	

Tablo6. Migren atak sırasında fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma, allodini ve fiziksel aktivite ile baş ağrısının şiddetlenme (kinezyofobi) sıklığının ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşik değerlerine etkisi kıyaslanmıştır. Tabloda kusma görülmesi hem ipsilateral (atak tarafı) hem de kontralateral görsel zamansal ayırım eşik değerlerini etkilediği görülmüyor. Ayrıca osmofobi görülmesi kontralateral görsel zamansal ayırım eşik değerlerini etkilediği görülmüyor (ms: milisaniye)

Migren atak hastalarında VAS skorları, göz dominansisi, en sık atak tarafı, hastalık süresi, aylık atak sıklığı, hasta yaşı, cinsiyetin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral görme alanı ortalama eşik değerlerine etkisi araştırıldı. Burada atak sırasında en sık atak tarafı, göz dominansisi, cinsiyetin ipsilateral(atak tarafı) ve kontralateral baş yarımı görme alanı GZA ortalama eşik değerlerine etkisi olmamıştır (Tablo7).

Tablo 7. En sık atak tarafı, göz dominansı, cinsiyetin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması

	İpsilateral(Atak tarafı)ms		Kontralateral ms	
	Ortalama±Standart Sapma	p	Ortalama±Standart Sapma	p
En Sık Atak Tarafı				
Sağ (8)	124,375±37,4106	0,338	71,88±15,9239	0,308
Sol (7)	145,786±46,0678		76,217±23,8797	
Göz Dominansı				
Sağ (10)	134,05±49,0762	0,969	79±26,9825	0,309
Sol (5)	135±25,3106		65,5±11,2361	
Cinsiyet				
Erkek (6)	130,083±45,227	0,758	81,667±17,2964	0,352
Kadın (9)	137,222±41,5791		69,722±26,5884	

Tablo7. Migren atak grubunun atak sırasında en sık atak tarafı, göz dominansı, cinsiyet değerlerinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşik değerlerine etkisi kıyaslanmıştır.(ms:milisaneye)

Migren atak sırasında VAS skorları, hasta yaşı, aylık atak sıklığı, hastalık süresinin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral baş yarımı ortalama eşik değerlerine etkisi kıyaslandığında atak sıklığı ($p<0.001$) ve VAS skorları ($p=0.004$) arttıkça ipsilateral baş yarımı eşik değerleri arttığı bulunmuştur (Tablo8).

Tablo 8. Hasta yaşı, VAS skoru, aylık atak sıklığı ve hastalık süresinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşiklerine etkisinin karşılaştırılması

Korelasyon Analizi		İpsilateral(Atak tarafı)	Kontralateral
Hasta	r	.280	-.100
Yaşı	p	.312	.724
VAS Skoru	r	.894	.369
	p	.000	.176
Aylık Atak	r	.696	.264
Sıklığı	p	.004	.341
Hastalık	r	.033	-.296
Suresi yıl	p	.908	.284

Tablo8. Migren atak grubunda hasta yaşı, VAS skoru, aylık atak sıklığı, hastalık süresinin ipsilateral ve kontralateral görsel zamansal ayırım eşik değerleri arasındaki korelasyona bakılmıştır.Burada r; korelasyon katsayısı, p ise katsayının anlamlılığını göstermektedir. $p<0,05$ anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız migrende görsel zamansal ayırım eşiklerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmada 15 migren hastasının interiktal ve iktal dönemdeki GZA eşik değerleri hem migren fazları içinde hem de kontroller ile kıyaslandığında, migren hastalarında her fazda kontrollere kıyasla GZA eşik değerlerinde belirgin artış gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bu GZA eşik farkı iktal fazdaki migren hastalarında interiktal döneme göre belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca VAS skorlarında artış, aylık atak sıklığında artış ve hastalarda iktal dönemde kusma görülmesinin GZA eşik değerlerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma GZA için nöroanatomik lokalizasyonlar dikkate alındığında migren hastalarında her dönem için beyin sapı, bazal ganglionlar, talamik döngüler içinde duyuşal modülasyonla ilgili defektif bir sürecin olduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Görsel zamansal ayırım işlemi santral bir hedef noktası varlığında, sunulan periferik bir uyarının hareket, kontrast, konum, kontur gibi dikkat çeken özelliklerinin hızla tanımlanarak uyarana tepki verebilme yeteneğidir. Görsel zamansal ayırım retino-tektal yolağın bütünlüğü ile ilişkilidir. Bu yolak içinde yer alan en önemli yapı olarak süperior kollikulus gizli dikkatin yönlendirilmesi, hedef seçimi, dikkat ve karar verme, göz sakkadlarının ayarlanması gibi görevleri vardır (2,3). Zenon ve arkadaşlarının çalışmasında maymuna gözlerini odaklayacağı santral bir hedef verildiğinde maymunun çevrede hareket eden bir stimulusa yanıt verdiği gözlenmiştir. Bu deney sırasında aktive olan medial temporal, medial süperior kortikal alanları ve süperior kollikul yapılarından süperior kollikule hasar verildiğinde maymunun çevresel uyarana tepki vermediği gösterilmiştir. Bu görev

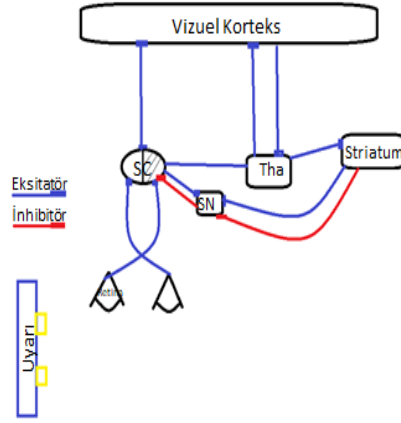
sırasında kortikal alanlarda aktivite devam ederken maymunun çevresel uyarana cevap vermediği ortaya konmuştur. Bu da superior kollikulun gizli dikkatte kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (118). Normalde periferik görme, foveal görmeden daha kötüdür. Beynimiz ve gözümüz foveal görüş için periferdeki seyrek görüntüden vazgeçer. Bu durumda kortikal büyütme faktörü, kaynakların çevre pahasına merkezi görüşte nasıl yoğunlaştığını açıklar. Çevresel görüş temsil yerel havuzlama bölgeleri üzerinden hesaplanan özet istatistiklerden oluşur (133,134). Görsel algıyla ilgili yaygın görüşe göre (135), özellikleri nesnelerle ilişkilendirmek için yukarıdan aşağıya seçici bir dikkat gereklidir. Seçici dikkat irade, niyet ve en azından örtük farkındalığı da içerdiği düşünülmektedir. Aslında hepimiz, farkındalık veya dikkatin neredeyse yokluğunda karmaşık duyuşal görevleri gerçekleştirebiliriz (136). Normal görsel izleme koşulları altında, bazı özellikleri nesnelerle ilişkilendirme ve algılama süreçleri, büyük ölçüde yukarıdan aşağıya seçimlerden bağımsız olarak ilerleyebilir; bu, hızlı tanıma, hedef taraması ve navigasyon için yeterlidir (137). Bu konuda yapılan çalışmalar, özellikleri nesnelerle ilişkilendirme gibi bazı temel algısal işlemler arasında hem yukarıdan aşağıya dikkat hem de bilinçli farkındalık arasında önemli bir ayrışma olduğunu göstermektedir(138). Bazı süreçler, genel hat algısı gibi foveal görme işlemine göre, periferik olarak daha hızlı olarak gerçekleştirilir. Genel hat, bir sahnenin iki veya üç boyutlu olup olmadığı, yapay veya doğal bir ortam olup olmadığı ve güvenli veya tehdit edici olup olmadığı gibi genel anlamı olarak tanımlanır (139). Yani aslında gizli dikkat ve periferik farkındalık işlemi kortikal olarak işlemlemeyi atlayarak subkortikal (bazal gangliyonlar, talamus) ve beyin sapı (süperior kollikulus) yapılarının dikkat çekici uyarınları algıladığı bir işlem sürecidir (3). Larson ve Loschky (138), bir sahnenin sadece merkezi bir penceresinin veya çevresel bir görüntüsünün değerlendirildiği bir

deneyde ana hat belirlemenin doğruluğunu karşılaştırmıştır. Merkezi ve çevresel bölümlerin boyutları, yaklaşık 7.4° çapında bir pencere için eşit derecede ayarlandığında, çevresel görüşün daha doğru ana hat algısına neden olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda uyguladığımız metotta daha önceki çalışmalarda (132,140,141) olduğu gibi çevresel görüşün doğruluğundan emin olabilmek için santral bir hedef ve 7 derecelik bir periferik stimulus uyararı uygulandı. Bu uygulama sırasında santral hedef noktasının dikkatin tamamen santral noktada toplanmaması için sabit olması gerekmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda eğer iki uyaran santral ve periferik olarak sunulursa dikkatin, daha ilgi çekici uyarana yönelme eğilimi gösterdiği gösterilmiştir (142,143).

Zamansal ayırım eşikleri, servikal distoni, parkinson, MSA gibi birçok hareket bozukluğu hastalığında uzamıştır (10,11,101–104). Özellikle distoni hastalarında yapılan gözlemler zamansal ayırım eşiklerinin distonili hastaların distonisi olmayan akrabalarında dahi uzadığını göstermektedir. Bu durumunun distoni gibi multigenik kalıtılan hastalarda endofenotipik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (144,145). GZA için görsel uyarılar retinanın magnoselüler gangliyonları aracılığıyla optik trakt üzerinden direkt olarak süperior kollikule ulaşır. Süperior kollikulus, doğrudan retinadan gelen görsel girdilere cevap veren yüzeysel, tamamen duyuşal bir katmana sahip laminer bir yapıdır. Daha derin katmanlardaki nöronlar çok boyutlu, görsel, işitsel ve dokunsal girdilere yanıt verir (128,146). Süperior kollikulus aktivitesinin, devam eden davranışların kesintiye uğramasını tetikleyebilecek daha üst düzey karar vermeye katkıda bulunabilecek; baş ve gözlerin yönlendirmesini başlatabilecek öngörülemeyen, biyolojik olarak göze çarpan olayların saptanmasında merkezi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (147). Anatomik yollar göze çarpan çevresel değişiklikler aracılığı ile motor cevapları etkileyen subkortikal bazal

gangliyon döngüsünü içerir (148,149). Süperior kollikulus, substantia nigra pars kompaktanın (SNpc) dopaminerjik hücrelerine ve kolinerjik striatal interneuronları inerve eden intralaminar talamik nöronlara görsel girdilerin birincil kaynağıdır; bu yol sıçanlarda ve primatlarda gösterilmiştir (150–154). Bir süredir intralaminar talamik çekirdekten ana çıktının striatumun kolinerjik internöronlarına olduğu bilinmektedir (155). Bu nöronlar primat davranışlarında beklenmedik görsel, işitsel veya somatosensoriyel uyarılara kısa latanslı ateşleme ile ödül ile ilgisi olmayan biyolojik olarak dikkat çekici olaylara cevap verir. Öncesinde striatumdaki dopamin ve asetilkolinin etkileşimi görünüşte antagonistik olarak kabul edilse de daha yeni yapılan in vitro çalışmalar, kolinerjik internöronların senkron uyarılmasının striatal dopamin salınımını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (156,157). Ayrıca, striatuma glutaminerjik talamik girdiler dopamin salımını artırır (157). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda talamik stimülasyonun striatumun kolinerjik internöronlarında patlama ve duraklama tepkisini uyardığını gösterilmiştir. Ortaya çıkan asetilkolin salınımı patlaması, presinaptik M2 / M4 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla hem direkt hem de indirekt yollarda orta dikenli nöronlara kortikostriyatal geçişte kısa bir azalmaya neden olur (40). Bunu indirekt yoldaki orta dikenli nöronlar üzerindeki postsinaptik M1 reseptörlerinin aktivasyonunun neden olduğu indirekt yolun kolaylaştırılması izler (41). Bu, biyolojik olarak dikkat çekici bir olaya yanıt olarak devam eden aktivitenin durdurulması için bir mekanizma ve gerekirse saptanan çevresel değişime uygun davranışın yeniden yönlendirilmesini sağlar. ZAE sırasında süperior kollikulus içinde ve substantia nigranın pars kompaktasından GABAerjik uyarılar kollikulusun vereceği cevabı düzenler ([Şekil1](#)). Farelerde yapılan çalışmalarda süperior koliküle bir GABA antagonisti verildiğinde burada bulunan nöronların duraksama fazında kaldığı izlenmiştir (130). Yani superior

kollikulus, talamus, striatum, substantia nigra devreleri içindeki ve süperior kollikulus üzerindeki defektif inhibisyon anormal olarak uzamış zamansal ayırım eşiklerine neden olmaktadır (3).



Şekil 1. Görsel zamansal ayırım için yollar şematize edilmiş olup, uyarı verildiğinde uyarının retinal ganglion hücrelerinden magnoselüler yolak ile kontralateral superior kollikule (SC) ulaşması, SC'den kalkan uyarıların talamusun intralaminer çekirdeği, substantia nigra pars kompaktayı (SNpc) inerve etmesi, talamus (Tha) ve SNpc'den kalkan uyarıların striatuma ulaşması burada direk veya indirekt dopaminerjik yolların aktiflemesi, striatumdan SNpc üzerine gelen uyarıların, SNpc üzerinden SC üzerine GABAerjik inhibitör etkisi etkisi gösterilmiştir.

Şekil 1. Görsel zamansal ayırımın kısa anatomik şematizasyonu

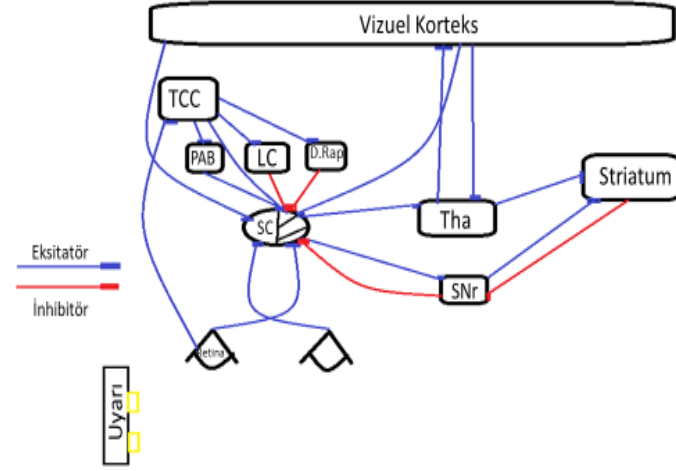
Kontrol gönüllülerinde yapılan çalışmalar 30-50 milisaniye arasında kişilerin zamansal olarak iki nokta ayırımını yapabildiğini göstermektedir (122). Çalışmamızda kontrol grubu sağ ve sol görme alanı GZA eşik değerleri (Tablo5), 20-30 yaş grubu için beklenenden daha yüksek zamansal ayırım eşik değerlerine sahip olduğunu göstermektedir (8,9,132). Değerlerdeki bu farklılık ZAE hesaplamak için kullandığımız yöntem ile ilgili olabilir. Çalışmamızda önceki çalışmalarda kullanılmayan asendan ve desendan olarak 3 kez elde ettiğimiz değerlerin birbiri içinde ortalamalarının kullanılması eşik değerlerimizi yükseltmiş olabilir.

Migren interiktal, iktal dönem ve kontrol grubunun sağ/sol görme alanı GZA eşik değerleri birbirleriyle kıyaslanmıştır (Grafik4). Migren grubunda hem interiktal

dönemde hem de iktal dönemde kontrol GZA eşiklerine göre belirgin anlamlı fark izlenmiştir. Bu anlamlı fark çalışmamızda daha önce STD eşik değeri olarak kontrol ile interiktal migren grubu arasında farkın tespit edilmediği çalışmalardan (17) farklı olarak interiktal dönemde dahi migren hastalarında dikkat ağının etkilendiğini ve ZAE için gerekli olan süperior kollikulus üzerindeki inhibisyon sürecinin anormal işlediği konusunda bize fikir vermektedir. Zaten migrenin interiktal ve iktal döneminde yapılan kognitif değerlendirmeler, elektrofizyolojik değerlendirmeler, görüntüleme yöntemleri gerek dikkat devrelerinde gerekse beyin sapı, korteks ağrı modülatuar devrelerinde anormallik olduğunu desteklemektedir (33,39,42–45,67,74,158–161). Bizim çalışmamız bu yönü ile önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda migren hastalarında atak tarafı dikkate alındığında iktal dönem ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral görme alanı GZA ortalama eşik değerleri, interiktal dönem ipsilateral ve kontralateral ortalama GZA eşik değerleri ile kıyaslandı. İlginç olarak ipsilateral görme alanı eşik değerleri için istatistiksel anlamlı fark izlenirken, kontralateral eşik değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ([Grafik1](#)). Ayrıca çalışmamızda migren atak sırasında ipsilateral (baş ağrısının olduğu taraf) görme alanı GZA eşik değerleri ile kontralateral görme alanı GZA eşik değerleri kıyaslandığında ipsilateral taraf GZA eşik değerleri istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermiştir ([Grafik2](#)). Apter'in yaptığı çalışmada sağ görme alanındaki bilginin sol superior kollikulusa, sol görme alanındaki bilginin sağ superior kollikulusa ulaştığı öne sürülmüş olsa da (162), daha sonraki çalışmalar superior kollikulusdaki bu düzenlemenin hedefin ilgi çekici özellikleri dikkate alındığında zıt tarafta bile olsa kollikulusda aynı taraflı aktivasyon gösterebileceğini göstermiştir (163–166). Afridi ve arkadaşları 24 migren hastasını PET ile değerlendirdikleri

çalışmada sağ tarafta atak yaşayanlarda sağ dorsal pons, sol taraf ve bilateral baş yarımından atak yaşayanlarda sol veya bilateral dorsal pons aktivasyonu gözlemlenmiştir (167). Migren atak döneminde ipsilateral trigeminoservikal kompleksin aktivasyonu parabrakial, dorsal raphe, lokus seroleus çekirdeklerinin aktivasyonuna neden olur (28,168,169). Trigeminal nükleus kaudalisten (170–172), parabrakial çekirdeklerden (116,173–175) kolinerjik uyarılar çoğunlukla kontralateral superior kollikulusa gider. Ayrıca dorsal raphe nükleustan serotonerjik uyarılar ve lokus serelous nükleusundan noradrenerjik uyarılar kontralateral superior kollikulus(176–181) üzerindeki GABAerjik uyarıyı potansiyelize eder(182–184). Ancak migrende serotonerjik ve noradrenerjik yetersizlik olduğu bilinmektedir(185–188). Görsel zamansal ayırım sırasında uyarı ipsilateral (atak tarafı) taraftan verildiğinde kontralateral superior kollikulus aktive olur (162). Trigeminal çekirdek, parabrakial çekirdeklerden gelen kolinerjik uyarılardaki artış, serotonerjik ve noradrerjik uyarılardaki yetersizlik GZA sırasında aktiflenen superior kollikulus tarafında GABAerjik inhibisyonu daha belirgin bozması (174,178–181,189–193), ipsilateral (atak tarafı) GZA eşiklerinin kontralateral baş yarımına göre daha da uzamasına yol açmış olabilir ([Şekil2](#)).



Şekil2. Migren atak sırasında atak tarafında uyarı verildiğinde uyarının retinal ganglion hücrelerinden magnoselüler yolak ile kontralateral superior kolliküle (SC) ulaşması, SC'den kalkan uyarıların talamusun intralaminer çekirdeği, substantia nigra pars kompaktayı (SNpc) inerve etmesi, talamus (Tha) ve SNpc'den kalkan uyarıların striatuma ulaşması burada uyarıya göre direkt veya indirekt dopaminerjik yolları aktive etmesi, striatumdan SNpc üzerine gelen uyarıların, SNpc üzerinden SC üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir (Muhtemel defektif inhibisyon). Eş zamanlı trigeminovasküler sistemin dayarılılaşması sonucu uyarıların ipsilateral servikal trigeminoservikal kompleks (TCC) çekirdeklerine ulaşması, buradan kalkan uyarının parabrakial çekirdeği (PAB), dorsal raphe çekirdeği (D.Rap), lokus seroleus(LC) uyarması gösterilmiştir. Trigeminal nükleus, PAB'tan kalkan kolimejik uyarılar, LC ve dorsal raphe çekirdeklerinden gelen defektif inhibitör etki ile kontralateral SC üzerindeki GABAerjik inhibitör etkinin daha belirgin azalması sonucu ipsilateral (atak tarafı) görme alanında görsel zamansal eşiklerin (GZA) uzaması şematize edilmiştir.

Şekil 2. Migren atak dönemi görsel zamansal ayrımın anatomik şematizasyonu

Ayrıca migren atak ve interiktal grubu GZA eşik değerleri kontrol ile kıyaslandığında hem interiktal dönem için hem de iktal dönem için kontrole göre belirgin GZA eşik uzaması izlendi ([Grafik4](#)). Yani migren hastalarının hem kontrol grubu hem de kendi fazları arasında GZA eşikleri farklılık göstermektedir. Bu bize migren hastalarında gerçekten de her dönemde kontrol hastalarına göre ZAE eşiklerini etkileyen beyin sapı ve subkortikal döngüler arasında meydana gelen anormal işlem süreci olduğunu düşündürmektedir. Distoni hastalarının ve distoni olmayan akrabalarının incelendiği çalışmalarda (144,145) GZA eşiklerinin bozuk olduğu gösterilmiştir. Yine migren hastalığının genetik yatkınlığa bağlı olarak geçiş gösterdiğini düşündüren çalışmalar (194–197) göz önüne alındığında ZAE değerlerinin kontrol ve migren hastalarında farklı oluşu; distoni hastalarında genetik

yatkınlık için ZAE değerleri nasıl ki endofenotipik belirteç olarak kullanılabilir ise, migren hastalarında da bu yöntemin endofenotip olarak kullanılabileceği konusunda bize umut vermektedir. Çalışma sırasında ayrıca interiktal ve iktal dönem farklarının oluşması önceki nörogörüntüleme çalışmalarında migren atağı sırasında meydana gelen beyin sapı ve bazal ganglion fonksiyonel değişiklikleri (91,198–202) interiktal dönemde meydana gelen yapısal değişimler (159,200) nedeniyle oluşmuş olabilecek beyin sapı, subkortikal devreler arasında interiktal dönemde bir noktaya kadar kompanze edilebilen inhibitör mekanizmaların iktal dönemde kompanzasyon eşiklerini aşması sonucu olduğu düşünülebilir. Bugüne kadar yapılmış elektrofizyolojik çalışmalarda hem kortikal duysal işleme hem de beyin sapı ve subkortikal yapıları içerek şekilde duysal modülasyonda migren hastalarında defektif bir sürecin mevcut olduğu yönündedir (15,17,34,38,44,47–49,55,203,204).

Yaptığımız çalışmada fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, bulantı, kusma görölme oranlarının; atak sıklık, hastalık süresi, atak tarafı, en sık atak tarafı ve VAS skorlarına etkisi araştırıldı. Kusma görölün migren atak hastalarında VAS skoru ($p=0,013$) artışı ve aylık atak sıklığı($p=0,006$) artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo3.). El Hasnaoui ve arkadaşlarının migrenin ciddiyeti üzerine yaptıkları 287 migren hastalık çalışmada migrenin ciddiyeti ile ağrı yoğunluğu, atak süresi, bulantı-kusma görölmesi, günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki engellilik, tolerabilite, tedaviye direnç, atak sıklığı arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (205). Çalışma sonuçlarımız bu verileri destekler niteliktedir. Yani kusma görölmesi atak sıklık artışı ve VAS skorlarındaki artış migren atak ciddiyeti ile pozitif kolerasyon göstermektedir.

Migren atak grubunda hastalarında fotofobi, fonofobi, osmofobi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında şiddetlenme, bulantı, kusma görölme oranlarının ipsilateral

(atak tarafı) ve kontralateral GZA ortalama eşik değerlerine etkisi araştırıldı. Burada fotofobi, fonofobi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında şiddetlenme, bulantı ile ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral görme alanı GZA ortalama eşik değerleri üzerinde istatistiksel anlamlı etki bulunmadı. Ancak migren atak sırasında osmofobi görülmesi ile kontralateral GZA eşik değeri artışı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0.015$) (Tablo6.). Stankewitz ve arkadaşlarının 20 migren hastasında osmofobi üzerine yaptıkları fMRG çalışmasında atak sırasında beyin aktivasyonu incelemiş, hastalarda kokuya karşı amigdala, insuler korteks ve beyin sapında yüksek aktivasyon bulmuşlardır (206). Çalışmamızda osmofobi görülen hastalarda görülmeyenlere göre hem ipsilateral hem kontralateral GZA eşik değerleri daha yüksek saptanmıştır (Tablo6). Bu değerler ipsilateral için anlamsız görünse de ipsilateral (atak tarafı) baş yarımında standart sapmaların yüksek oluşu karıştırıcı bir faktördür ve migren atak dönemi baş ağrısı lateralizasyonuna göre görme alanı GZA değerleri içinde hem sağ hem de sol görme alanı GZA değerleri yer almaktadır. Bu da osmofobi için böyle bir lateralizasyona neden olmuştur, ayrıca bu etki alınan hasta sayısının artması ile her iki taraf içinde anlamlılık kazanabilir. Ancak neden ne olursa olsun bu durum GZA sırasında defektif olduğu bilinen beyin sapı, kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki anormal işlem süreci ile bağlantılı olabilir. Ayrıca dikkat döngüsü (insula) ve limbik döngü (amigdala) içinde yer alan yapılar olfaksiyon işlemi sırasında da aktivite gösterdiğinden bu bağlantısallık içindeki anormal işleme anormal GZA eşik değerlerine katkı sağlıyor olabilir. Çalışmamızda migren atak sırasında kusma yaşayanlarda hem ipsilateral (atak tarafı) hem de kontralateral GZA ortalama eşik değerlerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kusma yaşayanlarda hem ipsilateral ($p=0.001$) hem de kontralateral ($p=0.048$) GZA eşikleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo6). GZA'nın anatomik

yapıları düşünülündüğünde, bu etki migren atak sırasında yüksek aktivite gösteren beyin sapı yapılarında zamansal ayırım ve kusma için aktiflenen yapıların eş zamanlı etkilenimi sonucu olabilir.

Migren atak sırasında VAS skorları, hasta yaşı, aylık atak sıklığı, hastalık süresinin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral baş yarımı ortalama eşik değerlerine etkisi kıyaslandığında atak sıklığı ($p<0.001$) ve VAS skorları ($p=0.004$) arttıkça ipsilateral baş yarımı eşik değerleri arttığı bulunmuştur. Bu değerler, atak ne kadar şiddetli ve sıkça GZA eşiklerinde uzamanın o kadar belirgin olduğunu ve görsel algı etkilenmesinin o kadar fazla olduğunu gösterebilir.

Mc Govern ve Wiliams' ın yapmış oldukları iki ayrı çalışmada 40 yaş altı kadınların aynı yaş grubundaki erkeklerden daha iyi zamansal ayırım yapabildiklerini belirtmiştir. Ancak çalışmamızda böyle bir veri elde edilememiştir. Kimmich ve arkadaşları böyle bir ayırım için çok daha büyük bir örneklem gerektiğini belirtmektedir (11). Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün yeterli olmayışı bu etkiyi görmemizi engellemiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda migren hastalarında sağ ve sol göz dominansisine göre sağ ve sol görme alanı GZA eşikleri kıyaslanmıştır ancak istatistiksel anlamlı bir etki bulunmamıştır. Sağ göz dominansı olan migren hastalarında sağ görme alanı eşik ortalaması, sol görme alanı eşik ortalamasından daha düşük saptanmıştır, sol göz dominansı olanlarda sol görme alanı eşik ortalaması, sağ görme alanı eşik ortalamasından daha düşük bulunmuştur. Göz dominansı monoküler görme sırasında belirli bir noktanın ayrıntılarının en iyi ayırt edildiği ve kırılma kusurunun daha az olduğu göz olarak tanımlanır (207,208).Yani çalışmamızda katılımcılarda göz dominansının etkisinin tanımına uygun olarak bir taraf baskınlığı gösterildi. Burada istatistiksel anlamlı etki olmamasına karşın hangi göz dominant ise o tarafta

ZAE daha iyi olabileceği çıkarımı yapılabilir. Yine de daha büyük bir örneklem büyüklüğü bu etkiyi belirginleştirebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri küçük bir gruptan verilerin elde edilmesidir. Daha büyük gruplarda çalışmak ile çalışmamızda elde edilen istatistiksel olarak anlamlı olmayan bazı sonuçlar anlamlılık kazanabilir. İkincisi yaş dağılımının oldukça homojen olmasıdır, bu GZA değerlerinde yaşa bağlı değişimi değerlendirme yönünden kısıtlayıcıdır. İleriki çalışmalarda daha büyük bir örneklem büyüklüğünde ve yaş dağılımı açısından daha heterojen bir grupta yaşa bağlı değişimlerin izlenmesi planlanabilir. Üçüncüsü çalışmamızda göz dominansının GZA eşiklerine etkisi olmamıştır. Ancak göz dominansının olduğu tarafta GZA eşikleri daha düşük olarak bulunmuştur. Bu duruma hasta sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmayan verilere neden olmuş olabilir. Dördüncüsü eşik değeri belirlemenin asendan ve desendan eşik değeri olarak belirlenmesi sırasıyla olduğundan hastalarda öğrenme etkisi ile daha düşük eşiklerin tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Ancak asendan ve desendan olarak tespit edilen üçer GZA eşik değerinin ortalamasının alınması ile bu durumun sonuçlara etkisini en aza indirmeye çalıştık. Son olarak, GZA değerlerinin belirlenmesi, objektif değildir. Çalışmaya katılan gönüllülere öncelikle yapılacak olan çalışmayla ilgili bir sözel anlatım ve deneme yaptıktan sonra her bir tarafta asendan ve desendan eşikleri belirlenip, son olarak 5 milisaniye intervale ve asendan eşik değerinde tespit edilen değer 2 katı kadar aralıkla yanan LED ışıkları gösterildi. Eğer gönüllü bu uyarıların tek veya çift olduğunu tespit edemezse çalışmadan çıkarılması ile yanlış sonuç elde etmeye az da olsa engel olduk.

İleri çalışmalarda, çalışma grubunun daha fazla olduğu ve GZA çalışmasına, EEG spektral analizi, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri gibi elektrofizyolojik testlerin ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının eklenmesi bu GZA

bozukluğunun nereden kaynaklandığını ve patofizyolojisini daha iyi açıklayabilir. Ayrıca migren hastalarında ve diğer primer baş ağrılarındaki GZA değerlerini kıyaslayan çalışmalar ve migren hastalarında beyin sapı, subkortikal döngüler üzerindeki inhibisyonu belirlemeye yönelik in vitro hayvan çalışmalarının yapılması faydalı olacaktır.

Bu çalışma, migren hastalarında GZA ile ilgili ilk çalışmadır. Baş ağrısı atağı ve interiktal dönem sırasında iki nokta ayırımının geçici olarak belirgin uzadığını ilk kez göstermesi açısından önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Migren hastası 15 kişinin ortalama yaşı, $26,47 \pm 3,796$ kontrol grubunun ortalama yaşı ise $26,47 \pm 3,044$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.967$).
2. Migren hastası olan 15 kişiden 9'u (%60) kadındı, 15 kontrol grubundaki gönüllülerden 7'si (%46,6) kadındı.
3. Migren hastası 15 kişiden 10'u (%66,6) sağ göz dominant, 5'i (%33,3) göz dominant bulundu. 15 kontrol grubundaki gönüllülerden aynı şekilde 10'u (%66,6) sağ göz dominans 5'i (%33,3) sol göz dominantı.
4. 15 migren hastasında hastalık süresi ortalama $5,6 \pm 3,34$ yıldır.
5. Migren grubunda atak sırasında, 15 hastadan 8'inde (%53,3) sağ hemisferde, 7'sinde (%46,6) sol hemisferde baş ağrısı mevcuttu.
6. 15 migren hastasından 10 sağ göz dominansı gösterenlerin atağı 6'sında (%60) sağ hemisferdeydi, 4'ünde (%40) ise sol hemisferdeydi. 5 sol göz dominans migren hastasının atağı 2'sinde (%60) sağ hemisferde, 3'ünde (%40) sol hemisferdeydi.
7. Migren hastalarının atak sırasında, vizüel analog skala (VAS) skorları $6,13 \pm 1,187$ puandı.
8. Migren atak sırasında allodini 15 hastadan 10'unda (%66,6), fotofobi 14 hastada (%93,3), fonofobi 10 hastada (%66,6), osmofobi 7 hastada (%46,6), fiziksel aktiviteden rahatsızlık 14 hastada (%93,3), bulantı 14 hastada (%93,3), kusma 3 hastada (%20) mevcuttu.

9. Cinsiyetin migren grubunda hastalık süresi ($p=0,413$), VAS skoru ($p=0,737$), aylık atak sıklığı ($p=0,920$), en sık atak sıklığı ($p=0,315$), atak sırasındaki baş ağrısı ($p=1.000$) tarafına etkisi yoktu
10. Göz dominansı ile atak tarafı ($p= 1.000$), atak sıklığı ($p= 0.797$) ve cinsiyet ($p=1.000$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
11. Fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, bulantı, kusma görülme oranlarının atak sıklık, hastalık süresi, atak tarafı, en sık atak tarafı ve VAS skorlarına etkisi araştırıldı. Fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, bulantı görülme oranlarının atak sıklık, hastalık süresi, atak tarafı, en sık atak tarafı ve VAS skorlarına etkisi yoktu. Kusma görülen migren atak hastalarında VAS skoru ($p=0,013$) artışı ve aylık atak sıklığı ($p=0,006$) artışı istatistiksel olarak anlamlıydı.
12. Migren hastalarında atak döneminde ağrının fiziksel aktivite ile şiddetlenmesi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma görülme sıklığının cinsiyet ile etkisi araştırıldı. Herhangi bir değişken ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
13. Migren atak döneminde sağ görme alanı için asendan eşik ortalaması $112 \pm 41,222$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $92,67 \pm 36.784$ milisaniye idi. Migren atak döneminde sol görme alanı asendan GZA eşik ortalaması $116,67 \pm 52,565$ milisaniye sol görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $96 \pm 52,345$ milisaniye idi. Migren atak döneminde sağ görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $102,33 \pm 38,353$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşiği ortalama değeri $106,33 \pm 52,1918$ milisaniye idi.

14. Migren interiktal dönemde sağ görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $85 \pm 26,726$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $65,33 \pm 31,479$ milisaniye idi. Migren interiktal dönemde sol görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $86 \pm 32,689$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $67,67 \pm 26,040$ milisaniye idi. Migren interiktal dönemde sağ görme alanı GZA eşik ortalama değeri $75,167 \pm 27,9423$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşik ortalama değeri $77,167 \pm 27,9487$ milisaniye idi.
15. Kontrol grubu sağ görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $51 \pm 10,212$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $39,67 \pm 11,255$ milisaniye idi. Kontrol grubu sol görme alanı için asendan GZA eşik ortalaması $54 \pm 12,277$ milisaniye sağ görme alanı için desendan GZA eşik ortalaması $42,33 \pm 12,799$ milisaniye idi. Kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşik ortalama değeri $45,33 \pm 9,994$ milisaniye sol görme alanı GZA eşik ortalama değeri $48,167 \pm 11,9697$ milisaniye idi.
16. Migren hastalarında göz dominansına göre sağ ve sol görme alanı GZA eşikleri kıyaslanmıştır. Sağ göz dominansı olan migren hastalarında sağ görme alanı GZA eşik ortalaması $97,5 \pm 39,58$ ms, sol görme alanı GZA eşik ortalaması $115,25 \pm 55,56$ ms, sol göz dominansı olanlarda sol görme alanı GZA eşik ortalaması $88,5 \pm 44,64$ ms, sağ görme alanı GZA eşik ortalaması $112 \pm 38,05$ milisaniye olduğu bulunmuştur. Sağ ve sol göz dominansına göre sağ ($p = 0,510$) veya sol ($p = 0,425$) görme alanı GZA eşik değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
17. Migren hastalarında atak tarafı dikkate alındığında migren atak dönemi ipsilateral (atak tarafı) görme alanı GZA ortalama eşik değeri $143,75 \pm 53,76$

milisaniye, interiktal dönem ipsilateral görme alanı ortalama GZA eşik değeri $78 \pm 19,55$ milisaniye idi. Her iki değer arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (**p=0,025**).

18. Migren hastalarında atak tarafı dikkate alındığında migren atak dönemi kontralateral görme alanı ortalama GZA eşik değeri $71,875 \pm 14,1263$ milisaniye, interiktal dönem kontralateral GZA eşik değeri $70,71 \pm 11,70$ milisaniye idi. Her iki değer arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**p=0,866**).

19. Migren atak sırasında ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral taraf ortalama GZA eşik değerleri kıyaslandı. İpsilateral ortalama GZA eşik değeri $143,75 \pm 53,7686$ milisaniye, kontralateral taraf ortalama GZA eşik değeri $71,875 \pm 14,1263$ milisaniye idi. İpsilateral ve kontralateral GZA eşik değer farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,0025**).

20. Migren hastalarında interiktal dönem ipsilateral ve kontralateral taraf ortalama GZA eşik değerleri kıyaslandı. İpsilateral ortalama GZA eşik değeri $78 \pm 19,55$ milisaniye, kontralateral ortalama GZA eşik değeri $70,71 \pm 11,70$ milisaniye idi. İnteriktal dönem ipsilateral ve kontralateral GZA eşik değer farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (**p=0,436**).

21. Migren atak ve interiktal grubu, kontrol grubu sağ ve sol görme alanı GZA eşik ortalamaları birbirleriyle kıyaslandı. Migren atak ve kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (**p<0.001**). Migren atak ve kontrol grubu sol görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (**p<0.001**). Migren interiktal ve kontrol grubu sağ görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir

(**p=0.003**). Migren interiktal ve kontrol grubu sol görme alanı GZA eşik ortalamaları değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (**p<0.001**).

22. Kontrol grubu sağ ve sol görme alanı eşik değerleri kıyaslandı. Kontrol sağ görme alanı GZA eşik değeri $45,45 \pm 10,59$ milisaniye, sol görme alanı GZA eşik değeri $48,33 \pm 9,83$ milisaniye idi. Her iki eşik değeri arasında fark anlamlı değildi ($p=0.59$).

23. Migren atak sırasında osmofobi görülmesi ile kontralateral vizüel diskriminasyon artış arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur (**p=0.015**). Migren atak sırasında kusma yaşayanlarda hem ipsilateral (atak tarafı) hem de kontralateral vizüel diskriminasyon ortalama eşik değerlerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kusma yaşayanlarda hem ipsilateral (**p=0.001**) hem de kontralateral (**p=0.048**) GZA eşikleri daha yüksek bulunmuştur.

24. Migren atak hastalarında VAS skorları, göz dominansisi, en sık atak tarafı, hastalık süresi, aylık atak sıklığı, hasta yaşı ve cinsiyetin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral ortalama GZA eşik değerlerine etkisi araştırıldı. Burada atak sırasında en sık atak tarafı, göz dominansisi ve cinsiyetin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral baş yarımı görme alanı GZA ortalama eşik değerlerine etkisi olmamıştır.

25. Migren atak sırasında VAS skorları, hasta yaşı, aylık atak sıklığı, hastalık süresinin ipsilateral (atak tarafı) ve kontralateral baş yarımı ortalama eşik değerlerine etkisi kıyaslandığında atak sıklığı (**p<0.001**) ve VAS skorları (**p=0.004**) arttıkça ipsilateral baş yarımı eşik değerleri arttığı bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *Journal of Headache and Pain*. 2018.
2. Hutchinson M, Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Molloy F, Lynch T, et al. The endophenotype and the phenotype: Temporal discrimination and adult-onset dystonia. *Mov Disord*. 2013;
3. Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F, et al. Cervical dystonia: A disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Front Neurol*. 2014;
4. Dupont P, Orban GA, Vogels R, Bormans G, Nuyts J, Schiepers C, et al. Different perceptual tasks performed with the same visual stimulus attribute activate different regions of the human brain: A positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;
5. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci*. 1991;
6. Maquet P, Lejeune H, Pouthas V, Bonnet M, Casini L, Macar F, et al. Brain activation induced by estimation of duration: A PET study. *Neuroimage*. 1996;
7. Carther-Krone TA. No Title. *Neural Correl Percept Group Under Cond Ina Divid Attention*. 2020;
8. Kimmich O, Bradley D, Whelan R, Mulrooney N, Reilly RB, Hutchinson S, et al. Sporadic adult onset primary torsion dystonia is a genetic disorder by the temporal discrimination test. *Brain*. 2011;
9. Bradley D, Whelan R, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, et al. Temporal Discrimination Threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*. 2009;
10. Lyoo CH, Seung YL, Tae JS, Myung SL. Abnormal temporal discrimination threshold in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2007;
11. Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Williams L, Bradley D, Balsters J, et al. Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: Penetrance and functional correlates. *Mov Disord*. 2014;
12. Fiorio M, Valente EM, Gambarin M, Bentivoglio AR, Ialongo T, Albanese A, et al. Subclinical sensory abnormalities in unaffected PINK1 heterozygotes. *J Neurol*. 2008;
13. Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA. Temporal discrimination is abnormal in parkinson's disease. *Brain*. 1992;
14. Vuralli D, Evren Boran H, Cengiz B, Coskun O, Bolay H. Chronic Migraine Is Associated With Sustained Elevation of Somatosensory Temporal Discrimination Thresholds. *Headache*. 2016;
15. Vuralli D, Boran HE, Cengiz B, Coskun O, Bolay H. Somatosensory temporal

- discrimination remains intact in tension-type headache whereas it is disrupted in migraine attacks. *Cephalalgia*. 2017;
16. Vuralli D, Boran HE, Cengiz B, Coskun O, Bolay H. Somatosensory temporal discrimination test differentiates migraine headache from tension type headache. *Cephalalgia*. 2016;
 17. Boran HE, Cengiz B, Bolay H. Somatosensory temporal discrimination is prolonged during migraine attacks. *Headache*. 2016;
 18. Granziera C, DaSilva AFM, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*. 2006;
 19. Juola JF. Theories of Focal and Peripheral Attention. In 2016.
 20. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache*. 2000;
 21. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic Alterations in Classic and Common Migraine. *Arch Neurol*. 1986;
 22. Black L, Horn G, Miller D, Logue PE DN. No Title. Migraine headache Disord Cogn Abil. 1997;
 23. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J Headache Pain*. 2018;
 24. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. *Headache*. 2018;
 25. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;
 26. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of migraine. *Headache*. 2001;
 27. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*. 2002;
 28. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;
 29. Boran, H.E., Bolay H. Migren Patofizyolojisi. 2013;
 30. Robin M. van Dongen JH. Symptoms related to the visual system in migraine. F1000Research [Internet]. 2019; Available from: 10.12688/f1000research.18768.1
 31. O'Hare L, Hibbard PB. Visual processing in migraine. *Cephalalgia*. 2016.
 32. Nguyen BN, McKendrick AM, Vingrys AJ. Abnormal inhibition-excitation imbalance in migraine. *Cephalalgia*. 2016;
 33. Khalil NM, Legg NJ, Anderson DJ. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;
 34. Ambrosini A, De Noordhout AM, Sándor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies

- in migraine: A comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia*, Supplement. 2003.
35. McKendrick AM, Vingrys AJ, Badcock DR, Heywood JT. Visual dysfunction between migraine events. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;
 36. Kalita J, Uniyal R, Misra UK, Bhoi SK. Neuronal Dysexcitability May Be a Biomarker of Migraine: A Visual Evoked Potential Study. *Clin EEG Neurosci*. 2018;
 37. Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: Published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology*. 2003.
 38. Coppola G, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia*. 2012;
 39. Zhang J, Wang G, Jiang Y, Dong W, Tian Y, Wang K. The study of time perception in migraineurs. *Headache*. 2012;
 40. Ding JB, Guzman JN, Peterson JD, Goldberg JA, Surmeier DJ. Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron*. 2010;
 41. Thorn CA, Graybiel AM. Pausing to regroup: Thalamic gating of cortico-basal ganglia networks. *Neuron*. 2010.
 42. Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2006.
 43. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurological Sciences*. 2006.
 44. Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: A longitudinal study. *Clin Neurophysiol*. 2008;
 45. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F S, J. Correlation between deficit of habituation and intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*. 2001;
 46. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KMA. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: Experimental evidence. *Headache*. 1999;
 47. Restuccia D, Vollono C, Del Piero I, Martucci L, Zanini S. Somatosensory High Frequency Oscillations reflect clinical fluctuations in migraine. *Clin Neurophysiol*. 2012;
 48. Sakuma K, Takeshima T, Ishizaki K, Nakashima K. Somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine patients. *Clin Neurophysiol*. 2004;
 49. Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*. 2005;
 50. Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache*. 2005;

51. Aurora SK, Welch KMA, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia*. 2003;
52. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*. 2007;
53. Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, Talamanca S, Palermo A, Puma A, et al. Impaired glutamatergic neurotransmission in migraine with aura? evidence by an input-output curves transcranial magnetic stimulation study. *Headache*. 2011;
54. Neverdahl JP, Omland PM, Uglem M, Engstrøm M, Sand T. Reduced motor cortical inhibition in migraine: A blinded transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 2017;
55. Alaydin HC, Vuralli D, Keceli Y, Can E, Cengiz B, Bolay H. Reduced Short-Latency Afferent Inhibition Indicates Impaired Sensorimotor Integrity During Migraine Attacks. *Headache*. 2019;
56. de Noordhout AM, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1992;
57. Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual Migraine Without Aura: Cortical Excitability to Magnetic Stimulation. *Headache J Head Face Pain*. 1992;
58. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;
59. Barker AT, Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*. 2017;
60. Conlon E, Humphreys L. Visual search in migraine and visual discomfort groups. *Vision Res*. 2001;
61. Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: A failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia*. 1998;
62. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura. *Cephalalgia*. 2015;
63. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D, Putnam G, O'Quinn S, et al. Sumatriptan nasal spray and cognitive function during migraine: Results of an open-label study. *Headache*. 2001;
64. Edwards KR, Rosenthal BL, Farmer KU, Cady RK, Browning R. Evaluation of sumatriptan-naproxen in the treatment of acute migraine: A placebo-controlled, double-blind, cross-over study assessing cognitive function. *Headache*. 2013;
65. Mazzucchi A, Sinforiani E, Zinelli P, Agostinis C, Granella F, Miari A, et al. Interhemispheric Attentional Functioning in Classic Migraine Subjects During Paroxysmal and Interparoxysmal Phases. *Headache J Head Face Pain*. 1988;
66. Huang L, Juan Dong H, Wang X, Wang Y, Xiao Z. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain*. 2017;

67. Le Pira F, Zappalà G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R, et al. Memory disturbances in migraine with and without aura: A strategy problem? *Cephalalgia*. 2000;
68. Leijdekkers MLA, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine Patients Cognitively Impaired? *Headache J Head Face Pain*. 1990;
69. Koppen H, Palm-Meinders I, Kruit M, Lim V, Nugroho A, Westhof I, et al. The impact of a migraine attack and its after-effects on perceptual organization, attention, and working memory. *Cephalalgia*. 2011;
70. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2015;
71. Santangelo G, Russo A, Trojano L, Falco F, Marcuccio L, Siciliano M, et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2016;
72. Lee SH, Kang Y, Cho SJ. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J Headache Pain*. 2017;
73. Jelicic M, Van Boxtel MPJ, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache*. 2000;
74. Martins IP, Gil-Gouveia R, Silva C, Maruta C, Oliveira AG. Migraine, headaches, and cognition. *Headache*. 2012;
75. Pellegrino Baena C, Goulart AC, Santos I de S, Suemoto CK, Lotufo PA, Bensenor IJ. Migraine and cognitive function: Baseline findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health: ELSA-Brasil. *Cephalalgia*. 2018;
76. Baars MAE, Van Boxtel MPJ, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: Results from the maastricht aging study: Research submission. *Headache*. 2010;
77. Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, Tzourio C, Kurth T. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia*. 2011;
78. Rist PM, Kang JH, Buring JE, Glymour MM, Grodstein F, Kurth T. Migraine and cognitive decline among women: Prospective cohort study. *BMJ*. 2012;
79. Kalaydjian A, Zandi PP, Swartz KL, Eaton WW, Lyketsos C. How migraines impact cognitive function: Findings from the Baltimore ECA. *Neurology*. 2007;
80. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol*. 1984;
81. Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML, Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: Their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia*. 2002;
82. Camarda C, Monastero R, Pipia C, Recca D, Camarda R. Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: Relationship with duration and intensity of attacks. *Cephalalgia*. 2007;
83. Moutran ARC, Villa TR, Diaz LAS, Noffs MH da S, Pinto MMP, Gabbai AA, et al. Migraine and cognition in children: a controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;

84. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol.* 1987;
85. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA, Bruce LAM. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: A blinded study. *Cephalalgia.* 2006;
86. McKendrick AM, Badcock DR, Badcock JC, Gurgone M. Motion perception in migraineurs: Abnormalities are not related to attention. *Cephalalgia.* 2006;
87. Burkner E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous female college students. *Neuropsychology.* 1989;
88. Mulder EJCM, Linssen WHJP, Passchier J, Orlebeke JF, De Geus EJC. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia.* 1999;
89. Mongini F, Keller R, Deregibus A, Barbalonga E, Mongini T. Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: A clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res.* 2005;
90. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, Rubia K, Admiraal-Behloul F, Schoonmann GG, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett.* 2008;
91. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol.* 2005;
92. Moulton EA, Becerra L, Maleki N, Pendse G, Tully S, Hargreaves R, et al. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine states. *Cereb Cortex.* 2011;
93. De Tommaso M, Valeriani M, Guido M, Libro G, Specchio LM, Tonali P, et al. Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain.* 2003;
94. Mathur VA, Khan SA, Keaser ML, Hubbard CS, Goyal M, Seminowicz DA. Altered cognition-related brain activity and interactions with acute pain in migraine. *NeuroImage Clin.* 2015;
95. Titlic M, Mise NI, Pintaric I, Rogosic V, Vanjaka-Rogosic L, Mihalj M, et al. The event-related potential P300 in patients with migraine. *Acta Inform Medica.* 2015;
96. Chen W, Shen X, Liu X, Luo B, Liu Y, Yu R, et al. Passive paradigm single-tone elicited ERPs in tension-type headaches and migraine. *Cephalalgia.* 2007;
97. Wang R, Dong Z, Chen X, Zhang M, Yang F, Zhang X, et al. Gender differences of cognitive function in migraine patients: Evidence from event-related potentials using the oddball paradigm. *J Headache Pain.* 2014;
98. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol.* 2000;
99. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, et al. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;

100. Lacruz F, Artieda J, Pastor MA, Obeso JA. The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;
101. Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;
102. Bradley D, Whelan R, Walsh R, O'Dwyer J, Reilly R, Hutchinson S, et al. Comparing endophenotypes in adult-onset primary torsion dystonia. *Mov Disord*. 2010;
103. Rocchi L, Conte A, Nardella A, Li Voti P, Di Biasio F, Leodori G, et al. Somatosensory temporal discrimination threshold may help to differentiate patients with multiple system atrophy from patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;
104. Conte A, Rocchi L, Ferrazzano G, Leodori G, Bologna M, Li Voti P, et al. Primary somatosensory cortical plasticity and tactile temporal discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol*. 2014;
105. Bell AH, Munoz DP. Activity in the superior colliculus reflects dynamic interactions between voluntary and involuntary influences on orienting behaviour. *Eur J Neurosci*. 2008;
106. White BJ, Munoz DP. The superior colliculus. In: *The Oxford Handbook of Eye Movements*. 2012.
107. Y. O. Distribution of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the layers of the superior colliculus of the rabbit. *Brain Res*. 1974;
108. Endo T, Yanagawa Y, Obata K, Isa T. Characteristics of GABAergic neurons in the superficial superior colliculus in mice. *Neurosci Lett*. 2003;
109. Sooksawate T, Isa K, Behan M, Yanagawa Y, Isa T. Organization of GABAergic inhibition in the motor output layer of the superior colliculus. *Eur J Neurosci*. 2011;
110. Perry VH, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience*. 1984;
111. Sumner P, Adamjee T, Mollon JD. Signals invisible to the collicular and magnocellular pathways can capture visual attention. *Curr Biol*. 2002;
112. White BJ, Boehnke SE, Marino RA, Itti L, Munoz DP. Color-related signals in the primate superior colliculus. *J Neurosci*. 2009;
113. Bompas A, Sumner P. Oculomotor distraction by signals invisible to the retinotectal and magnocellular pathways. *J Neurophysiol*. 2009;
114. Isa T. Intrinsic processing in the mammalian superior colliculus. *Current Opinion in Neurobiology*. 2002.
115. Isa T, Hall WC. Exploring the superior colliculus in vitro. *Journal of Neurophysiology*. 2009.
116. Isa T, Endo T, Saito Y. The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. *J Neurosci*. 1998;
117. McPeck RM, Keller EL. Deficits in saccade target selection after inactivation of superior colliculus. *Nat Neurosci*. 2004;

118. Zénon A, Krauzlis RJ. Attention deficits without cortical neuronal deficits. *Nature*. 2012;
119. Carello CD, Krauzlis RJ. Manipulating intent: Evidence for a causal role of the superior colliculus in target selection. *Neuron*. 2004;
120. Cavanaugh J, Wurtz RH. Subcortical modulation of attention counters change blindness. *J Neurosci*. 2004;
121. Müller JR, Philiastides MG, Newsome WT. Microstimulation of the superior colliculus focuses attention without moving the eyes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;
122. Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RSJ. The Functional Neuroanatomy of Temporal Discrimination. *J Neurosci*. 2004;
123. Pastor MA, Macaluso E, Day BL, Frackowiak RSJ. Putaminal activity is related to perceptual certainty. *Neuroimage*. 2008;
124. Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci*. 2001;
125. Nenadic I, Gaser C, Volz HP, Rammsayer T, Häger F, Sauer H. Processing of temporal information and the basal ganglia: New evidence from fMRI. *Exp Brain Res*. 2003;
126. Dean P, Redgrave P, Westby GWM. Event or emergency? Two response systems in the mammalian superior colliculus. *Trends Neurosci*. 1989;
127. Redgrave P, Gurney K. The short-latency dopamine signal: A role in discovering novel actions? *Nature Reviews Neuroscience*. 2006.
128. Redgrave P, Coizet V, Comoli E, McHaffie JG, Leriche M, Vautrelle N, et al. Interactions between the midbrain superior colliculus and the basal ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2010.
129. Overton PG, Vautrelle N, Redgrave P. Sensory regulation of dopaminergic cell activity: Phenomenology, circuitry and function. *Neuroscience*. 2014.
130. Kaneda K, Isa T. GABAergic mechanisms for shaping transient visual responses in the mouse superior colliculus. *Neuroscience*. 2013;
131. O. R. Ueber monokulare Vorherrschaft beim binokularen Sehen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1903;
132. Beck RB, McGovern EM, Butler JS, Birsanu D, Quinlivan B, Beiser I, et al. Measurement & analysis of the temporal discrimination threshold applied to cervical dystonia. *J Vis Exp*. 2018;
133. Pelli DG, Tillman KA. The uncrowded window of object recognition. *Nature Neuroscience*. 2008.
134. Balas B, Nakano L, Rosenholtz R. A summary-statistic representation in peripheral vision explains visual crowding. *J Vis*. 2009;
135. Treisman AM, Gelade G. A feature-integration theory of attention. In: *Human Perception: Institutional Performance and Reform in Australia*. 2018.
136. Blackmore S. Consciousness - A very short introduction. *A very short Introd*. 2005;

137. Duncan J, Humphreys GW. Visual Search and Stimulus Similarity. *Psychol Rev.* 1989;
138. Larson AM, Loschky LC. The contributions of central versus peripheral vision to scene gist recognition. *J Vis.* 2009;
139. van Montfort X, de Greef P, Bouwhuis D. Method to detect a gist change. *J Vis.* 2010;
140. Butler JS, Molloy A, Williams L, Kimmich O, Quinlivan B, O’Riordan S, et al. Non-parametric bootstrapping method for measuring the temporal discrimination threshold for movement disorders. *J Neural Eng.* 2015;
141. Molloy A, Kimmich O, Williams L, Quinlivan B, Dabacan A, Fanning A, et al. A headset method for measuring the visual temporal discrimination threshold in cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2014;
142. Jonides J. Voluntary versus automatic control over the mind’s eye’s movement. *Psychon Bull Rev.* 1998;
143. Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol.* 1980;
144. Narasimham S, McGovern EM, Quinlivan B, Killian O, Beck R, O’Riordan S, et al. Neural correlates of abnormal temporal discrimination in unaffected relatives of cervical dystonia patients. *Front Integr Neurosci.* 2019;
145. Bradley D, Whelan R, Kimmich O, O’Riordan S, Mulrooney N, Brady P, et al. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: An analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol.* 2012;
146. Favaro PDN, Gouvêa TS, de Oliveira SR, Vautrelle N, Redgrave P, Comoli E. The influence of vibrissal somatosensory processing in rat superior colliculus on prey capture. *Neuroscience.* 2011;
147. Felsen G, Mainen ZF. Midbrain contributions to sensorimotor decision making. *J Neurophysiol.* 2012;
148. McHaffie JG, Stanford TR, Stein BE, Coizet V, Redgrave P. Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 2005;
149. Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds JNJ. Functional properties of the basal ganglia’s re-entrant loop architecture: Selection and reinforcement. *Neuroscience.* 2011.
150. Dommett E, Coizet V, Blaha CD, Martindale J, Lefebvre V, Walton N, et al. How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science (80-).* 2005;
151. Coizet V, Overton PG, Redgrave P. Collateralization of the tectonigral projection with other major output pathways of superior colliculus in the rat. *J Comp Neurol.* 2007;
152. Comoli E, Coizet V, Boyes J, Bolam JP, Canteras NS, Quirk RH, et al. A direct projection from superior colliculus to substantia nigra for detecting salient visual events. *Nat Neurosci.* 2003;
153. Lovejoy LP, Krauzlis RJ. Inactivation of primate superior colliculus impairs covert selection of signals for perceptual judgments. *Nat Neurosci.* 2010;
154. May PJ, McHaffie JG, Stanford TR, Jiang H, Costello MG, Coizet V, et al. Tectonigral projections in the primate: A pathway for pre-attentive sensory input to midbrain dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci.* 2009;

155. Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M. Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol.* 2001;
156. Threlfell S, Lalic T, Platt NJ, Jennings KA, Deisseroth K, Cragg SJ. Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons. *Neuron.* 2012;
157. Surmeier DJ, Graybiel AM. A feud that wasn't: Acetylcholine evokes dopamine release in the striatum. *Neuron.* 2012.
158. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache.* 2008;
159. Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, Macefield VG, Macey PM, Henderson LA. Altered brainstem anatomy in migraine. *Cephalalgia.* 2018;
160. Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: A voxel-based morphometry study. *Cephalalgia.* 2008;
161. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: A 3-T MRI study. *Stroke.* 2006;
162. Apter JT. PROJECTION OF THE RETINA ON SUPERIOR COLLICULUS OF CATS. *J Neurophysiol.* 1945;
163. Basso MA, Wurtz RH. Modulation of neuronal activity by target uncertainty. *Nature.* 1997;
164. Basso MA, Wurtz RH. Modulation of neuronal activity in superior colliculus by changes in target probability. *J Neurosci.* 1998;
165. Rizzolatti G, Camarda R, Grupp LA, Pisa M. Inhibition of visual responses of single units in the cat superior colliculus by the introduction of a second visual stimulus. *Brain Res.* 1973;
166. Rizzolatti G, Camarda R, Grupp LA, Pisa M. Inhibitory effect of remote visual stimuli on visual responses of cat superior colliculus: spatial and temporal factors. *J Neurophysiol.* 1974;
167. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain.* 2005;
168. Kenichi Tokita, a Tomio Inoue, b and John D. Boughter J. Afferent connections of the parabrachial nucleus in C57BL/6J mice. *NIH Public Access.* 2009;
169. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *Journal of Clinical Neurology (Korea).* 2012.
170. ERZURUMLU HPKARS. Trigeminothalamic projections to the superior colliculus in the rat. *JOURNAL OF Comp Neurol.* 1981;
171. Huerta MF, Frankfurter A, Harting JK. Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: Projections to the superior colliculus, inferior olive, and

- cerebellum. *J Comp Neurol.* 1983;
172. Rhoades RW, Fish SE, Chiaia NL, Bennett-Clarke C, Mooney RD. Organization of the projections from the trigeminal brainstem complex to the superior colliculus in the rat and hamster: Anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin and intra-axonal injection. *J Comp Neurol.* 1989;
 173. Hall WC, Fitzpatrick D, Klatt LL, Raczkowski D. Cholinergic innervation of the superior colliculus in the cat. *J Comp Neurol.* 1989;
 174. May PJ. The mammalian superior colliculus: Laminar structure and connections. *Progress in Brain Research.* 2006.
 175. Harting JK, Van Lieshout DP. Spatial relationships of axons arising from the substantia nigra, spinal trigeminal nucleus, and pedunculo-pontine tegmental nucleus within the intermediate gray of the cat superior colliculus. *J Comp Neurol.* 1991;
 176. Mize RR, Horner LH. Origin, distribution, and morphology of serotonergic afferents to the cat superior colliculus: a light and electron microscope immunocytochemistry study. *Exp Brain Res.* 1989;
 177. Janušonis S, Fite K V., Foote W. Topographic organization of serotonergic dorsal raphe neurons projecting to the superior colliculus in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *J Comp Neurol.* 1999;
 178. Beitz AJ, Clements JR, Mullett MA, Ecklund LJ. Differential origin of brainstem serotonergic projections to the midbrain periaqueductal gray and superior colliculus of the rat. *J Comp Neurol.* 1986;
 179. Huang X, Mooney RD, Rhoades RW. Effects of serotonin on retinotectal-, corticotectal-, and glutamate- induced activity in the superior colliculus of the hamster. *J Neurophysiol.* 1993;
 180. Zhang Y, Mooney RD, Rhoades RW. Effects of norepinephrine on the activity of visual neurons in the superior colliculus of the hamster. *Vis Neurosci.* 1999;
 181. Tan H, Mooney RD, Rhoades RW. Effects of norepinephrine upon superficial layer neurons in the superior colliculus of the hamster: In vitro studies. *Vis Neurosci.* 1999;
 182. Ciranna L. Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Curr Neuropharmacol.* 2006;
 183. Kawaguchi Y, Shindou T. Noradrenergic excitation and inhibition of GABAergic cell types in rat frontal cortex. *J Neurosci.* 1998;
 184. Sessler FM, Mouradian RD, Cheng JT, Yeh HH, Liu W, Waterhouse BD. Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: evidence for mediation through the β -adrenoceptor-coupled cyclic AMP system. *Brain Res.* 1989;
 185. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen G, Pennings E, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology.* 1989;
 186. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Annals of Neurosciences.* 2012.

187. Martignoni E, Blandini F, Sances G, Costa A, Melzi D'Eril G V., D'Andrea G, et al. Platelet and plasma catecholamine levels in migraine patients: Evidence for a menstrual related variability of the noradrenergic tone. *Biog Amin.* 1994;
188. Leistad RB, Stovner Lars Jacob LJ, White LR, Nilsen KB, Westgaard RH, Sand T. Noradrenaline and cortisol changes in response to low-grade cognitive stress differ in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2007;
189. Gauriau C, Bernard JF. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol.* 2002;
190. Edwards SB, Ginsburgh CL, Henkel CK, Stein BE. Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat. *J Comp Neurol.* 1979;
191. Moro E, Bellot E, Meoni S, Pelissier P, Hera R, Dojat M, et al. Visual Dysfunction of the Superior Colliculus in De Novo Parkinsonian Patients. *Ann Neurol.* 2020;
192. Sooksawat T, Isa K, Isa T. Cholinergic responses in crossed tecto-reticular neurons of rat superior colliculus. *J Neurophysiol.* 2008;
193. Dringenberg HC, Dennis KEB, Tomaszek S, Martin J. Orienting and defensive behaviors elicited by superior colliculus stimulation in rats: Effects of 5-HT depletion, uptake inhibition, and direct midbrain or frontal cortex application. *Behav Brain Res.* 2003;
194. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet.* 2010;
195. Chasman DI, Schürks M, Anttila V, De Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. In: *Nature Genetics.* 2011.
196. Freilinger T, Anttila V, De Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.* 2012;
197. De Boer I, Van Den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Current Opinion in Neurology.* 2019.
198. Bahra A, Matharu MS, Buchet C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet.* 2001;
199. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck R V., et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.* 1995;
200. Yuan K, Zhao L, Cheng P, Yu D, Zhao L, Dong T, et al. Altered structure and resting-state functional connectivity of the basal ganglia in migraine patients without aura. *J Pain.* 2013;
201. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, et al. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain.* 2011;
202. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience.* 2011.
203. Arakaki X, Galbraith G, Pikov V, Fonteh AN, Harrington MG. Altered brainstem

auditory evoked potentials in a rat central sensitization model are similar to those in migraine. *Brain Res.* 2014;

204. Brodsky JR, Mejico LJ, Giraud A, Woods CI. Impairment of habituation of the auditory brain stem response in migrainous vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;
205. El Hasnaoui A, Vray M, Richard A, Nachit-Ouinekh F, Boureau F. Assessing the severity of migraine: Development of the MIGSEV scale. *Headache.* 2003;
206. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology.* 2011;
207. GAMBLE JD. The dominant eye. *Opt J Rev Optom.* 1949;
208. Shneur E, Hochstein S. Effects of eye dominance in visual perception. *Int Congr Ser.* 2005;

8. ÖZET

Görsel zamansal ayırım (GZA), santral bir hedef noktası varlığında, periferik sunulan bir görsel uyarının hareket, kontrast, konum, kontur gibi dikkat çeken özelliklerinin hızla tanımlanarak uyarana tepki verebilme yeteneğidir. GZA teorik olarak; retina, süperior kollikul, talamus, bazal gangliya devrelerinin yapısal bütünlüğü ve doğru entegrasyonu ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, ICHD-3 tanı kriterlerine uyan 15 aurasız migren ve 15 baş ağrısı olmayan gönüllü dahil edilmiştir. Migren hastaları atak ve interiktal dönemde olmak üzere 2 kere incelenerek, sağ görme alanı ve sol görme alanı için GZA değerleri ölçülmüştür. Migren hastalarında, atak sırasında atağın olduğu hemisfer, en sık atak tarafı, atak sıklığı, hastalık süresi, atak sırasında vizuel analog skala (VAS) skoru, fonofobi, fotofobi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında şiddetlenmenin varlığı, bulantı, kusma ve allodini kaydedilmiştir. Çalışmamızda, migren hastalarında atak sırasında ve interiktal dönemde, GZA eşik değerlerini ikili LED ışıklarının 5 milisaniye (ms) asendan ve desendan intervallerle yanıp söndüğü bir sistemle ölçerek zamansal ayırım eşikleri belirlenmiştir.

Çalışmada 15 migren hastasının interiktal ve iktal dönemdeki GZA eşik değerleri hem migren fazları içinde hem de kontroller ile kıyaslandığında, migren hastalarında her fazda kontrollere kıyasla GZA eşik değerlerinde belirgin artış gösterdiği bulundu. Ayrıca bu GZA eşik farkı iktal fazdaki migren hastalarında interiktal döneme göre belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca VAS skorlarında artış, aylık atak sıklığında artış ve hastalarda iktal dönemde kusma görülmesinin GZA eşik değerlerini arttırdığı gösterilmiştir. GZA için nöroanatomik lokalizasyonlar dikkate alındığında migren hastalarında her dönem için beyin sapı,

bazal ganglion, talamik döngüler içinde duyusal modülasyonla ilgili defektif bir sürecin olduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Bu çalışma, migren hastalarında GZA ile ilgili ilk çalışmadır. Bu çalışma migren atak ve interiktal dönemde GZA eşik değerlerinin kontrollere kıyasla belirgin uzama olmasının gösterilmesi açısından önem taşımaktadır. GZA çalışmasına beyin sapı uyarılmış potansiyelleri gibi elektrofizyolojik testlerin, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının eklenmesi, migrende beyin sapı, subkortikal döngüler üzerindeki inhibisyonu belirlemeye yönelik in vitro hayvan çalışmaları yapılması GZA bozukluğunun nerden kaynaklandığını ve patofizyolojisini anlamak açısından faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Migren, görsel zamansal ayırım (GZA), süperior kollikul, bazal ganglion

9. SUMMARY

Visual temporal discrimination (VTD) is ability to discriminate and react to peripheral stimulus's movement, contrast, location and contours etc. with control surface zero. VTD theoretically related with structural integrity and accurate integration of retina, superior colliculus, thalamus and basal ganglion network.

15 patients diagnosed with migraine without aura according to ICHD-3 criteria and 15 volunteers who do not have headache were included in research. Migraine patients were examined twice during attack period and interictal period. VTD threshold values was determined both right and left visual field. In our research VTD threshold values determined in migraine patient during attack and interictal period with system that dual flashing lights with 5 millisecond (ms) ascending and descending intervals. Headache side during attack, most frequent headache side, headache frequency, duration of illness, visual analog scale (VAS) score during attack, photophobia, phonophobia, aggravation with physical activity, nausea, vomiting and allodynia was recorded.

In our research VTD threshold values of migraine patients comparing with healthy volunteers in both attack and interictal period and found that threshold values of migraine patients' were significantly higher than healthy volunteers' both attack and interictal period. Additionally VTD threshold values of migraine patients' were much more higher in attack period. Additionally higher VAS score, higher attack frequency and ictal vomiting related with higher VTD threshold. According to neuroanatomic pathway of VTD, there is defective pathway about sensory modulation in brain stem, basal ganglion, thalamic pathway in migraine patients. This research is important to show that pathway.

This research is the first study about VTD in migraine patient. It is important to show that migraine patients' VTD threshold higher than control group in both attack and interictal period. Additionally brain stem evoked potentials, functional imaging studies and in vitro animal studies will important to show where the neuroanatomical pathway effected and to understand the pathophysiology.

Keywords: Migraine, Visual temporal discrimination (VTD), superior colliculus, basal ganglion

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ahmet

Soyadı : Başarı

Doğum Yeri : Antalya

Doğum Tarihi: 10.11.1989

Lisans : Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, 2013

TıptaUzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
ABD, Ankara, 2015-2020

Yabancı Dili : İngilizce

Yazışma adresi: dr.ahmetbasari07@hotmail.com