

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Dr Igor D. Petruši

**Korelacija nozologije i savremenih
neurovizuelizacionih nalaza kod
migrenske aure u interiktalnoj fazi**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017

University of Belgrade

Medical Faculty

Dr Igor D. Petruši

**Correlation of nosology and
contemporary neurovisualization
findings in interictal stage of migraine
aura**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

Mentor za izradu doktorske disertacije:

Prof. dr Ružica Maksimovi , specijalista radiologije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentori za izradu doktorske disertacije:

Doc. dr Jasna Zidverc-Trajkovi , specijalista neurologije, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Marko Dakovi , docent Fakulteta za fizi ku hemiju Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije je u sastavu:

1. Prof. dr Jasna Jan i , specijalista neuropsihijatrije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

2. N. sar. dr Katarina Ka ar, specijalista radiologije, nau ni saradnik, Specijalna bolnica za prevenciju i le enje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava"

3. Prof. dr Duško Kozi , specijalista radiologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

Na početku, želim da zahvalim:

- *Prof. dr Ružici Maksimović, što je prihvatila da mi bude mentor.*
- *Komentoru doc. dr Jasni Zidverc-Trajković na svemu što je za mene učinila i što i dalje čini. Neizrecivo hvala na dragocnim razgovorima, nesebičnoj podršci, savetima i pomoći tokom izrade doktorske disertacije. Posebna mi je čast što učestvuje u mom stručnom i naučnom usavršavanju i napredovanju.*
- *Komentoru doc. dr Marku Dakoviću, na sveukupnom zalaganju, datim sugestijama, pozitivnom pristupu i stručnoj pomoći i angažovanju u izradi doktorske disertacije.*
- *Članovima komisije, prof. dr Jasni Janić, n. sar. dr Katarini Karar i prof. dr Dušku Koziću na prijateljskoj, stručnoj i naučnoj podršci.*
- *Ispitanicima, na dobroj volji i učestvu u ovoj studiji.*
- *Svim kolegama koji su učestvovali u prikupljanju podataka tokom izrade doktorske disertacije.*
- *Porodici i prijateljima, na ljubavi, razumevanju i podršci.*

Autor

Svom dedi, uri, koji me je naučio da istrajem u onome u šta verujem i volim.

Hvala na beskonačnoj podršci i lepim uspomenama.

REZIME

UVOD: Migrena je šesti specifi ni uzrok onesposobljenosti širom sveta u adultnoj populaciji. Aura se javlja kod 20 % osoba koje boluju od migrene. Tokom migrenske aure javljaju se razli iti vizuelni i senzitivni fenomeni, kao i poreme aji viših kortikalnih funkcija, što ukazuje na zahva enost razli itih regiona cerebralnog korteksa. Iako je migrena sa aurom (MA) prevashodno funkcionalni poreme aj, koji je predstavljen talasom kortikalne depolarizacije/depresije kao biološkim supstratom bolesti, nedavna istraživanja pokazuju da se morfološke i mikrostrukturne promene mogu prona i u mozgu kod osoba koje imaju MA. Uticaj debljine cerebralnog korteksa i mikrostrukturnih promena, me utim, na složenost migrenske aure nije poznata. Ove praznine u razumevanju patofizioloških mehanizama koji dovode do nastanka MA mogu se premostiti razli itim neurovizuelizacionim tehnikama.

CILJEVI: Ciljevi ove studije su višestruki: 1) da se proceni u estalost i vrste poreme aja viših kortikalnih funkcija koje se javljaju tokom vizuelne i/ili senzitivne aure, 2) da se proceni u estalost i klini ki uticaj interiktalno detektovanih mikroembolijskih signala (MES) kod pacijenata koji boluju od migrene sa višim kortikalnim poreme ajima (VKP) tokom aure, 3) da se istraže razlike u debljini cerebralnog korteksa izme u osoba koje imaju MA i zdravih ispitanika (ZI) i da se analizira mogu a lokalizaciona povezanost izme u debljine korteksa i razli itih oblika aure, i 4) da se istraži integritet bele moždane mase projekcionih, asocijativnih i komisuralnih nervnih vlakana kod osoba koje imaju MA, kao i da se opiše mogu a razlika integriteta bele moždane mase u odnosu na kompleksnost migrenske aure.

MATERIJALI I METODE: Ova studija se sastoji od etiri istraživanja u kojima su u estvovala razli ite kohorte koje su sa injavale osobe koje imaju MA. Prvo, su klini kim intervujom 60 osoba koje imaju MA dobijeni podaci o simptomima i demografskim podacima, a posebno o VKP tokom aure uz pomo specijalno dizajniranog upitnika. Nakon toga, pacijenti su podeljeni u dve grupe, u odnosu na VKP, koje su upore ene u odnosu na demografske podatke i karakteristike aure. Zatim je istraživano prisustvo MES kod grupe sa VKP (VKP grupa), grupe bez VKP (Kontrolna grupa I), i ZI (Kontrolna grupa II). MES su detektovani transkranijalnim Dopplerom. Posebno su analizirani demografski podaci, karakteristike bolesti i

detektovani MES izme u ovih grupa, i određeni su nezavisni prediktori za javljanje VKP tokom aure. Morfometrijska analiza cerebralnog korteksa je urađena kod osoba sa MA i ZI, uparenih po polu i godinama života. Magnetna rezonanca je primenjena za identifikaciju razlike u debljini korteksa između osoba koje imaju MA i ZI, a onda i između MA podgrupa koje su formirane na osnovu kompleksnosti aure - grupu obolelih koji imaju samo vizuelne fenomene i grupu sa kompleksnim oblikom aure (senzitivna i disfazi na aura/drugi VKP). Na kraju, osobe sa MA i ZI, usklađeni prema polu i godinama života, upoređeni su u odnosu na parametre difuzivnosti dobijenih pomoću difuzionog tenzornog imidžinga. Isto tako, ispitane su karakteristike bolesti kod osoba koje imaju MA u odnosu na vrednosti frakcione anizotropije (FA), srednje difuzivnosti (MD), radijalne difuzivnosti (RD) i aksijalne difuzivnosti (AD).

REZULTATI: Od ukupno 60 pacijenata, 39 (65 %) je prijavilo najmanje jedan VKP tokom aure. Kod pacijenata koji su imali VKP zabeleženo je duže trajanje aure ($28,51 \pm 16,39$ vs. $19,76 \pm 11,23$ minuta, $p=0,016$). Najčešći VKP tokom aure bili su motorna disfazija - 32 (82 %) i disnomija - 12 (31 %). Motorna disfazija je češće prijavljivana u grupi pacijenata koji su pored vizuelne imali i senzitivnu auru ($p=0,002$). Broj VKP je pozitivno korelirao sa trajanjem aure ($p=0,003$). MES je detektovan kod 10 (29 %) pacijenata iz VKP grupe, što je bilo značajno više u poređenju sa jednim (3 %) u Kontrolnoj grupi I i dvoje (6 %) u Kontrolnoj grupi II. Kao nezavisni prediktori VKP tokom aure izdvojili su se: duže trajanje aure, prisustvo somatosenzornih simptoma tokom aure i MES detektovani interiktalno. U poređenju sa ZI, osobe koje imaju MA imale su značajno tanji cerebralni korteks u levom donjem temporalnom girusu, levom lateralnom orbitofrontalnom korteksu, desnom medijalnom orbitofrontalnom i insularnom korteksu. Pacijenti sa kompleksnom aurom, u odnosu na pacijente sa samo vizuelnom aurom, imali su značajno veću prosečnu debljinu cerebralnog korteksa preko obe hemisfere mozga, posebno u desnom donjem parijetalnom i levom donjem temporalnom girusu. Zatim, rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u anizotropiji bele mase između MA i ZI grupe, međutim, uočene su smanjene prosečne vrednosti MD, RD i AD u traktovima desne hemisfere kod osoba koje imaju MA, naročito kod onih sa VKP tokom aure. Takođe, uočeno je da su češći napadi migrene povezani sa nižim prosečnim vrednostima MD u asocijativnim traktovima leve i desne moždane hemisfere, kao i nižim prosečnim vrednostima RD u asocijativnim traktovima

u desnoj hemisferi i nižim prose nim vrednostima AD u asocijativnim traktovima u levoj hemisferi. Duže trajanje bolesti bilo je povezano sa nižim prose nim vrednostima MD i RD u asocijativnim traktovima u desnoj i levoj hemisferi, nižim prose nim vrednostima AD u asocijativnim traktovima u levoj hemisferi, i ve im prose nim vrednostima FA u asocijativnim traktovima u desnoj i levoj hemisferi mozga.

ZAKLJ CI: VKP tokom aure se javljaju esto i na njihovu pojavu uti e trajanje aure. Rezultati pokazuju da postoji povezanost izme u VKP i MES detektovanih kod pacijenata koji imaju migrenu sa VKP tokom aure. Kod osoba koje imaju MA cerebralni korteks je tanji od korteksa kod ZI u frontalnom, parijetalnom i insularnom regionu. Ve a debljina korteksa korelira sa kompleksnijim oblicima aure što može da bude zna ajno za shvatanje patofizioloških mehanizama MA. Na osnovu rezultata dobijenih analizom parametara difuzivnosti može se zaklju iti da postoje mikrostrukturne promene u belo j masi kod osoba sa MA, kao i da te promene možda ukazuju na progresivnu prirodu bolesti. Na osnovu rezultata ove studije se može zaklju iti da postoje razlike izme u tipi ne aure sa poreme ajem u jednom primarnom senzornom centru, naj eš e vizuelnom (jednostavna aura) i tipi ne aure koja zahvata i sekundarne senzorne regije ili više primarnih senzornih centara simultano (kompleksna aura).

Klju ne re i: Migrena sa aurom, viši kortikalni poreme aji, mikroembolijski signali, debljina cerebralnog korteksa, difuzioni tenzorni imidžing (DTI)

Nau na oblast: Medicina

Uža nau na oblast: Neuroradiologija

ABSTRACT

INTRODUCTION: Migraine is the sixth most common cause of adult disability worldwide. Aura occurs in 20 % of patients with migraine. Patients with migraine with aura (MA) often experience a variety of visual and somatosensory phenomena and disturbances of higher cortical functions during the aura, suggesting the involvement of different cortical areas. Although, MA is concerned as a functional disorder, underlined with cortical spreading depolarization/depression as a biological substrate of disease, recent investigations suggest morphological and microstructural changes of migraineurs brain. Specifically, an influence of cortical thickness and microstructural changes on a complexity of migraine aura is unknown. These gaps in understanding of MA pathophysiology may be bridged by various neuroimaging modalities.

GOALS: Objectives of this study are manifold: 1) to evaluate the frequency and types of disturbances of higher cortical functions that occur during visual and/or somatosensory aura, 2) to evaluate the prevalence and clinical impact of interictal microembolic signals (MES) in patients suffering from migraine with higher cortical dysfunction (HCD), 3) to explore cortical thickness difference in migraineurs with aura compared to healthy subjects (HS) and to delineate a possible difference between cortical thickness and different aura phenotypes, and 4) to explore integrity of white matter of the projection, association and commissural fibers in migraineurs with aura and to delineate a possible difference according to complexity of migraine aura.

MATERIALS AND METHODS: This study comprises of four investigations with a different cohort of migraineurs with aura. First, we interviewed 60 migraineurs with aura about their symptoms and demographic data, diligently collecting information about HCD with the help of a specially designed questionnaire. Consequently, patients were divided into two groups (with and without HCD) and were compared in terms of demographic data and aura characteristics. Then we investigated a presence of MES in HCD group, Non-HCD (Control group I), and HS (Control group II). We used a Doppler instrument to detect microemboli. Demographic data, disease features and the detection of MES between these groups, as well as the predictors of HCD during the aura, were analyzed. Surface-based morphometry was used to identify differences in cortical thickness between MA and HS, and then between MA subgroups. Lastly,

migraineurs with aura and HS, matched by gender and age, were selected for comparison in regard to diffusivity parameters obtained by diffusion tensor imaging. Also, disease features in migraineurs were investigated relative to fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD).

RESULTS: From all 60 patients, 39 (65 %) patients reported at least one HCD during the aura. The patients with HCD had longer-lasting auras (28.51 ± 16.39 vs. 19.76 ± 11.23 minutes, $p=0.016$). The most common HCD were motor dysphasia in 32 (82 %) patients and dysnomia in 12 (31 %) patients. Motor dysphasia was more often reported by patients with visual and somatosensory aura ($p=0.002$). The number of HCDs was positively correlated with the aura duration ($p=0.003$). MES was detected in ten (29 %) patients from the HCD group, which was significantly higher compared to one (3 %) in Control group I and two (6 %) subjects in Control group II. A longer duration of aura, the presence of somatosensory symptoms during the aura and the presence of interictal MES were independent predictors of HCD during the aura. Compared to HS, migraineurs with aura had significantly thinner cortex in the left inferior temporal gyrus, left lateral orbitofrontal cortex, right medial orbitofrontal and insular cortex. Patients with complex aura, in comparison to patients with an only visual aura, had significantly higher average cortical thickness over both hemispheres, especially in the right inferior parietal and left inferior temporal gyrus. Further, the results showed that there was no significant difference in anisotropy of the white matter between MA and HC groups; however, we found reduced average values of MD, RD and AD in the tracts of the right hemisphere in patients with MA, especially those with HCD during the aura. Also, more frequent migraine attack was associated with lower average MD values in associative tracts of the left and right hemisphere, as well as lower average RD values in associative tracts of the right hemisphere and lower average AD values in associative tracts of the left hemisphere. Longer duration of the disease was associated with lower average MD and RD values in associative tracts of the right and left hemisphere, lower average values of AD in associative tracts of the left hemisphere, and higher average FA values in the associative tracts of the right and left hemisphere.

CONCLUSIONS: HCD during the aura occur more often than previously thought. The aura duration has some influence on the HCD. The present findings indicate that HCD

and MES are related in patients with migraine with aura. Migraineurs with aura demonstrate thinner cortex from HS in frontal, parietal and insular regions, and increased cortical thickness in regard to the complexity of the aura. Thicker cortex in patients with complex aura regard to patients with only visual aura could be important for understanding of pathophysiological mechanisms of a migraine with aura. Based on the results obtained by analyzing the parameters of diffusivity can be concluded that there are microstructural changes in the white matter in people with migraine with aura, and that these changes could indicate the progressive nature of the disease. We can conclude that the typical aura can be divided into simple (a disorder that affects only one primary sensory center, mostly visual) and complex (a disorder that affects primary and secondary sensory regions or several primary sensory centers simultaneously) subtypes.

Keywords: Migraine with aura, Higher cortical dysfunctions, Microembolic signals, Cortical thickness, diffusion tensor imaging (DTI)

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Neuroradiology

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Klasifikacija migrene sa aurom	1
1.2. Epidemiologija i kliničke manifestacije migrene sa aurom	2
1.3. Patofiziologija migrene sa aurom	4
1.3.1. Patofiziologija aure	4
1.3.2. Patofiziologija glavobolje u migreni sa aurom	6
1.4. Neurovizuelizacione tehnike i migrena sa aurom	7
1.4.1. Transkranijalni Dopler (TCD)	7
1.4.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga	8
1.4.2.1. Konvencionalna MR	8
1.4.2.2. MR morfometrija u migreni	9
1.4.2.3. Difuzioni tenzorni imidžing (DTI) u migreni	10
1.4.2.4. Funkcionalna MR (fMRI) u migreni	13
1.4.2.5. Magnetna rezonantna spektroskopija (MRS)	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Period ispitivanja i populacija ispitanika	16
3.1.1.1. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adultnoj populaciji	16
3.1.1.2. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adolescentnoj populaciji	17
3.1.2. Prevalencija i klinički značaj interiktalno detektovanih MES kod migrene sa aurom	17
3.1.3. Povezanost debljine cerebralnog korteksa i parametara difuzivnosti sa kliničkim manifestacijama migrenske aure	18
3.2. Metode	20
3.2.1. Epidemiološki upitnik	20
3.2.2. Detekcija mikroembolijskih signala	21
3.2.3. TCD <i>Bubble</i> test	22
3.2.4. <i>Surface-based morphometry</i>	22
3.2.5. Difuzioni tenzorni imidžing	23

3.3. Statisti ka analiza	24
4. REZULTATI	26
4.1.1. Uсталost i tip poreme aja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adultnoj populaciji	26
4.1.2. Prikaz odabranih aura migrene sa hipotetskim prate im talasom kortikalne depolarizacije u regionima korteksa koji su asocirani sa simptomima aure	29
4.1.3. Uсталost i tip poreme aja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adolescentnoj populaciji	35
4.2. Prevalencija i klini ki zna aj interiktalno detektovanih mikroembolijskih signala kod migrene sa aurom	37
4.3. Povezanost debljine cerebralnog korteksa i klini ke manifestacije migrenske aure	41
4.3.1. Karakteristike u esnika	41
4.3.2. Pore enje debljine korteksa izme u pacijenata sa MA i zdravih osoba	41
4.3.3. Pore enje fokalne debljine korteksa izme u pacijenata sa MA i zdravih osoba	43
4.3.4. Pore enje debljine korteksa izme u MA sa i bez viših kortikalnih poreme aja tokom aure	45
4.3.5. Pore enje fokalne debljine korteksa izme u MA sa i bez viših kortikalnih poreme aja tokom aure	47
4.3.6. Korelacija izme u debljine korteksa i karakteristika aure	49
4.4. Povezanost parametara difuzivnosti i klini ke manifestacije migrenske aure	49
4.4.1. Karakteristike u esnika	49
4.4.2. Pore enje DTI parametara izme u pacijenata sa MA i zdravih osoba	50
4.4.3. Pore enje DTI parametara izme u pacijenata koji imaju migrenu sa i bez VKP tokom aure	55
4.4.4. Korelacija izme u DTI parametara i karakteristika aure	60
4.4.5. Voksel po voksel analiza DTI parametara unutar odre enih traktova izme u osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih osoba	61
5. DISKUSIJA	69
6. ZAKLJU CI	87
7. LITERATURA	89

1. UVOD

Primarne glavobolje su me u naj eš im oboljenjima u populaciji. U primarne glavobolje se svrstava i migrena; pored glavobolja tenzionog tipa, trigeminalnih autonomnih glavobolja i ostalih primarnih glavobolja (IHS, 2013). Opisi klini kih manifestacija migrene datiraju još iz anti kog vremena, ali je tek u drugom veku nove ere Galen upotrebio naziv *hemicrania* i tako istakao jednu od estih osobina glavobolje u migreni - lateralizovanost. Zanimljivo je da je tek po etkom 17. veka prvi put jasno opisana migrenska aura i prodromalni simptomi migrene. Prva publikacija o vizuelnoj auri migrene pripisuje se Faterovoj disertaciji iz 1723. godine, dok je Tomas Vilis prvi jasno prikazao celu klini ku sliku migrene (Martinovi , 2006). Kroz istoriju mnoge poznate li nosti su bolovale od migrene: Julije Cezar, Tomas Džeferson, Napoleon, Fridrih Ni e, Vinsent Van Gog, Sigmund Frojd, Virdžinija Vulf, Elvis Prisli, kao i mnogi drugi. Danas, migrena sa aurom predstavlja patofiziološki, nozološki i farmakološki izazov za neurologe i istraživa e u polju neuronauka.

1.1. Klasifikacija migrene sa aurom

Migrena ima dva osnovna podtipa: migrena bez aure i migrena sa aurom. Migrena bez aure je klini ki sindrom koji se karakteriše glavoboljom specifi nih osobina i udruženih simptoma. Migrena sa aurom se primarno karakteriše tranzitornim fokalnim neurološkim simptomima koji naj eš e prethode ili ponekad prate glavobolju (Hansen et al, 2012). Klini ki se napad migrene sastoji od pet faza: prodromalne faze, aure, glavobolje, postdromalne i interiktalne faze.

Prema Me unarodnoj klasifikaciji glavobolja migrena sa aurom se može podeliti na: migrenu sa tipi nom aurom, migrenu sa aurom moždanog stabla, hemiplegi nu migrenu i retinalnu migrenu (IHS, 2013).

Smatra se da osoba ima migrenu sa aurom ukoliko ima dva ili više ataka koji ispunjavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze. Prvi kriterijum podrazumeva prisustvo jednog ili više potpuno reverzibilnog simptoma aure koji nastaju usled fokalnih poreme aja cerebralnog korteksa ili produžene moždine. Drugi kriterijum podrazumeva prisustvo najmanje dve od etiri karakteristike: najmanje jedan simptom u

auri koji postepeno progredira i traje duže od pet minuta ili više simptoma u auri koji se javljaju sukcesivno; da svaki pojedina an simptom traje 5-60 minuta; da je najmanje jedan simptom unilateralan i da se glavobolja javlja tokom ili neposredno nakon aure (IHS, 2013).

Tipični simptomi aure su homonimni vizuelni simptomi sa pozitivnim (svetlaci u vidnom polju) i negativnim (ispad u vidnom polju) fenomenima koji se javljaju kod 99 % obolelih (Eriksen et al, 2005); ređe su prisutni jednostrani pozitivni (trnjenje) i negativni (utrnulost) senzitivni fenomeni (54 % obolelih), kao i disfazija (32 %) ili ostali viši kortikalni poremećaji (VKP) (Cologno et al, 1998; Vincent and Hadjikhani, 2007). Migrenska aura se razvija postepeno tokom 5 do 20 minuta i uobičajeno traje do 60 minuta, izuzev motornih simptoma koji mogu trajati duži vremenski period. Treba imati na umu i da se motorna aura izdvaja od ostalih oblika aure zbog svoje jasne genetske patofiziološke osnove (IHS, 2013).

1.2. Epidemiologija i kliničke manifestacije migrene sa aurom

Epidemiološke studije su dokumentovale visoku prevalenciju migrene u opštoj populaciji i veliki socio-ekonomski, kao i lični uticaj na osobu koja ima migrenu. Prevalencija migrene u adultnoj i adolescentnoj populaciji je 11 %, a jedna trećina pacijenata doživljava i auru koja prethodi ili se javlja tokom migrene (Stovner et al, 2007; Wöber-Bingöl, 2013). Tri puta je češća u žena nego muškaraca (MacGregor et al, 2011). Najčešće se pojavljuje u adolescenciji, ali može da se javi u bilo kom starosnom dobu. Procenjuje se da 25 % osoba koje boluju od migrene sa aurom imaju četiri ili više napada migrene sa aurom u toku mesec dana (Lipton et al, 2007). Osobe koje pate od migrene sa aurom, često imaju i migrenske napade bez aure (Queiroz et al, 1997).

Kod 39 % osoba sa tipičnom aurom javljaju se samo vizuelni fenomeni, dok se kod 28 % javlja kombinacija vizuelnih i senzitivnih, a kod 25 % vizuelnih, senzitivnih i disfazičnih fenomena tokom aure. Kombinacije ovih fenomena se javljaju sukcesivno u 96 % aura, a simultano u 4 % (Eriksen et al, 2005).

Postoji velika raznolikost vizuelnih simptoma koji su povezani sa migrenom. Oko polovine osoba koje imaju vizuelnu auru prijavljuju da počinju vizuelnog

fenomena nastaje u perifernom vidnom polju. Kod jedne petine osoba vizuelni fenomeni se javljaju uvek na istoj polovini vidnog polja (samo levoj ili samo desnoj), dok se kod četvrtine zahva ene strane vidnog polja menjaju iz napada u napad. Kod 30 % osoba vizuelni fenomeni su u crno-belom spektru boja, dok 18 % osoba opisuje i vizuelne fenomene koji su uvek pra eni višebojnim spektrom (Queiroz et al, 2011). Vizuelni fenomeni su naj eš e manifestuju kao: mutan vid (kod 54 % obolelih), svetlucaju e ta ke koje se postepeno šire preko vizuelnog polja (scintilantni skotomi) (47 %), nepravilne svetlucaju e linije (fortifikacioni spektar) (42 %); dok se re e javljaju prosopagnozija, palinopsija, makropsija, mikropsija, tamni skotomi i mozai an vid (Sandor et al, 2004; Belcastro et al, 2011).

Senzitivna aura se manifestuje trnjenjem ili utrnuloš u polovine tela, i naj eš e zahvataju šaku (96 %), celu ruku i/ili polovinu lica (67 %) i jezika. Senzitivni fenomeni koji zahvataju istostrani donji ekstremitet su tako e mogu i. Kod osoba koje prijavljuju paresteziju polovine lica i jezika, esto se javlja i poreme aj govora ili razumevanja koji nije u direktnoj vezi sa parestezijom (Russell and Olesen, 1996).

Migrena predstavlja neurovaskularni poreme aj koji se karakteriše unilateralnim pulsiraju im bolom glave koji je pra en mu ninom, fotofobijom, fonofobijom i razli itim autonomnim, kognitivnim, emocionalnim i motornim poreme ajima (IHS, 2013). Epizodi ni napadi migrene sa aurom uti u na svakodnevne obaveze i remete porodi ne odnose. U kampanji “*Global Burden of Disease Survey 2013*”, migrena je rangirana kao tre i naj eš i poreme aj i šesti specifi ni uzrok onesposobljenosti širom sveta (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015). Tako e, rezultati mnogih studija sugerišu da osobe koje boluju od migrene imaju ve u sklonost ka kardiovaskularnim bolestima, metaboli kim poreme ajima i depresiji (Kruit et al, 2010; Breslau et al, 2003; Casucci et al, 2012).

1.3. Patofiziologija migrene sa aurom

1.3.1. Patofiziologija aure

Raznolikost simptoma u migreni sa aurom sugerise da je migrena više od glavobolje. Migrena sa aurom predstavlja neurološki poremećaj, koji obuhvata produženu moždinu, kao i više kortikalnih i subkortikalnih regiona koji regulišu autonomne, afektivne, kognitivne i senzorne funkcije (Burstein et al, 2015).

Sve do početka osamdesetih godina prošlog veka "vaskularna" teorija je korišćena za objašnjavanje nastanka aure u migreni. Po ovoj teoriji aura nastaje nakon vazokonstriktorne faze u migrenskom napadu (Tunis and Wolff, 1953). Međutim, već sredinom godina prošlog veka promovisana je "neurogena" teorija koja ukazuje na to da je aura klinička manifestacija poremećaja funkcije neurona u okcipitalnom korteksu koji dovode do širenja depolarizacije koja je zatim praćena kortikalnom depresijom (Lauritzen, 1994). Lashley (Lashley, 1941) je nacrtao progresiju vizuelnih simptoma u vidnom polju u sopstvenoj migrenskoj auri i mapirao delove zahvaćenog okcipitalnog korteksa u odnosu na doživljene simptome, a zatim zaključio da aura progredira u korteksu brzinom od približno 3 mm/minuti. U isto doba, Leao (Leao, 1944), je opisao elektrofiziološki fenomen koji se karakteriše hiperekscitabilnošću u neurona koji prati depresija aktivnosti (*Cortical spreading depression* - CSD), a nastaje i širi se preko kortikalnih regiona u mozgu eksperimentalnih životinja brzinom od 3-4 mm/minuti, nakon hemijskog ili mehaničkog stimulusa. Iz svih tih činjenica Milner (Milner, 1958) je zaključio da migrenska aura nastaje usled talasa kortikalne depolarizacije (TKD) i posledične depresije funkcije neurona. Kasnija neuroradiološka istraživanja su potvrdila postojanje TKD tokom migrenske aure (Olesen et al, 1981; Cutrer et al, 1998; Hadjikhani et al, 2001).

Danas se TKD definiše kao sporo propagirajuć i talas depolarizacije neurona i glijalnih ćelija, praćen supresijom spontane neuronske aktivnosti, tokom i nakon koje nastaju kompleksne i varijabilne promene u dijametru krvnih sudova, protoka krvi i energetskog metabolizma moždanog parenhima (Charles and Brennan, 2009). Ipak, istraživanja još uvek nisu potvrdila zašto se TKD spontano javlja i zašto se migrenska aura toliko razlikuje od osobe do osobe (Noseda and Burstein, 2013). Različite hipoteze

sugerišu da inicijalna depolarizacija neurona nastaje usled povećanog efluksa kalijuma, influksa natrijuma i kalcijuma, oslobađanja veće koncentracije glutamata i ATP-a (Hansen and Zeuthen, 1981; Schock et al, 2007; Charles and Brennan, 2009); kao i ushodne regulacije gena uključenih u inflamatorne procese i enzimske aktivnosti (Karatas et al, 2013).

Savremeni rezultati sugerišu da se mozak osoba koje imaju migrenu, posebno onih koji imaju migrenu sa aureom, funkcionalno razlikuje od osoba koje nemaju migrenu (Spreafico et al, 2004). Posebno su istražene funkcionalne razlike u vizuelnom sistemu. Analizom vizuelnih evociranih potencijala pokazano je kod osoba sa migrenom sa aureom postojanje visokih amplituda i smanjene latencije talasa u odnosu na osobe koje nemaju migrenu. Takođe, pokazano je da je potreban manji intenzitet stimulacije da bi se postigao odgovor kod osoba koje imaju migrenu sa aureom u odnosu na one koji imaju migrenu bez aure, što ukazuje na hiperekcitabilnost neurona u vizuelnom sistemu (Young et al, 2004).

Pored funkcionalnih promena centralnog nervnog sistema postoje i promene cerebralnog protoka krvi tokom migrenske aure (Charles and Brennan, 2009). Pre ili istovremeno sa početkom simptoma aure, regionalni cerebralni protok krvi se smanjuje u delu korteksa koji odgovara klinički zahvaćenim regionima, a isto i izvan tih regiona. Smanjenje protoka krvi obično počinje posteriorno i širi se anteriorno isto ispod ishemijske praga (Bednarczyk et al, 1998; Cutrer et al, 1998). Nakon jednog do nekoliko sati, u istom regionu se odvija postepeni prelazak u hiperemiju. TKD je, najverovatnije, u osnovi ovog fenomena (Nielsen et al, 2000). Takođe, pokazano je da vizuelna stimulacija kod osoba koje imaju migrenu sa aureom u interiktalnoj fazi dovodi do povećanog cerebrovaskularnog odgovora, tj. zabeležena je hiperemija u obe srednje i zadnje moždane arterije (Nedeltchev et al, 2004).

Interesantna činjenica da je migrena sa aureom češća kod žena dovodi u vezu predispoziciju ka javljanju TKD sa aktivnošću u polnih hormona. Pokazano je da i estrogen i progesteron mogu da povećaju predispoziciju ka TKD (Sachs et al, 2007), iako specifični mehanizmi koji dovode do modelovanja predispozicije ka TKD preko polnih hormona nisu poznati u potpunosti (Eikermann-Haerter et al, 2009).

Migrenska aura se manifestuje kroz različite fenomene. Najvažniji faktor koji dovodi do pojave migrenske aure je hiperekcitabilnost neurona, koji su usled smanjenog praga podražljivosti podložniji pojavi TKD. Strukturni, funkcionalni i metabolički poremećaji su u osnovi nastanka hiperekcitabilnosti neuromreže.

Takođe, pretpostavlja se da su pored korteksa, i subkortikalne strukture centralnog nervnog sistema uključene u patofiziološke mehanizme migrene sa austom na šta ukazuje često prisutni osećaj razdražljivosti ili umora tokom prodromne faze migrene koji se javljaju dan pred migrenski napad (IHS, 2013).

1.3.2. Patofiziologija glavobolje u migreni sa austom

Kako migrenska aura dovodi do glavobolje i koji su sve patogenetski mehanizmi uključeni u nastanak migrene nije u potpunosti razjašnjeno. Veruje se da je migrena sa austom posledica kompleksnih genetskih poremećaja različite penetrantnosti (Russell and Olesen, 1993; Montagna, 2008) što otežava razumevanje patofizioloških mehanizama koji dovode do varijabilnih kliničkih manifestacija. Na genetsku predispoziciju utiču multifaktorske promene spoljašnje sredine i ljudskog organizma, što dalje doprinosi kompleksnosti patogenetskih mehanizama migrene. Poremećaji ekscitabilnosti neuromreže mogu da budu u korteksu, periakveduktalnoj sivoj masi ili hipotalamusu (Welch et al, 2001; Borysovykh Bogdanov et al, 2015). Poznato je da TKD može da stimuliše kaudalno jedro V kranijalnog nerva preko aferentnih grana meningealnih nociceptora (Zhang et al, 2010), za koje se smatra da je deo centralnog mehanizma nastanka bola u migreni. Podražavanje nervnih aferentnih vlakana trigeminalnog sistema može da dovede do neurogene inflamacije i posledične duralne vazodilatacije (Moskowitz, 1993). Hemijski medijatori koji učestvuju u neurogenom zapaljenju su supstanca P, peptid genski srodan kalcitoninu (CGRP) i neurokinini (Moskowitz and Macfarlane, 1993; Russo, 2015). Usled neurogene inflamacije trigeminovaskularnog sistema (Stankewitz et al, 2011), može da nastane i centralna senzibilizacija koja je, verovatno, važan mehanizam za održavanje glavobolje (Burstein et al, 2015). Vaskularne promene tokom migrenskog napada se smatraju posledicom poremećaja neuromreže u trigeminalnom sistemu koje pored vaskularnih promena dovode i do pojave bola (Zhang et al, 2011).

Serotonin je posebno značajan neurotransmiter u patogenezi migrenskog bola (Cui et al, 2013). Serotoninerški sistem u centralnom nervnom sistemu deluje kao modulator koji se suprotstavlja dejstvu stresora. Takođe, serotoninerški neuroni direktno kontrolišu moždanu mikrocirkulaciju (Cohen et al, 1999). Dakle, disfunkcija serotoninerških neurona može da dovede do smanjene perfuzije cerebralnog korteksa što može da bude značajan faktor etiopatogeneze migrenskog napada.

1.4. Neurovizuelizacione tehnike i migrena sa aurom

1.4.1. Transkranijalni Dopler

Transkranijalna Dopler (TCD) ultrasonografija predstavlja relativno jeftinu, neinvazivnu metodu koja u realnom vremenu meri karakteristike protoka krvi i prikazuje cerebrovaskularnu hemodinamiku (Purkayastha and Sorond, 2012).

TCD ultrasonografija se zasniva na principu Doplerovog efekta. Prema tom principu, ultrazvučni talasi iz Dopler sonde se prenose kroz lobanju i reflektuju od eritrocita koji se kreću kroz intracerebralne krvne sudove (Arnolds and von Reutern, 1986). Parametri koji se ovom tehnikom mogu zabeležiti su: brzina protoka krvi i pulsatilni indeks (koristan parametar za praćenje rezistencije krvnog suda distalno od insonijacije). TCD može biti koristan za detekciju desno-levog šanta (TCD *Bubble test*), mikroembolijskih udara (MES) i za testiranje cerebrovaskularne autoregulacije.

Kod osoba koje imaju migrenu sa aurom često je prisutan desno-levi šant, ali sa obzirom da incidencija prisustva desno-levog šanta kod zdrave populacije nije zanemarljiva, kao i da se nakon zatvaranja šanta kod osoba koje imaju migrenu sa aurom napadi i dalje javljaju, povezanost između postojanja šanta i migrene sa aurom ostaje spekulativna (Finocchi and Del Sette, 2015). Neka istraživanja pokazuju da se frekvencija migrene sa aurom smanjuje nakon zatvaranja ovalnog otvora između pretkomara srca (Biasco et al, 2014), međutim, karakteristike migrenske aure i glavobolje se ne razlikuju kada se upore osobe koje imaju ili nemaju desno-levi šant (Podgorac et al, 2015).

MES se mogu detektovati tokom insonijacije intracerebralnog krvnog suda kao prolazni signali visokog inteziteta (Kassab et al, 2007). Poreklo MES može da bude raznoliko (Sliwka et al, 1995). Nedavna istraživanja su pokazala da kumulativan efekat mikroembolizacije intracerebralnih krvnih sudova može da dovede do poremećaja kognitivnog statusa. Tako e, utvrđeno je da MES, usled smanjenjene saturacije kiseonikom moždanog tkiva, mogu da izazovu TKD i posledično napad migrene sa aureom (Nozari et al, 2010; Caputi et al, 2010; Shin et al, 2012).

1.4.2. Magnetna rezonanca (MR) mozga u migreni

1.4.2.1. Konvencionalna MR u migreni

MR mozga je najvažniji vizuelni modalitet u detekciji strukturalnih modaliteta mozga. Tehnike neurovizuelnog pomoću u MR su raznovrsne i mnogobrojne. Konvencionalni protokol MR mozga podrazumeva najmanje tri sekvence (T1W, T2W i FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery) u tri ravni (aksijalna, koronalna i sagitalna).

Meta-analiza sedam retrospektivnih studija pokazala je da osobe sa migrenom imaju veći broj lezija u moždanom parenhimu nego zdrave osobe (Swartz and Kern, 2004). Međutim, ove lezije kod osoba koje boluju od migrene nemaju kliničke manifestacije (Swartz and Kern, 2004; Hougaard et al, 2014a). Tako e, lezije detektovane MR pregledom mozga kod osoba koje imaju migrenu sa aureom ne korespondiraju sa simptomima tokom migrenske aure i glavobolje (Igarashi et al 1991).

Dugo vremena, migrena se smatrala epizodnim, multifaktorskim, neurovaskularnim poremećajem, koji ne ostavlja posledice na moždanom parenhimu, iako povezanost između migrene i lezija moždanog parenhima nije objašnjena (Kruit et al, 2005). CAMERA (*Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis*) studija je pokazala da osobe koje imaju migrenu imaju i veći broj lezija (subkliničkih infarkta) u zadnjoj cerebrovaskularnoj cirkulaciji sa predominacijom u cerebelumu (Kruit et al, 2005) u poređenju sa ispitanicima bez migrene, kao i da su dužina trajanja bolesti i frekvencija napada direktno proporcionalne sa brojem lezija u mozgu (Gozke et al, 2004; Kruit et al, 2010; Colombo et al, 2011), naročito kod žena

koje boluju od migrene (Palm-Meinders et al, 2012). Tako e, Kruit i saradnici su procenili da svaka deseta osoba koja ima najmanje jedan napad migrene sa aurom mese no ima i subklini ki infarkt u zadnjoj cerebrovaskularnoj cirkulaciji (Kruit et al, 2004).

1.4.2.2. MR morfometrija u migreni

Savremeni neuroimidžing je doveo do evolucije u shvatanju patofiziologije migrene sa aurom. Morfometrijska i funkcionalna istraživanja pomo u MR su detektovala morfološki i/ili funkcionalno izmenjen mozak kod osoba koje imaju migrenu sa aurom. Kako su ove promene povezane sa dužim trajanjem bolesti i ve om u estaloš u napada, migrena sa aurom može da ima kumulativni efekat na strukturalni i funkcionalni poreme aj mozga (Schwedt and Dodick, 2009). Savremeni neuroimidžing omogu ava bolje razumevanje patofiziologije migrene sa aurom i sekundarnog uticaja migrene na mozak što može da dovede do poboljšanja terapije i ishoda le enja.

Brojne studije sugerišu povezanost izme u migrenske aure i izmenjenog korteksa kod osoba koje imaju migrenu (DaSilva et al, 2007a). Istraživanja pokazuju da osobe sa migrenom sa aurom imaju disfunkcionalni korteks tokom (Hadjikhani et al, 2013) i/ili u interiktalnom periodu (Datta et al, 2013). Kod bolesnika registrovane su i morfološke promene korteksa kao što je smanjena površina inferiornog temporalnog kortikalnog girusa (Messina et al, 2013) ili smanjen volumen sive mase superiornog temporalnog, inferiornog frontalnog i precentralnog kortikalnog girusa (Valfre et al, 2008).

Nekoliko studija je istraživalo debljinu korteksa kod osoba sa migrenom sa aurom. Rezultati tih studija su veoma nedosledni, pa ak i kontradiktorni, od toga da nema nikakvih razlika izme u onih sa migrenom sa aurom i onih bez glavobolja, do toga da su registrovani razli iti delovi korteksa koji se zna ajno razlikuju u debljini korteksa izme u ove dve populacije (DaSilva et al, 2007; Datta et al, 2011; Maleki et al, 2012). Dok neke studije (Granziera et al, 2006; DaSilva et al, 2007a) pokazuju kod osoba sa migrenom sa aurom zadebljanje korteksa na mestu primarnog somatosenzornog regiona i regiona za obradu pokreta u vizuelnom korteksu (MT+ i V3A), druge

zaključuju da nema kortikalnih abnormalnosti (Datta et al, 2011). Hougaard i saradnici su pokazali da nema razlike u strukturama sive mase, kao ni u korteksu, u odnosu na karakteristike migrenske aure. Međutim, u istom istraživanju otkriveno je da debljina inferiornog frontalnog girusa značajno korelira sa učestalošću migrenskih napada sa aurom (Hougaard et al, 2015a).

Morfometrija zasnovana na vokselima (*Voxel-based morphometry* - VBM) spada u savremene napredne neurovizuelizacione tehnike koja prikazuje informacije o strukturnim razlikama između osoba sa migrenom sa aurom i onih koji nemaju auru ili glavobolju. Ovom tehnikom se može uporediti ceo moždani parenhim i/ili regionalni volumeni metodom *voxel-by-voxel*.

Pomoću VBM pronađeno je da kod osoba koje imaju migrenu postoje strukturne promene u insuli, prefrontalnom, cingularnom, desnom posteriornom parijetalnom i desnom orbitofrontalnom korteksu (Kim et al, 2008; Schmitz et al, 2008). Takođe, Kim i saradnici pokazuju da ponavljani migrenski napadi mogu da izazovu selektivne promene u svojoj masi koja je specifična za procesuiranje bola. Druge studije daju slične rezultate (Schmidt-Wilcke et al, 2008; Valfre et al, 2008), međutim, nisu pronađene promene u moždanim strukturama koje su specifične za migrenu kao što je produžena moždina (Bahra et al, 2001).

Rocca i saradnici koriste VBM da istraže da li osobe sa migrenom koje na konvencionalnoj MR mozga imaju detektovane lezije imaju i promene u gustini bele i sive mase u poređenju sa kontrolnom grupom bez migrene (Rocca et al, 2006a). Ovo istraživanje pokazuje da osobe sa migrenom imaju smanjenu gustinu sive mase u frontalnim i temporalnim režnjevima i cingulumu, kao i povećanu gustinu u periakveduktalnoj svojoj masi. Smanjena gustina sive mase kod osoba sa migrenom je korelirala sa godinama starosti, dužinom trajanja bolesti i sa brojem lezija u beloj masi.

1.4.2.3. Difuzioni tenzorni imidžing (DTI) u migreni

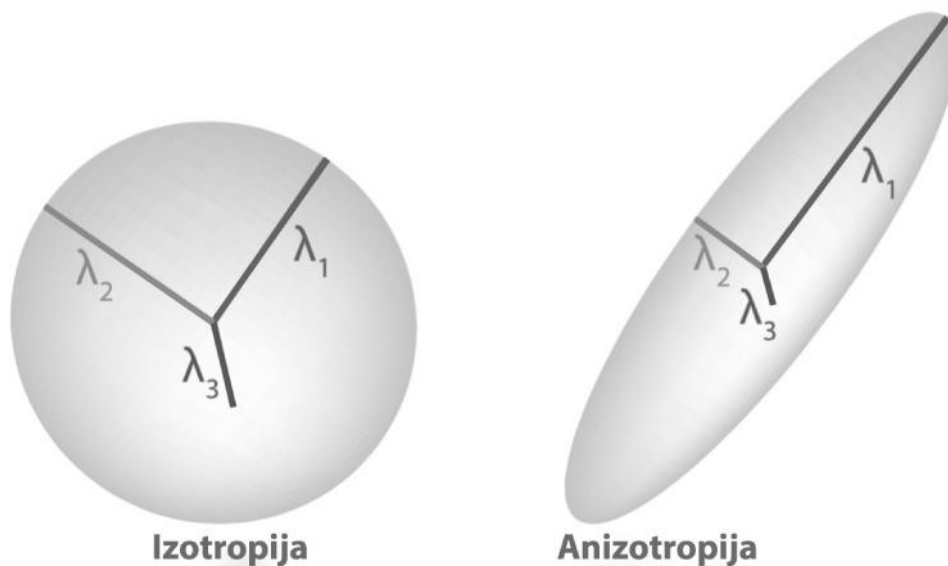
Difuzioni tenzorni imidžing (DTI) je metod za karakterizaciju mikrostrukturnih promena u moždanom parenhimu (Schwedt and Dodick, 2009). Difuzija je trodimenzionalan proces i predstavlja spontani transport materije ili energije pod

uticajem odgovaraju eg gradijenta iz zone više u zonu niže energije ili koncentracije. Kao i mnogi spontani procesi, difuzija je entropijski vo en proces u kojem se energija ili materija koja difunduje uniformno raspore uje u raspoloživom prostoru ime se pove ava entropija sistema. Ova pojava, koja se još naziva i Braunovo kretanje, ima veliku ulogu u definisanju difuzije koja predstavlja esencijalni fizi ki proces za normalno funkcionisanje živih sistema (Westin and O'Donnell, 2011).

DTI je važan za tkivo kao što je bela masa u mozgu, koje ima internu vlaknastu strukturu analognu anizotropiji koju imaju kristali. Voda u tom sluaju difunduje brže u pravcu i u skladu sa unutrašnjom strukturom, a sporije ako se pomera normalno na preferentni pravac kretanja (Alexander et al, 2007). To zna i da je difuzija molekula vode najbrža duž ili paralelna sa aksonima, a najsporija u pravcu normalnom na aksone. Pomo u DTI metode mogu se opisati veli ina, ugao i pravac difuzione anizotropije (Basser et al, 1996).

Konstruisanjem FA (*fractional anisotropy*) mapa može da se pokaže povezanost i pravac prostiranja puteva u centralnom nervnom sistemu. FA je me utim, veoma osetljiva na nehomogenost tkiva koje je uslovljeno prostiranjem vlakana unutar vokselu i parcijalne zapremine. Tako da se niža vrednost FA od o ekivane u regionima bele mase mozga može smatrati kao gubitak integriteta bele mase (Westin and O'Donnell, 2011).

Kada se meri difuzija vode postoji nekoliko na ina kojima se može kvantifikovati oblik tenzora u svakom vokselu. U DTI postoje etiri parametra koja se naj eš e koriste: FA, MD (*mean diffusivity*), RD (*radial diffusivity*) i AD (*axial diffusivity*). Ovi parametri su direktno povezani sa vrednostima tri glavna vektora (λ_1 , λ_2 i λ_3) u tenzoru (Slika 1). Karakterizacija svakog ovog vektora u tenzoru i njihovom kombinacijom dobijaju se glavni parametri. MD vrednost se dobija izra unavanjem prose ne vrednosti sva tri glavna vektora u tenzoru, dok FA vrednost predstavlja relativnu razliku između najdužeg vektora kada se uporedi sa druga dva kra a vektora (Alexander et al, 2007). Izra unavanjem vrednosti najdužeg vektora dobija se AD vrednost, dok se izra unavanjem srednje vrednosti zbira dva kra a vektora dobija RD vrednost.



Slika 1. FA meri frakciju tenzora koja može biti dodeljena anizotropnoj difuziji. FA indeks je odgovarajuće normalizovan tako da ima vrednost nula kada je difuzija izotropna (razdaljina koju pređu molekuli vode jednaka je u svim pravcima) i vrednost jedinice kada je difuzija ograničena duž samo jedne ose (anizotropija).

MD predstavlja obrnutu meru gustine membrana u tkivu. Povećana vrednost MD može da ukaže na nekrozu ili edem u moždanom parenhimu. Povećana vrednost RD ukazuje na neku degenerativnu ili preciznije demijelizacionu bolest centralnog nervnog sistema, dok smanjena vrednost AD ukazuje na aksonalnu degeneraciju (Westin and O'Donnell, 2011).

U poređenju sa ljudima koji nemaju glavobolje, osobe koje imaju migrenu sa aurom imaju snižene MD vrednosti u svojoj masi, dok u beloj masi nisu pronađene razlike (Rocca et al, 2006b). Takođe, nema razlike u vrednostima MD i FA u moždanom tkivu bez vidljivih lezija, upoređujući i osobe koje imaju vidljive lezije na konvencionalnom MR i onih koji nemaju, u populaciji koja ima migrenu (Rocca et al, 2003a). Koristeći DTI, Da Silva i sar. pronalaze regione u mozgu (ventroposteriorni medijalni talamus i korona radijata) koji se značajno razlikuju kod osoba sa migrenom u odnosu na zdravu populaciju (DaSilva et al, 2007b). Takođe, osobe koje imaju migrenu sa aurom imaju značajno snižene vrednosti FA optičkog sistema (Granziera et al, 2006; Rocca et al, 2008).

1.4.2.4. Funkcionalna MR (fMRI) u migreni

Funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) je tehnika neuroimidžinga za merenje moždane aktivnosti detektovanjem promene u cerebrovaskularnom protoku krvi. Najčešće korišćeni oblik fMRI se zasniva na principu BOLD (*blood oxygenation level dependent*) signala koji se bazira na različitim magnetnim osobinama oksigenisanog i dezokisigenog hemoglobina (Logothetis i Wandell, 2004). Dezokisigeni hemoglobin se ponaša kao paramagnetik, što znači da u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja dobija magnetne osobine. Zbog svoje relativno visoke spacijalne rezolucije fMRI ima mogućnost ne samo da detektuje, već i da lokalizuje hipersenzitivan korteks.

Kod osoba sa migrenom sa aurom fMRI studije su pokazale značajnu promenu BOLD signala koji prema temporalnim i spacijalnim karakteristikama odgovara TKD i u korelaciji je sa kliničkom slikom vizuelnih fenomena tokom aure (Olesen et al, 1981; Cao et al, 1999).

Nekoliko studija je istražilo odgovor okcipitalnog korteksa na vizuelnu stimulaciju pomoću fMRI i dalo inkonzistentne rezultate (Vincent et al, 2003; Huang et al, 2003; Huang et al, 2004). Otkriven je laterizacijski poremećaj u vizuelnom sistemu kod osoba kod kojih se aura uvek javlja na istoj strani (Hougaard et al, 2014b). Ti podaci ukazuju na hiperekscitabilnost u vizuelnom sistemu tokom interiktalne faze kod osoba koje imaju migrenu sa aurom (Hougaard et al, 2015b; Datta et al, 2013). Takođe, pokazano je da generator migrenskog napada sa aurom može da bude moždano stablo (Cao et al, 2002). Kod osoba sa migrenom koje imaju detektovane lezije na konvencionalnoj MR mozga, fMRI je pokazao veću aktivaciju primarnog senzitivnog korteksa u odnosu na osobe koje nemaju migrenu (Rocca et al, 2003b).

Pored kortikalnih funkcionalnih promena kod osoba koje imaju migrenu sa aurom, otkriveni su i subkortikalni hiperfunkcionalni poremećaji u periakveduktalnoj sivoj masi (Weiller et al, 1995), crvenom jedru i substanciji nigri (Cao et al, 2002), hipotalamusu (Denuelle et al, 2007), kao i zadnjem delu talamusa (Burstein et al, 2010); a hipofunkcionalni poremećaji u kuneiformnom jedru (Moulton et al, 2008), kaudatusu, putamenu i palidumu (Maleki et al, 2011b).

1.4.2.5. Magnetna rezonantna spektroskopija (MRS) u migreni

Magnetna rezonantna spektroskopija se koristi za dobijanje podataka o hemijskim i fizi kim svojstvima molekula. Ovom metodom se može odrediti struktura biopolimera, što zna ajno unapre uje dijagnostiku neuroloških oboljenja.

MRS se, tako e, primenjuje za pore enje odgovora vizuelnog korteksa na vizuelne stimuluse (Sarchielli et al, 2005). MRS omogu ava merenje metaboli ke aktivnosti nakon aktivnosti neurona. Kod osoba sa migrenom sa aurom pokazano je smanjenje signala za N-acetilaspargat i kreatin/fosfokreatin (Erdélyi-Bótor et al, 2015); kao i pove anje signala za laktate u pore enju sa onima koji nemaju auru ili glavobolje (Sarchielli et al, 2005). Ovakav nalaz može da ukaže na ošte enu funkciju mitohondrija u okcipitalnom korteksu kod osoba koje imaju migrenu sa aurom. Ostaje nejasno, ipak, zašto osobe koje pored vizuelnog imaju još neki dodatni simptom u auri nemaju povišen signal za laktate ukoliko nema vizuelne stimulacije, dok je kod osoba koje imaju samo vizuelnu auru signal za laktate stalno povišen (Sandor et al, 2005). Druge studije su pokazale niži nivo Mg^{2+} u okcipitalnom korteksu kod osoba sa migrenom sa aurom, što dovodi do ve e podražljivosti neurona i omogu ava predispoziciju ka razvijanju TKD (Boska et al, 2002).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Sa aspekta nozologije migrena sa aurom zbog svojih različitih oblika manifestacije aure i raznovrsnih varijacija u simptomima, kako između pojedinaца, tako i kod istog pojedinca, predstavlja zanimljiv fenomen za istraživanje i svrsishodno klasifikovanje.

Zato su ciljevi ove disertacije:

- 1) Nozološka analiza migrenske aure sa ciljem mapiranja pretpostavljenih puteva širenja CSD.
- 2) Uporediti projekcione, asocijativne i komisuralne puteve, kao i osobine sive i bele mase, kod pacijenata sa migrenom sa aurom i kod zdravih osoba.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Period ispitivanja i populacija ispitanika

3.1.1.1. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adultnoj populaciji

Istraživanje fenomena koji se javljaju tokom migrenske aure kod naših ispitanika je koncipirano kao studija preseka.

Ispitivanje je sprovedeno u periodu između 15.10.2011. i 15.01.2012. godine na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije na populaciji bolesnika koji boluju od migrene sa austom. Bolesnici su selektovani iz baze podataka Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, koji su ležali u periodu 01.01.2005. do 31.12.2011. godine. Svim bolesnicima je postavljena dijagnoza prema kriterijumima Međunarodne klasifikacije glavobolja (2. izdanje) (IHS, 2004).

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: godine života ispitanika između 18-70 godina, pojava migrenske glavobolje sa austom u poslednjih godinu dana i pristanak na učestvovanje u studiji. Kriterijumi isključenja iz studije bili su: pojava više vrsta glavobolja (sem tenzionog tipa i migrene bez aure), pojava simptoma koji ukazuju na motornu auru, prisustvo drugih neuroloških, psihijatrijskih i metaboličkih oboljenja i patološke promene na CT pregledu glave i konvencionalnom MR.

Ukupno 60 ispitanika je pristalo da učestvuje u studiji i popuni upitnik u prisustvu lekara (I. P.).

Nakon prikupljenih svih podataka i njihove analize odabrano je pet slučajeva sa karakterističnim manifestacijama tokom aure i na osnovu simptoma je predloženo moguće poreklo TKD i njegovo širenje kroz odgovarajuće regione mozga.

3.1.1.2. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adolescentnoj populaciji

Ispitivanje je sprovedeno u periodu između 20.11.2013. i 25.03.2014. godine na Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu Kliničkog Centra Srbije na populaciji bolesnika koji boluju od migrene sa aure. Bolesnici su selektovani iz baze podataka u periodu 01.01.2008. do 31.12.2013. godine.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: godine života ispitanika između 13-19 godina, pojava migrene sa aure u poslednjih godinu dana i pristanak na učestvovanje u studiji. Kriterijumi isključenja iz studije bili su isti kao i u studiji odraslih sa migrenom sa aure. Studija je obuhvatila 40 ispitanika.

3.1.2. Prevalencija i klinički značaj interiktalno detektovanih MES kod migrene sa aure

Sve osobe koje boluju od migrene sa aure koje su ležele od početka 2005. do kraja 2013. godine (devet godina) u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, pozvane su da učestvuju u ovoj studiji; ukupno 156 bolesnika. Istraživanje je koncipirano kao hibridna studija, koja se zasnivala na studiji preseka i studiji slučajeva i kontrola.

Dijagnoza migrene sa aure je postavljena prema kriterijumima Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD, 2004; ICHD, 2013). Kriterijumi isključenja iz studije bili su: druga neurološka oboljenja, kardiovaskularne i metaboličke bolesti, hronična glavobolja i prisustvo motorne aure. Sedamdeset dva bolesnika zadovoljila su kriterijume za uključivanje i pristali su da učestvuju u studiji. Nakon standardnog TCD ispitivanja moždanih arterija i Dopler ultrasonografije karotidnih arterija, izabrano je 68 bolesnika bez stenoze karotidnih i intrakranijalnih arterija. Ovi pacijenti su bili podeljeni u dve grupe prema prisustvu VKP, koji su utvrđeni prema prethodno pripremljenom upitniku u cilju prikupljanja podataka o VKP (prisustvo disfazije, disgnozije, dispraksije i/ili oštećenja memorije) tokom aure, kao što je objašnjeno u prethodnom istraživanju (Petrušić et al, 2013).

Obe grupe (sa i bez VKP tokom aure) su pregledane sa TCD za otkrivanje MES u interiktalnoj fazi. Tri bolesnika, dva sa i jedan bez VKP tokom aure, su isključeni iz studije zbog debljine temporalnog prozora i nemogućnosti izvođenja pregleda. Zatim, monitoring za detekciju desno-levog šanta (DLŠ) preko TCD, pod nazivom *Bubble test*, je izveden u cilju ispitivanja povezanosti DLŠ i VKP koji se javljaju tokom aure kod osoba koje boluju od migrene.

Osim toga, formirana je kontrolna grupa, koju su sačinjavali 34 zdrave osobe dobrovoljno regrutovane iz bolničkog osoblja i uparene po polu i starosti sa osobama koje imaju VKP tokom migrenske aure. Takođe, od VKP grupa formirane su MES i Ne-MES podgrupe kako bi se ispitala povezanost VKP tokom aure, pozitivnog *Bubble* testa i detektovanih MES.

Demografski podaci, detektovani MES i karakteristike aura su upoređene između grupa. Osim toga, analizirani su nezavisni prediktori za pojavu VKP kod pacijenata. Protokol ove studije je odobrio Etički odbor na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije.

3.1.3. Povezanost debljine cerebralnog korteksa i parametara difuzivnosti sa kliničkim manifestacijama migrenske aure

Istraživanja su koncipirana kao hibridne studije, koja su se zasnivala na studiji preseka i studiji slučajeva i kontrola.

Ukupno 138 osoba koje boluju od migrene sa aurom koje su tretirane od početka 2009. do kraja 2015. godine u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, razmatrane su za uključene u ovim studijama. Dijagnoza migrene sa aurom je postavljena prema kriterijumima Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD, 2013).

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: da ispitanici imaju od 18 do 60 godina života i da boluju od migrene sa aurom duže od godinu dana. Kriterijumi isključeni iz studije bili su: prisustvo drugih neuroloških ili kardiovaskularnih bolesti, simptomi motorne aure, hronična migrena i glavobolja izazvana prekomernom upotrebom lekova. Pored toga, pacijenti sa velikom anatomskom asimetrijom ili

vidljivom patologijom na klasnoj MR mozga nisu uključeni u studiju. Ispitanici koji su ispunili sve kriterijume potpisali su pristanak da učestvuju u studiji.

Izabrani pacijenti su intervjuisani o njihovim demografskim karakteristikama i simptomima bolesti. Poseban upitnik je dizajniran tako da prikupi podatke o VKP tokom aure, uključujući i disfaziju, dizgnoziju, dispraksiju i/ili amneziju (videti Tabelu 1). Prema rezultatima upitnika, pacijenti su podeljeni na Grupu I (pacijenti sa najmanje jednim simptomom VKP koji se javio dva ili više puta tokom aure) i Grupu II (pacijenti koji su prijavili samo vizuelne i/ili senzitivne simptome) zbog dodatne detaljnije analize.

Trideset zdravih ispitanika (ZI) su dobrovoljno regrutovani iz kliničkog osoblja i upareni po polu, godinama života i dominantnosti ruke sa osobama koje imaju migrenu sa auroom. Zdrave ispitanike je pregledao lekar opšte prakse i neurolog da bi se isključile metaboličke i neurološke bolesti. Isto tako, ZI nikada nisu imali neku drugu vrstu glavobolje, osim retkih epizoda njih glavobolja tenzionog tipa, a nisu imali ni bliže rođake porodice koji boluju od migrene. Sve učesnike je pregledao neurolog (JZT) kako bi se osiguralo da su učesnici ispunili kriterijume za uključivanje u studiju.

Zatim, učesnici su upućeni u Specijalnu bolnicu za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava" u Beogradu, kako bi se snimili na MR (T2W, 3D T1 i DTI). Svi učesnici su potpisali informisan pristanak za učestvovanje u studijama. Snimanje je obavljano u periodu kada pacijenti nisu imali migrenu najmanje 72 h pre i posle MR pregleda. Istraživački protokoli ovih studija su odobreni od Etičkog odbora Specijalne bolnice za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava" i Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije.

Istraživanja su sprovedena po svim principima dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.2. Metode

3.2.1 Epidemiološki upitnik

Poseban upitnik je dizajniran tako da prikupi podatke o VKP tokom migrenske aure (Tabela 1). Upitnik se sastojao od 17 pitanja u vezi imenovanja boja i objekata, prepoznavanja lica, ispitivanja retrogradne i anterogradne memorije, govora, ra unanja, prostorne orijentacije i manuelne spretnosti, kao i pojave halucinacija tokom aure.

Tabela 1. Upitnik

Tokom migrenske aure da li ste ikada primetili:

1. Promene u bojama? Da li boje postaju svetlije ili ble e?
2. Poteško e u prepoznavanju lica osoba koje poznajete, koje nisu povezane sa poreme ajem vida ili suženja vidnog polja?
3. Poteško e u prepoznavanju poznatih objekata, koje nisu povezane sa poreme ajem vida ili suženja vidnog polja?
4. Poteško e u prise anju podataka koje uvek znate (adresa, broj telefona...)?
5. Poteško e u pam enju doga aja tokom aure?
6. Ose aj da ste ve proživeli tu situaciju u istim okolnostima ("Ve vi eno" fenomen)?
7. Poteško e u prepoznavanju zvukova iz okruženja?
8. Ose aj da ste videli, uli, ili namirisali nešto što ne odgovara stvarnosti (halucinacije)?
9. Poteško e u pokretanju jezika, donje vilice, ili artikulacije pri govoru? ^a
10. Poteško e u govoru, ak i kada ste znali šta ste hteli da kažete?
11. Poteško e u imenovanju osoba koje znate?
12. Poteško e u itanju, koje nisu povezane sa vizuelnim poreme ajima?
13. Poteško e u pisanju, koje nisu izazvane poreme ajem vida?
14. Poteško e u izra unavanju i/ili pam enju brojeva?
15. Poteško e u prepoznavanju objekata pomo u dodira?
16. Poteško e u obavljanju željenih pokreta rukama?
17. Poteško e u orijentaciji u prostoru?

^a Pitanje za razlikovanje disfazije od dizartrije.

Za dalju analizu adultne populacije sa migrenom sa aurom, VKP grupa je podeljena u dve podgrupe: podgrupa Ia (ispitanici koji su imali migrenu samo sa vizuelnim aurama) i podgrupa Ib (ispitanici koji su imali migrenu sa vizuelnom i/ili senzitivnom aurom). Razlike u pojavi i vrsti VKP su analizirani pore enjem ove dve podgrupe.

Tako e, VKP su klasifikovani prema njihovoj pretpostavljenoj kortikalnoj lokalizaciji, kao poreme aji okcipitalnog reznja (poreme aj imenovanja boja, prosopagnozija, i vizuelna disagnozija; odgovara pitanjima iz upitnika 1-3), temporalnog reznja (retrogradna i anterogradna amnezija, "Ve vi eno" fenomen i auditivna disagnozija; odgovara pitanjima iz upitnika 4-7), fronto-temporo-parijetalnih reznjeva (motorna i nominalna disfazija; odgovara pitanjima iz upitnika 10 i 11), temporo-parijeto-okcipitalne asocijativne regije (disleksija, disgrafija i diskalkulija; odgovara pitanjima iz upitnika 12-14), i parijetalnog reznja (astereodisagnozija, manuelna dispraksija i prostorna dezorijentacija; odgovara pitanjima iz upitnika 15-17).

3.2.2. Detekcija mikroembolijskih signala

Rimed Digi-Lite (Rimed, Izrael), dvokanalni TCD sistem opremljen specijalnim softverom za detekciju MES je koriš en u ovoj studiji. Insoniacija je izvedena na dubini od 45-65 mm tokom 30 minuta preko koštanog temporalnog prozora prema standardnom pristupu pomo u 2MHz transduktora za prikaz protoka krvi kroz medijalne cerebralne arterije (MCA) (Ringelstein et al, 1998). Bilateralni monitoring MCA je izveden pomo u dve sonde koje su povezane šlemom. MES je stalno beležen i zbrajan, a podaci su uskladišteni na hard disku ra unara, pomo u 128-point brze *Fourier* transformacije i filtera za *high-pass* na 100 Hz. U estalost ponavljanja impulsa je bila 6500 Hz. Prag za otkrivanje MES bio je postavljen na 9 dB. Dva ispitiva a su obavljala ovaj deo studije bez znanja kojoj grupi pripada ispitanik. MES su odre eni u skladu sa kriterijumima me unarodnog konsenzusa grupe za detekciju mikroembolusa (Ringelstein et al, 1998). Kod svih ispitanika sa otkrivenim MES detaljno je ura en ultrazvu ni pregled srca i aorte da bi se isklju io potencijalni izvor MES.

3.2.3. TCD *Bubble* test

Imaju i u vidu da DLŠ može biti glavni uzrok MES, u istraživanje je uključen TCD *Bubble* test. Ovaj test predstavlja osetljivu tehniku za identifikaciju DLŠ kombinovanjem ubrizgavanja agitiranog fiziološkog rastvora (koji sadrži sitne mehuriće) sa ultrazvukom moždanih arterija (TCD). TCD *Bubble* test je izveden sa istim TCD uređajem koji se koristio za otkrivanje TCD MES. Kod svih ispitanika je TCD *Bubble* test izveden u ležećem položaju sa glavom nagnutom napred za 30 stepeni. Najmanje dve bolus injekcije sa 9mL fiziološkog rastvora pomešanog sa 1 ml vazduha i malom količinom krvi su dati ispitanicima u antekubitalnu venu. Prva injekcija je izvedena tokom normalnog disanja, a druga je realizovana tokom nekalibrisanog Valsalva manevra. TCD *Bubble* test se smatrao pozitivan ako je detektovan najmanje jedan *microbubble* u MCA tokom prvih 12 sekundi posle injekcije (Lao et al, 2011).

3.2.4. *Surface-based morphometry*

MR pregledi pacijenata i zdravih ispitanika su obavljani pomoću *General Electric* 1.5 T MR uređaja. Protokol snimanja se sastojao od T2 naglašene spin eho sekvence (T2W) (vreme repeticije (TR)=5700 ms, vreme eha (TE)=105,8 ms, ugao odklona (*flip angle*)=90°, 24 susedna aksijalna preseka debljine 5mm, veličine matriksa=512x512) i T1 volumetrijske *Fast Fourier* eho sekvence (T1-3D-FFE) (TR=8,12 ms, TE=3,60 ms, *flip angle*=15°, 248 susednih aksijalnih preseka veličine vokseli 0,47x0,47x1,4 mm³, veličine matriksa=512x512). T2W snimci su samo korišćeni za isključenje prisustva patologije u mozgu. Snimci su prebaćeni na PC radnu stanicu i konvertovani u NifTI-1 (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) korišćenjem *dcm2nii* softvera.

Samo su T1W FFE volumetrijski snimci uključeni u analizu. U prvom koraku, snimci su provereni/korigovani za orijentaciju pomoću *fslreorient2std* softvera iz FSL 5.0 paketa. Freesurfer (verzija 5.3.0) analiza je izvršena na HP 350 serveru (Intel Xeon 1800 MHz, 8 jezgara, 16 GB RAM) korišćenjem *recon-all* skripte za automatsku kortikalnu rekonstrukciju i segmentaciju moždanih struktura. Ovaj proces je uključio i automatsko skidanje nepotrebnih podataka sa lobanje, ime su uklonjene ekstracerebralne strukture, cerebelum i moždano stablo. Prosečno vreme obrade (sa

koriš enjem paralelizacije) bilo je 6 asova. Detalji o *Freesurfer*-u (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) i njegovim rutinama mogu se na i u drugim studijama (Dale et al, 1999; Fischl, 2012).

Nakon završetka rekonstrukcije i segmentacije, segmentacija moždanih struktura je proverena/popravljena uz pomoć *tkmedit* softvera i kona na površina je napravljena koriš enjem *reconall2* skripte. Nakon što su rekonstruisane ove 3D površine, debljina cerebralnog korteksa je procenjena kao najkraće rastojanje između površine bele mase i pijačine površine za svaki verteks. Parcelacija korteksa je učinjena prema *Desikan-Killiany* atlasu, ime je cerebralni korteks podeljen u 34 regiona po hemisferi. Sve analize su izvedene na svakoj hemisferi posebno. Mape površine generisane su po registrovanju kortikalnih rekonstrukcija svih ispitanika u zajedničku prosečnu površinu, koja je potom izravnavana koriš enjem Gausovog jezgra na bazi površina sa širinom polu-maksimuma od 10 mm.

3.2.4. Difuzioni tenzorni imidžing

MR pregledi pacijenata i zdravih ispitanika su obavljani koriš enjem *General Electric* 1.5 T MR uređaja. Protokol snimanja se sastojao od *Pulsed-gradient SE echo planar with sensitivity encoding* sekvence sa sledećim parametrima: TR=8000 ms; TE=106 ms; 24 aksijalnih preseka debljine 5 mm; broj akvizicija=1; dimenzija matrice svakog preseka bila je 256x256, sa veličinom piksela u ravni=0,94x0,94 mm. Koriš eni su difuziono-kodirani gradijenti primenjeni u 60 nekolinearnih pravaca. Svi preseki su postavljeni da budu paralelni sa linijom koja povezuje krajnje inferoanteriorne i inferoposteriorne delove korpus kalozuma (CC).

DT slike su obrađivane preko automatskog TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy) algoritma (Yendiki et al, 2011), koji je sastavni deo FREESURFER paketa (Dale et al, 1999). Navedeni algoritam se sastoji od tri segmenta: predprocesuiranja, probabilističke traktografije uz koriš enje kortikalne segmentacije i parcelacije (BEDPOSTX skript) (Behrens et al, 2003), i rekonstrukcije traktova. Kao izlaz iz TRACULA algoritma dobijene su vrednosti DTI parametara srednje

difuzivnosti (MD), frakcione anizotropije (FA), te aksijalne i radijalne difuzivnosti (AD i RD) za pojedina ne voksele duž traktova kao i njihove srednje vrednosti.

3.3. Statisti ka analiza

Podaci su predstavljeni kao aritmeti ka sredina (sd) ili u procentima. Nezavisni Student t test, Hi-kvadrat test, Fišerov egzakti test i *Mann-Whitney U* test su koriš eni za pore enje podataka izme u grupa. Spirmanov test je koriš en za procenu korelacije. Nivo zna ajnosti za analizu je postavljen unapred na 5 % ($p < 0,05$).

Mann-Whitney U test je koriš en za pore enje demografskih podataka izme u VKP grupe, Kontrolne grupe I i Kontrolne grupa II; kao i za pore enje karakteristika aure izme u VKP grupe i kontrolne grupe I. Hi-kvadrat test je koriš en za pore enje ovih grupa u pogledu pola i rezultata *Bubble* testa, kao i da se uporedi prisustvo somatosenzorne aure izme u VKP grupe i Kontrolne grupe I; kao i broja pacijenata sa otkrivenim MES. Fišerov egzakti test je koriš en za pore enje prisustva VKP i rezultata *Bubble* testa u MES i Ne-MES podgrupama. Spirmanov test je koriš en za procenu korelacije izme u u stalosti aure i broja detektovanih MES, kao i izme u trajanja aure i broja MES otkrivenih u MES podgrupi. Binarni logisti ki regresioni model je primenjen za odre ivanje prediktora pojave VKP tokom migrenske aure.

Prose na debljina kortikalnih regiona je preuzeta iz rezultata *Surface-based morphometry*-je i izvezena je u R program. Prose na kortikalna debljina regiona kod osoba koje imaju migrenu sa aurom upore ena je sa onima koji nemaju migrenu preko Student t testa za nezavisne uzorke. Isto je ura eno i za osobe koje imaju migrenu sa VKP tokom aure i osobe koje nemaju VKP. Pirsonov test i Spirmanov test su koriš eni za procenu korelacije izme u kortikalne debljine i karakteristika migrene sa aurom.

Qdec program je koriš en za uspostavljanje razlike u kortikalnoj debljini izme u pacijenata i zdravih osoba, kao i izme u osoba koje imaju migrenu sa i bez VKP. Isto tako, regionalni efekti migrene sa VKP tokom aure na kortikalnu debljinu testirani su pomo u generalizovanog linearnog modela (GLM) uzimaju i u obzir kontrolisanje modela za pol.

Kortikalne mape za prose nu debljinu korteksa su zamagljene za 10 kernela. Statisti ki nivo zna ajnosti je postavljen na 0,01. Opisana je statistika za klaster (npr, veli ina klastera, p-vrednost klastera, glavne koordinate verteksa u *Talairach* prostoru). Klaster korekcija je sprovedena pomo u Monte Karlo korekcije (nivo zna ajnosti 0,01).

MD, FA, RD i AD parametri, kao i demografski podaci MA i ZI ispitanika i podaci o karakteristikama aure kod MA ispitanika, uneti su u R program. MD, FA, RD i AD parametri svih istraživanih traktova kod osoba koje imaju migrenu sa aurom upore eni su sa istim parametrima od ZI ispitanika pomo u Student t-test za nezavisne uzorke. Isto je ura eno i za VKP i Ne-VKP podgrupe (osobe koje imaju migrenu sa ili bez VKP tokom aure). Spirmanov test i parcijalni korelacioni test (za dužinu trajanja bolesti) su koriš eni za procenu korelacije izme u parametara difuzivnosti i karakteristika migrene sa aurom.

4. REZULTATI

4.1.1. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adultnoj populaciji

Studija je obuhvatila 44 (73,3 %) žene i 16 (26,7 %) muškaraca, starosti $39,0 \pm 13,1$ (raspon 21-70) godina, koji imaju migrenu sa aurom. Dvadeset i šest (43,3 %) ispitanika je imalo samo vizuelni auru; dok je 34 (56,7 %) ispitanika imalo migrensku auru sa vizuelnim i senzitivnim simptomima. VKP je prijavilo 39 (65,1 %) ispitanika koji su klasifikovani kao grupa I; dok 21 ispitanik, koji nisu imali VKP tokom aure, su svrstani u grupu II.

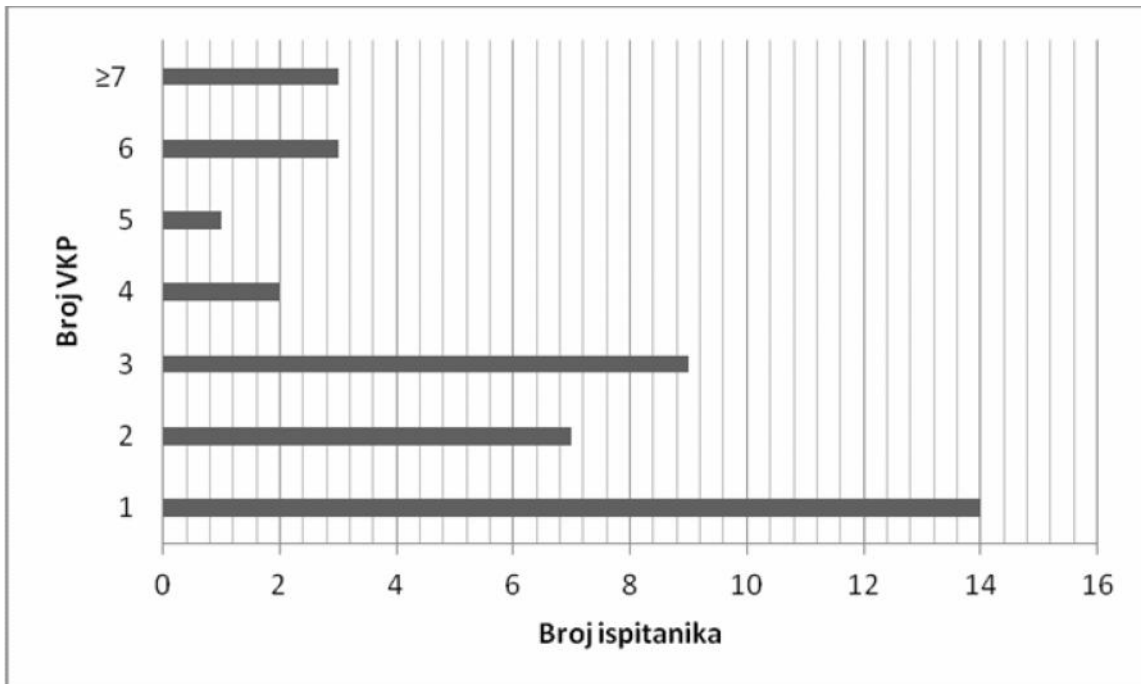
Poređenje demografskih podataka i karakteristika aure između grupa su prikazani u Tabeli 2. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pol, starost u vreme ispitivanja, starost u vreme prve migrene sa aurom, nivo obrazovanja ili uestalost migrenskih napada.

Tabela 2. Poređenje demografskih podataka i karakteristika aure između grupa I i II

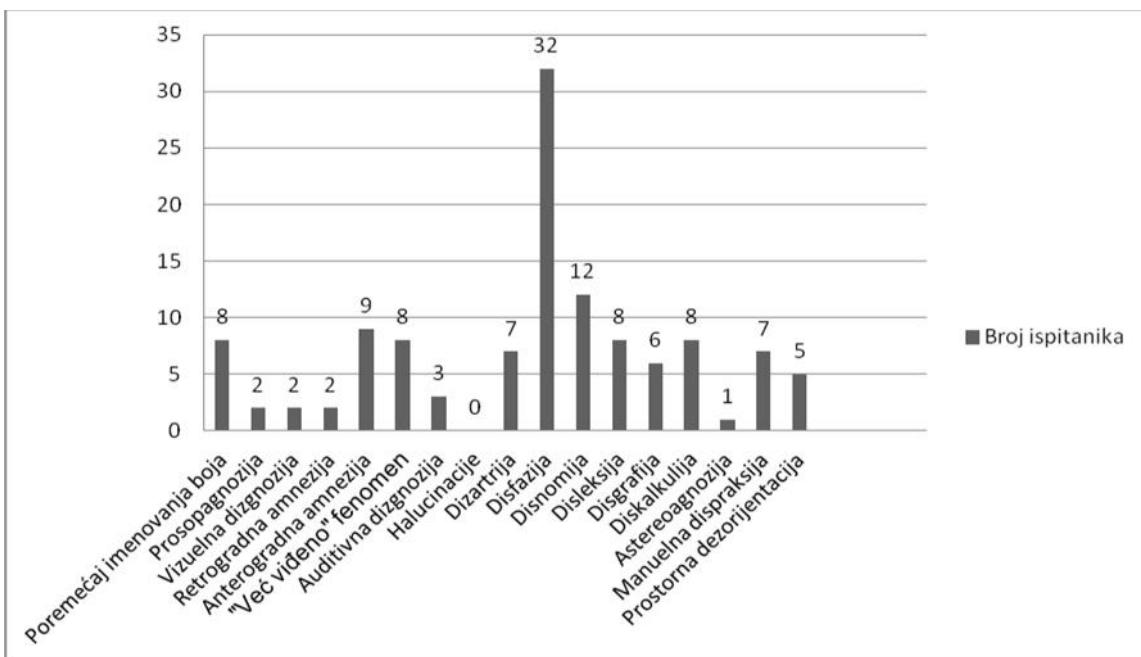
Demografskih podaci, karakteristika aure	I (n=39)	II (n=21)	p
Pol - ženski (%)	30 (76,9)	14 (66,7)	0,288
Godine života, $x \pm sd$, godine	$39,03 \pm 13,12$	$42,10 \pm 15,33$	0,419
Starost ispitanika u vreme prve MA, $x \pm sd$, godine	$19,28 \pm 8,44$	$20,05 \pm 8,61$	0,741
Više od 12 godina edukacije (%)	27 (69,2)	14 (66,7)	0,861
Trajanje aure, $x \pm sd$, minuti	$28,51 \pm 16,39$	$19,76 \pm 11,23$	0,016
Broj aura godišnje, $x \pm sd$	$13,90 \pm 13,52$	$12,81 \pm 13,39$	0,680

MA - migrena sa aurom

Aura je značajno duže trajala u grupi I ($28,51 \pm 16,39$ vs. $19,76 \pm 11,23$ minuta; $p=0,016$). Većina ispitanika je prijavila jedan, dva ili tri VKP, kao što je prikazano na grafikonu 1. Najčešći VKP je motorna disfazija (32 ispitanika - 82,05 %), zatim disnomija (12 ispitanika - 30,77 %), i retrogradna amnezija (9 ispitanika - 23,08 %); kao što je prikazano na grafikonu 2.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema broju viših kortikalnih poremećaja



Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema vrsti viših kortikalnih poremećaja

Poremećajem prijavljenih VKP u podgrupi Ia (12 ispitanika) i podgrupi Ib (27 ispitanika) se pokazalo da je motorna disfazija značajno češća kod ispitanika koji su

imali i vizuelnu i senzitivnu auru, nego kod onih sa samo vizuelnim aurom (96,30 % vs. 50,0 %; $p=0,002$). Incidencija ostalih VKP nije bila značajno različita između u ovih podgrupa (Tabela 3). Vizuelna, auditivna i taktilna disgnozija (astereoagnozija) i anterogradna amnezija nisu prijavljene kod ispitanika iz podgrupe Ia. Tako e, halucinacije nisu prijavljene ni u jednoj podgrupi.

Tabela 3. Poremećaje pojave VKP između u podgrupa Ia i Ib

VKP/broj ispitanika (%)	Ia (n=12)	Ib (n=27)	p
Poremećaj imenovanja boja	4 (33,3)	4 (14,8)	0,221
Prosopagnozija	1 (8,3)	1 (3,7)	0,526
Vizuelna disgnozija	0 (0,0)	2 (6,4)	1,000
Retrogradna amnezija	1 (8,3)	8 (29,6)	0,228
"Već vieno" fenomen	2 (16,6)	6 (22,2)	1,000
Auditivna disgnozija	0 (0,0)	3 (11,1)	0,539
Halucinacije	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Dizartrija	1 (8,3)	6 (22,2)	0,403
Disfazija	6 (50,0)	26 (96,3)	0,002
Disnomija	1 (8,3)	11 (40,7)	0,063
Disleksija	1 (8,3)	7 (25,9)	0,394
Disgrafija	1 (8,3)	5 (18,5)	0,645
Diskalkulija	4 (33,3)	4 (14,8)	0,221
Astereoagnozija	0 (0,0)	1 (3,7)	1,000
Manuelna dispraksija	1 (8,3)	6 (22,2)	0,403
Prostorna dezorijentacija	1 (8,3)	4 (14,8)	1,000

Zabeleženo je duže trajanje aure u podgrupi Ib nego u podgrupi Ia ($30,56 \pm 16,77$ vs. $23,92 \pm 15,15$; $p=0,248$) i kod ispitanika koji su prijavili disfaziju tokom aure ($32,86 \pm 20,79$ vs. $27,56 \pm 15,51$; $p=0,518$), bez statističkog značaja.

Najčešće i VKP su pripadali fronto-temporo-parijetalnom regionu (Tabela 4). Ove poremećaje su češće prijavljivali ispitanici iz podgrupe Ib.

Tabela 4. Pore enje pojave VKP izme u podgrupa Ia i Ib prema pretpostavljenoj lokalizaciji u moždanim režnjevima

Cerebralni režnjevi	Ia (n=12)	Ib (n=27)	p
Okcipitalni	5	7	0,455
Temporalni	3	12	0,305
Fronto-temporo-parijentalni	6	26	0,002
Temporo-parijeto-okcipitalni	5	8	0,486
Parijetalni	2	7	0,693

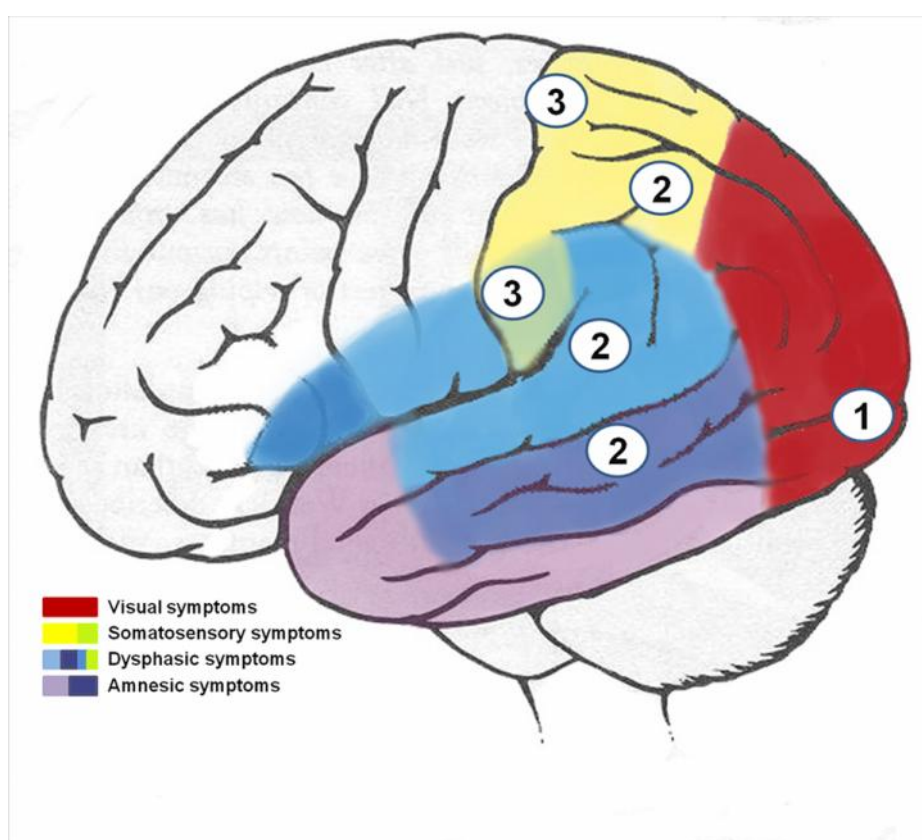
Postojala je pozitivna korelacija izme u trajanja aure i broja VKP ($r=0,467$, $p=0,003$).

4.1.2. Prikaz odabranih aura migrene sa hipotetskim prate im TKD u regionima korteksa koji su asocirani sa simptomima aure

Osobe koje imaju migrenu sa aurom opisuju različite poremećaje vida, percepcije, govora i memorije tokom aure. Neki od neobičnih fenomena tokom aure koje su opisale osobe koje su se ležile na Klinici za neurologiju KCS su: "U uglu oka se javljaju munje.", "Kao da gledam kroz kaleidoskop.", "Zaboravljam ono što sam u prethodnom trenutku htela da uradim.", "Tokom vizuelne aure vidim bele i crvene tačkice.", "Ponekad udarim ramenom u okvir vrata jer nemam predstavu o levoj polovini tela.", "Dešava se ponekad u auri da ne prepoznam svoju ruku - čini mi se da je tu druga.", "Trnjenje po nekoj nozi, pa tek onda u ruci.", "Kad čitam, tokom aure, nedostaju mi slova u rečenici, kao da ih je neko obrisao sa papira.", "Znam šta želim da kažem, ali rečenice izlaze tako kako ja znam da treba da zvuče i drugim ljudima je to nerazumljivo.", "Ja sam čula, ali nisam mogla da razumem šta mi pričaju.", "Dešava mi se da spajam više rečenica u jednu reč.", itd.

Prema kliničkim manifestacijama tokom aure može da se pretpostavi kojim putem se širi TKD i mapira širenje talasa kroz cerebralni korteks. U tu svrhu izdvojeni su pet različitih oblika tipične aure.

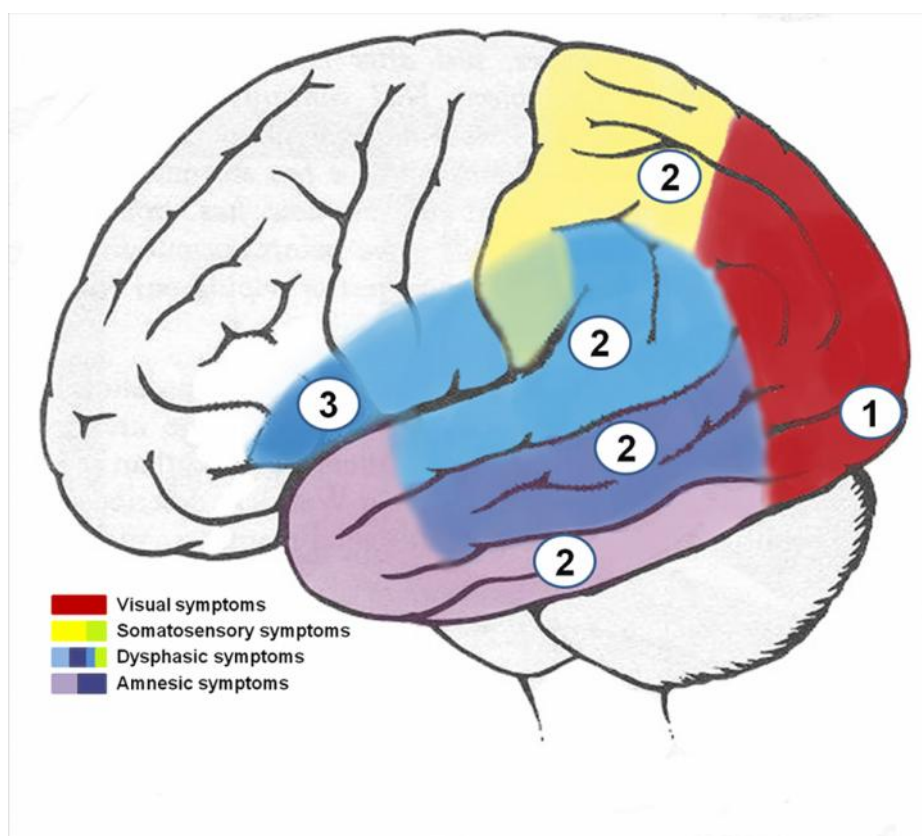
Bolesnik 1: 37-godišnji muškarac, desnoruk, 20 godina boluje od migrene sa aurom koja se javlja jednom mese no. Aura po inje homonimnom hemianopsijom u trajanju od jednog sata. Petnaest minuta od po etka vizuelnih fenomena, pacijent doživljava utrnulost na ipsilateralnoj polovini tela po evši od nogu ka naviše. Istovremeno dok traje utrnulost, pacijent teško pronalazi re i, otežano imenuje poznate osobe i objekte, doživljava "Deja Vu" fenomen, ima poteško e dok piše (nije posledica skotoma), ita i ra una, i otežano razume govor drugih ljudi. Tokom nekih napada, nije u stanju da prepozna objekte pomo u dodira i otežano koordinira precizne pokrete ruku.



Slika 2. Dijagram pretpostavljenog širenja TKD na osnovu kliničke manifestacije aure kod pacijenta 1.

Komentar: činjenica da aura počinje vizuelnim simptomima ukazuje na primarni vizuelni korteks kao mesto porekla TKD, koji se širi istovremeno na parijetalni režanj (koji uključuje primarni somatosenzitivni korteks) i temporalni režanj.

Bolesnik 2: 51-godišnja žena, desnoruka, 22 godine boluje od migrene sa aurom koja se javlja jednom mese no. Aura po inje svetlucavim skotomima i treperenjem u vidnom polju u trajanju od 45 do 60 minuta. Vizuelnu auru prate disfazija, disnomija, retrogradna i anterogradna amnezija, *Deja Vu* fenomen, dizartrija, poteško e u itanju i ra unanju, manuelna nepreciznost i desno-leva dezorijentacija.

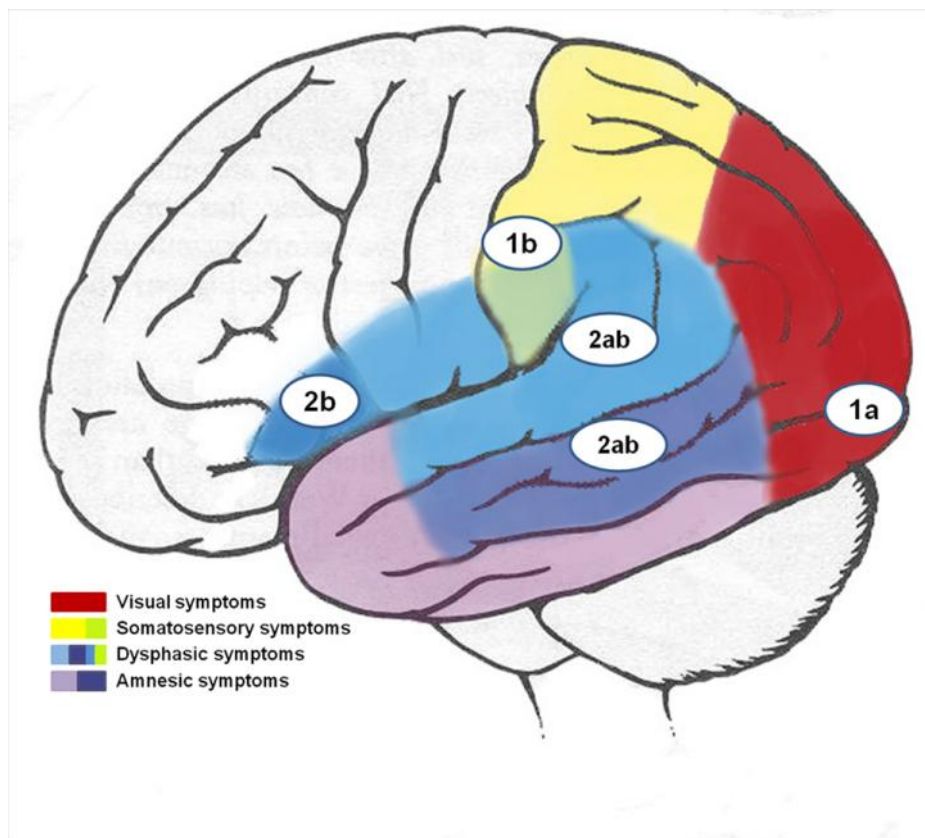


Slika 3. Dijagram pretpostavljenog širenja TKD na osnovu kliničke manifestacije aure kod pacijenta 2.

Komentar: činjenica da aura počinje vizuelnim simptomima ukazuje na primarni vizuelni korteks kao poreklo TKD koji se širi istovremeno ka parijetalnom i temporalnom režnju, kao i ka Brokinoj oblasti.

Bolesnik 3: 42-godišnja žena, desnoruka, šest godina boluje od migrene sa aurom koja se javlja dva do tri puta godišnje. Aura počinje pojavom treperenja, svetlucanja, zamagljenog vida i suženja jedne polovine vidnog polja u trajanju od 20-30 minuta. U isto vreme, doživljava utrnulost i osećaj hladnoće u levoj ruci, i levoj

polovini lica, zajedno sa poteškoćama u govoru. Takođe, otežano razume govor drugih i ne prepoznaje poznata lica ili zvukove iz okoline. Simptomi aure počinju pre glavobolje i traju tokom prvih 10 minuta glavobolje.

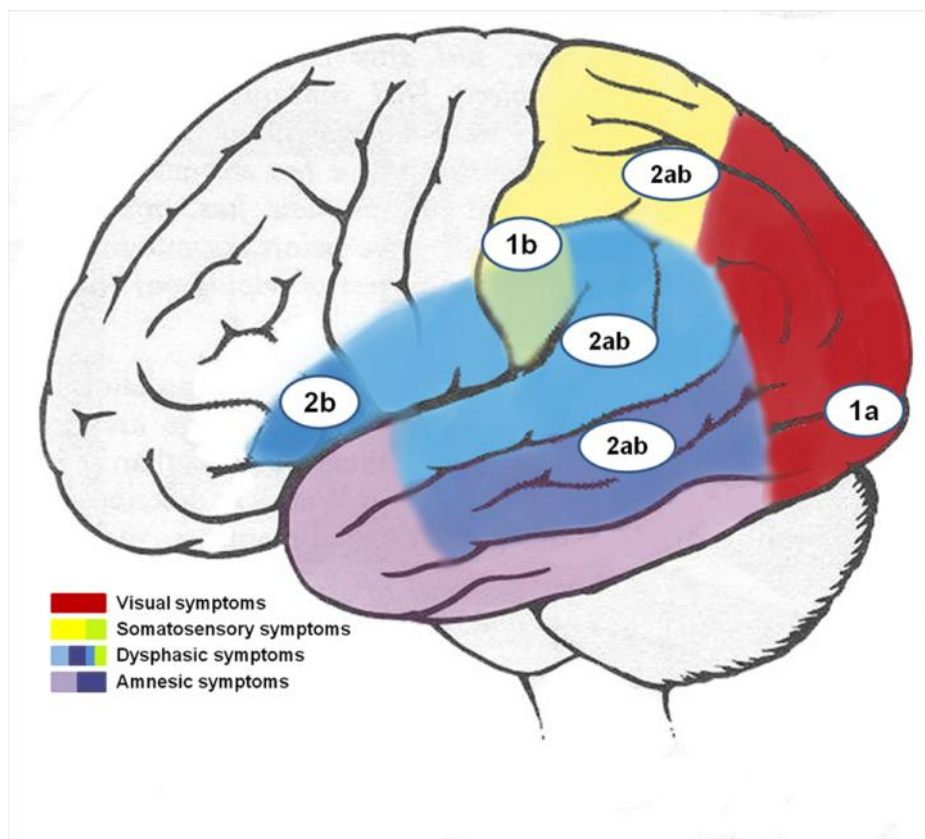


Slika 4. Dijagram pretpostavljenog širenja TKD na osnovu kliničke manifestacije aure kod pacijenta 3.

Komentar: Skoro istovremena pojava vizuelnih i senzitivnih simptoma ukazuje na mogućnost da TKD počinje na dve lokalizacije (okcipitalni i primarni somatosenzitivni korteks), a zatim se širi u ostale delove parijetalnog režnja i u temporalni režanj, zahvatajući i Brokinu oblast.

Bolesnik 4: 31-godišnja žena, desnoruka, boluje od migrene sa aurom poslednjih 11 godina. Napadi uvek počinju tako što se javlja svetlucavi skotom koji traje 10 minuta. Povremeno (u svakom četvrtom napadu), vizuelni simptomi su povezani sa trnjenjem obe ruke, lica i jezika. Ovi simptomi traju oko 20-30 minuta. U napadima kada se javlja trnjenje ili utrnulost, pacijentkinja takođe doživljava poteškoće u

pronalaženju željenih reči; ne može da čita, piše i računava. Tada nije u stanju da prepozna zvukove u okruženju, loše koordiniše pokrete ruku, i otežano se prisjeća. Svi zabeleženi simptomi VKP traju oko 20 minuta i postepeno se povlače. Nakon 30 minuta od poslednjeg simptoma javlja se glavobolja.

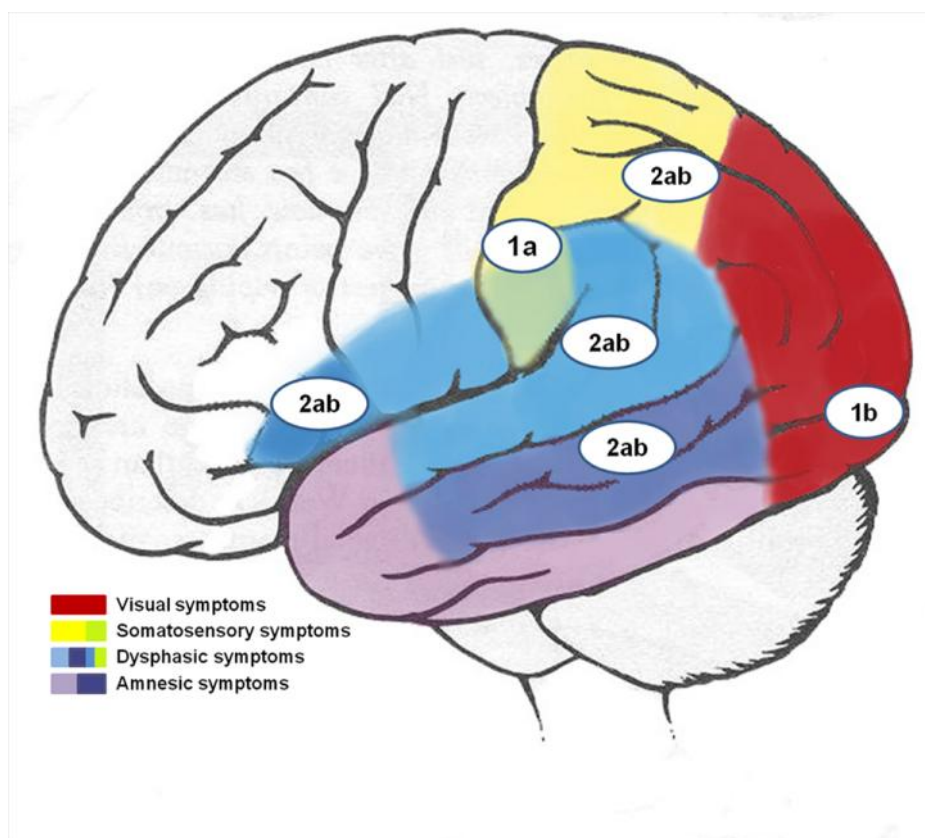


Slika 5. Dijagram pretpostavljenog širenja TKD na osnovu kliničke manifestacije aure kod pacijenta 4.

Komentar: Simptomi pacijentkinje ukazuju na to da TKD ima dva mesta porekla (okcipitalni i primarni somatosenzitivni korteks), i da se TKD širi ka parijetalnom režnju, temporalnom režnju i ka Brokinoj oblasti. S obzirom na bilateralnu ukoenost gornjih ekstremiteta, i levi i desni primarni senzitivni korteks može biti zahvaćen TKD.

Bolesnik 5: 50-godišnji muškarac, desnoruk, 25 godina boluje od migrene sa aurom koja se javlja 10-15 puta godišnje. Napadi počinju trnjenjem četvrtog i petog prsta leve ruke i jezika, oko 70 minuta pre početka glavobolje i perzistiraju tokom glavobolje. Nakon 10 minuta od početka senzitivnih fenomena, javljaju se i vizuelni

simptomi u obliku treperenja, svetlucanja i sužavanja polovine vidnog polja. Vizuelni simptomi traju dok ne po ne glavobolja. Zatim, u svakom drugom napadu nakon 40 minuta od završetka vizuelnih fenomena, u glavobolji se javlja i poreme aj govora (poteško e u pronalaženju željenih re i) u trajanju od 10 minuta. Ponekad, ove poteško e govora su pra ene dodatnim fenomenima kao što su nemogu nost imenovanja osoba ili predmeta, otežano razumevanje pro itanog teksta, nemogu nost precizne koordinacije pokreta ruku, i otežano prise anje.



Slika 6. Dijagram pretpostavljenog širenja kortikalne depolarizacije na osnovu kliničke manifestacije aure kod pacijenta 5.

Komentar: Po etak aure sa senzitivnim simptomima ukazuje na to da je primarno poreklo TKD u primarnom senzitivnom korteksu, koji se širi ka zadnjim parijetalnim delovima korteksa, temporalnom režnju i Brokinoj oblasti. Sekundarno poreklo TKD se verovatno nalazi u okcipitalnom korteksu i odatle se širi ka parijetalnom i temporalnom režnju, a onda, eventualno, ka Brokinoj oblasti.

4.1.3. Uestalost i tip poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure u adolescentnoj populaciji

Studija je obuhvatila 20 devojica i 20 dečaka, starosti $16,2 \pm 2,0$ godina, koji imaju migrenu sa aurom. Petnaest (37,5 %) ispitanika imalo je samo vizuelni auru; 10 (25 %) vizuelnu i senzitivnu auru i 15 (37,5 %) vizuelnu, senzitivnu i disfaznu auru.

Vizuelni i senzitivni fenomeni aure prikazani su u Tabeli 5. Svi pacijenti imali su jedan ili više vizuelnih simptoma, dok je kod 24 (60 %) ispitanika prisutna i senzitivna aura. Senzitivna aura se najčešće manifestovala parestezijom leve ruke - 21 (52,5 %), zatim parestezijom leve usne ili lica - 12 (30 %), jezika - 11 (27,5 %) i leve noge - 6 (15 %).

Tabela 5. Vizuelni i senzitivni simptomi tokom aure

Vizuelni i senzitivni simptomi	Broj ispitanika n=40 (%)	Trajanje aure u minutima, $x \pm sd$ (<i>min-max</i>)	Uestalost, $x \pm sd$ (<i>min-max</i>)
Svetle i skotom	27 (67,5)	$18,67 \pm 16,6$ (2-75)	$94,26 \pm 17,2$ (25-100)
Zig-zag linije	10 (25)	$19,50 \pm 12,1$ (5-45)	$90 \pm 23,1$ (30-100)
Mutan vid	24 (60)	$19,29 \pm 14,5$ (2-45)	$85 \pm 27,5$ (10-100)
Tunelski vid	16 (40)	$18,44 \pm 12,5$ (5-60)	$74,38 \pm 35,0$ (10-100)
Senzitivni simptomi	24 (60)	$17,5 \pm 16,9$ (2-60)	$62,5 \pm 31,2$ (10-100)

Uestalost - uestalost simptoma u odnosu na sve doživljene aure (izraženo u procentima)

VKP tokom aure je prijavilo 22 (55%) ispitanika (Tabela 6), dok je njih 14 (35 %) doživelo VKP u više od jedne trećine aure.

Tabela 6. Karakteristike VKP tokom aure

VKP	Broj ispitanika n=40 (%)	Trajanje aure u minutima, x±sd (<i>min-max</i>)	U estalost, x±sd (<i>min-max</i>)
Poreme aj imenovanja boja	8 (20)	7,13±6,1 (2-20)	60,00±40,7 (10-100)
Disnomija	3 (7,5)	15,67±14,0 (2-30)	46,67±46,2 (20-100)
Retrogradna amnezija	4 (10)	16,75±15,3 (2-30)	41,25±21,7 (20-70)
Anterogradna amnezija	2 (5)	/	10
"Ve vi eno" fenomen	9 (22,5)	/	30,56±14,2 (10-50)
Ekspresivna disfazija	5 (12,5)	15,60±13,4 (3-30)	47,00±36,3 (20-100)
Receptivna disfazija	2 (5)	16,50±19,1 (3-30)	45,00±35,3 (20-70)
Usporen govor	11 (27,5)	18,64±17,4 (2-60)	59,55±39,9 (10-100)
Disleksija	10 (25)	21,50±17,9 (3-60)	41,5±27,5 (10-100)
Diskalkulija	2 (5)	25,00±28,3 (5-45)	30,00±28,3 (10-50)
Astereognozija	2 (5)	8,00±9,9 (1-15)	55,00±63,6 (10-100)
Dispraksija	8 (20)	18,75±22,0 (2-60)	46,88±37,5 (10-100)
Prostorna dezorijentacija	5 (12,5)	13,60±17,7 (3-45)	51,00±45,3 (10-100)

U estalost - u estalost simptoma u odnosu na sve doživljene aure (izraženo u procentima)

Pore enje demografskih podataka i karakteristika aure izme u VKP grupe i Ne-VKP grupe prikazano je u Tabeli 7. Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u odnosu na pol, starost u vreme istraživanja, starost u vreme prve migrene sa aurom ili dužine trajanja aure. Godišnja u estalost aure je zna ajno ve a u VKP grupi ($6,18 \pm 3,17$ vs. $3,33 \pm 2,03$, $p=0,003$), kao i broj bolesnika sa senzitivnom aurom (77,3 % vs. 38,9 %,

p=0,014). Tako e, ispitanici iz VKP grupe zna ajno eš e doživljavaju parestezije šake, jezika i donjih ekstremiteta u odnosu na ostale ispitanike.

Tabela 7. Pore enje demografskih podataka i karakteristika aure izme u VKP grupe i Ne-VKP grupe

Demografski podaci/ karakteristike aure	VKP grupa (n=22)	Ne-VKP grupa (n=18)	p
Pol - devoj ice (%)	10 (45,5)	10 (55,6)	0,525
Godine života, $x\pm sd$, godine	16,32 \pm 2,0	16,06 \pm 2,1	0,687
Starost ispitanika u vreme prve MA, $x\pm sd$, godine	13,18 \pm 1,7	12,17 \pm 3,0	0,212
Trajanje aure, $x\pm sd$, minuti	30,91 \pm 20,8	27,5 \pm 10,0	1,000
Godišnji broj aura, $x\pm sd$	6,18 \pm 3,2	3,33 \pm 2,0	0,003
Senzitivni simptomi (%)	17 (77,3)	7 (38,9)	0,014
Parestezija šake (%)	16 (72,7)	5 (27,8)	0,005
Parestezija ruke (%)	9 (40,9)	2 (11,1)	0,073
Parestezija lica i usana (%)	9 (40,9)	3 (16,7)	0,165
Parestezija jezika (%)	10 (45,5)	1 (5,6)	0,011
Parestezija donjeg ekstremiteta (%)	6 (27,3)	0 (0)	0,024

4.2. Prevalencija i klini ki zna aj interiktalno detektovanih MES kod migrene sa aurom

U ovom istraživanju je ispitana pojava MES kod ukupno 99 ispitanika. Pore enje demografskih podataka i karakteristika aure izme u ispitanika koji imaju VKP, Kontrolne grupe I i Kontrolne grupe II je prikazano u Tabeli 8. Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u pogledu pola, starosti u trenutku pregleda i starosti u vreme po etka bolesti. Pore enje je pokazalo da je trajanje aure (34,71 \pm 18,05 vs. 23,87 \pm 13,64 minuta; p=0,002) znatno duže i da je godišnja u estalost aure (16,29 \pm 14,21 vs. 10,10 \pm 11,00; p=0,029) bila zna ajno ve a u VKP grupi u odnosu na Kontrolnu grupu I. Pored toga, prisustvo somatosenzitivnih simptoma tokom aure bilo zna ajno ve e u VKP grupi (p<0,001). *Bubble* test je bio pozitivan kod 64,7 % ispitanika iz VKP grupe,

što je značajno više nego kod zdravih osoba iz Kontrolne grupe II ($p=0,004$). MES je detektovan u 10 (29,4 %) ispitanika iz VKP grupe, što je znatno više u odnosu na jednog (3,2 %) u kontrolnoj grupi I ($p=0,005$) i dvoje (5,9 %) u kontrolnoj grupi II ($p=0,011$).

Tabela 8. Poređenje demografskih podataka i karakteristika aura izme u VKP grupe, Kontrolne grupe I i Kontrolne grupe II

Demografski podaci/karakteristike migrene sa aurom	VKP grupa (n=34)	Kontrolna grupa I (n=31)	Kontrolna grupa II (n=34)	p
Pol - ženski (%)	27 (79,4)	18 (58,1)	27 (79,4)	^a 0,063
Godine starosti, $\bar{x}\pm\text{sd}$, godine	42,2 \pm 13,3	39,9 \pm 13,9	45,4 \pm 11,3	^a 0,438
Starost u vreme početka bolesti, $\bar{x}\pm\text{sd}$, godine	19,3 \pm 8,9	20,6 \pm 9,5	/	0,426
Somatosenzitivna aura (%)	26 (76,5)	11 (35,5)	/	<0,001
Trajanje aure, $\bar{x}\pm\text{sd}$, minuti	34,7 \pm 18,0	23,9 \pm 13,6	/	0,002
Broj aura godišnje, $\bar{X}\pm\text{SD}$	16,3 \pm 14,2	10,1 \pm 11,0	/	0,029
Pozitivan <i>Bubble</i> test (%)	22 (64,7)	15 (48,4)	10 (29,4)	^a 0,467 ^b 0,004
Pozitivni MES (%)	10 (29,4)	1 (3,2)	2 (5,9)	^a 0,005 ^b 0,011

^aPoređenje izme u VKP grupe i Kontrolne grupe I.

^bPoređenje izme u VKP grupe i Kontrolne grupe II.

Demografskih i klinički podaci, kao i broj otkrivenih MES kod 13 ispitanika, prikazani su u Tabeli 9. Od tih ispitanika, 10 ispitanika su iz VKP grupe. MES je detektovan u obe MCA kod tri ispitanika, samo na desnoj MCA kod četiri ispitanika, a samo na levoj MCA kod tri ispitanika. Pozitivni *Bubble* test je pronađen kod 22/34 (64,7 %) ispitanika, koji su imali migrenu sa simptomima VKP tokom aure, dok je *Bubble* test bio pozitivan kod 15/31 (48,4 %) ispitanika u kontrolnoj grupi I. Međutim,

nije bilo statistički značajne povezanosti između prisustva MES i pozitivnog *Bubble* testa kod ovih ispitanika ($p=0,467$).

Tabela 9. Demografski i klinički podaci ispitanika sa detektovanim MES

Pol, godine života	VKP	Trajanje aure (min.)	Uсталost aure	Senzitivni simptomi	<i>Bubble</i> test	Broj MES
Ž, 42	Disfazija	20	12	-	-	0 L 40 D
Ž, 63	Disfazija	25	10	-	-	2 L 0 D
Ž, 62	Disfazija	15	15	+	+	8 L 0 D
Ž, 51	Disfazija Disnomija Disleksija Amnezija Dispraksija	90	20	+	+	6 L 4 D
Ž, 42	Disfazija Disleksija Amnezija	30	12	+	+	7 L 3 D
M, 26	Disfazija Disleksija	30	6	-	+	0 L 1 D
Ž, 23	Disfazija Dispraksija	30	40	+	+	0 L 85 D
Ž, 42	Disfazija Disleksija Amnezija	30	3	+	+	4 L 0 D
Ž, 31	Disfazija Dispraksija	20	2	+	+	21 L 11 D

	Disfazija					0 L
Ž, 33	Disnomija	45	25	+	+	2 D
	Disleksija					1 L
Ž, 34 ^a	/	20	6	+	-	0 D
Ž, 54 ^b	/	/	/	/	-	8 L
						0 D
Ž, 38 ^b	/	/	/	/	-	2 L
						0 D

a - Kontrolna grupa I, b - Kontrolna grupa II, VKP - viši kortikalni poremećaji, MES - mikroembolijski signali, MCA - medijalna cerebralna arterija, Ž - ženski pol, M - muški pol, L - leva MCA, D - desna MCA, U -estalost aure - broj aura/godina

Pretpostavljeni prediktori za pojavu VKP tokom aure su: starost, pol, uestalost aure, trajanje aure, prisustvo somatosenzitivnih simptoma tokom aure, pozitivan *Bubble* test i detektovani MES. Nakon multivarijantne regresione analize, binarni logistički regresioni model izdvojio je tri nezavisna prediktora: duže trajanje aure, prisustvo somatosenzitivnih simptoma tokom aure, i detektovani MES; kao što je prikazano u Tabeli 10.

Tabela 10. Prediktori za VKP tokom migrenske aure, binarna logistička regresija

Prediktori	Statistika	Exp (B)	95 % CI	CI za Exp (B)
Trajanje aure	0,043	1,062	1,002	1,126
Senzitivna aura	0,026	5,844	1,230	27,763
Detektovan MES	0,028	16,090	1,359	190,464

CI - interval poverenja

4.3. Povezanost debljine cerebralnog korteksa i kliničke manifestacije migrenske aure

4.3.1. Karakteristike u esnika

Ispitanici koji imaju migrenu sa austom ne razlikuju se značajno od zdravih ispitanika u odnosu na godine života ($39,3 \pm 11,2$ vs. $39,6 \pm 12,0$, $p=0,931$), pol (75 % vs. 77 % žena, $p=0,868$) i dominantnu stranu tela (90 % vs. 90 % dešnjaka, $p=0,953$). Demografske i kliničke karakteristike 48 pacijenata (MA) prikazane su u Tabeli 11.

Tabela 11. Demografski podaci i karakteristike aure kod MA

Demografski podaci/karakteristike aure	MA (n=48)
Pol - žene, %	36 (75)
Trenutne godine života, $x \pm sd$, godine	$39,3 \pm 11,2$
Desnoruki, %	43 (90)
Godine života u trenutku početka migrene, $x \pm sd$, godine	$20,6 \pm 8,0$
Trajanje aure, $x \pm sd$, minuti	$39,5 \pm 28,8$
Godišnji broj aura, $x \pm sd$	$8,1 \pm 11,1$
Broj ispitanika koji imaju VKP tokom aure, %	26 (54)

4.3.2. Poređenje debljine korteksa između pacijenata sa MA i zdravih osoba

Nije bilo značajne razlike između grupa u odnosu na prosečnu debljinu korteksa leve hemisfere (MA $2,37 \pm 0,08$ mm vs. zdrave kontrole $2,41 \pm 0,11$ mm, $p=0,099$) i desne hemisfere (MA $2,38 \pm 0,09$ mm vs. zdrave kontrole $2,42 \pm 0,11$ mm, $p=0,088$).

Nakon segmentacije, 34 kortikalna regiona su dobijena preko svake moždane hemisfere. U poređenju sa osobama koje nemaju migrenu, MA su imali značajno tanji korteks u levom rostralnom delu cinguluma, entorinalnom području, inferiotemporalnom području, lateroorbitofrontalnom području, mediotemporalnom području, prekuneusu, superiotemporalnom području, frontalnom polu i insuli; kao i u desnom rostralnom i kaudalnom delu cinguluma, entorinalnom području, fuziformnom

podru ju, inferiotemporalnom podru ju, medioorbitofrontalnom podru ju i insuli. Rezultati pore enja debljina korteksa su prikazani u Tabeli 12.

Table 12. Rezultati pore enja debljine korteksa izme u MA i zdravih osoba

Parcelacija korteksa/ debljina korteksa (mm)	Leva hemisfera			Desna hemisfera		
	MA (n=48)	ZI (n=30)	P	MA (n=48)	ZI (n=30)	P
<i>bankssts</i>	2,47±0,18	2,50±0,15	0,452	2,52±0,14	2,53±0,14	0,775
rostralni cingulum	2,76±0,22	2,87±0,20	0,033	2,75±0,20	2,92±0,25	0,001
kaudalni cingulum	2,54±0,23	2,58±0,21	0,436	2,50±0,20	2,62±0,21	0,021
kaudiomediofrontalni	2,51±0,13	2,53±0,17	0,593	2,48±0,12	2,53±0,18	0,173
kuneus	1,65±0,16	1,63±0,12	0,570	1,67±0,13	1,67±0,13	0,983
entorinalni	3,04±0,38	3,35±0,43	0,001	3,24±0,39	3,46±0,41	0,022
fuziformni	2,56±0,14	2,59±0,13	0,402	2,54±0,13	2,62±0,13	0,009
inferioparijetalni	2,35±0,12	2,36±0,15	0,652	2,33±0,13	2,38±0,15	0,159
inferiotemporalni	2,71±0,16	2,44±0,16	0,015	2,72±0,15	2,82±0,18	0,008
istmus cinguluma	2,42±0,18	2,56±0,21	0,782	2,32±0,18	2,39±0,25	0,123
laterookcipitalni	2,02±0,11	2,02±0,11	0,970	2,04±0,12	2,04±0,13	0,878
lateroorbitofrontalni	2,56±0,14	2,66±0,19	0,012	2,59±0,15	2,66±0,22	0,121
lingvalni	1,85±0,09	1,83±0,12	0,413	1,90±0,10	1,89±0,12	0,450
mediaorbitofrontalni	2,46±0,14	2,52±0,19	0,137	2,40±0,14	2,54±0,17	0,001
mediotemporalni	2,70±0,16	2,79±0,19	0,021	2,76±0,14	2,81±0,19	0,209
parahipokampalni	2,60±0,30	2,73±0,36	0,093	2,55±0,26	2,64±0,27	0,170
paracentralni	2,18±0,16	2,20±0,15	0,597	2,28±0,14	2,23±0,16	0,212
operkularni	2,58±0,12	2,62±0,14	0,167	2,59±0,15	2,64±0,16	0,146
orbitalni	2,69±0,24	2,77±0,27	0,210	2,66±0,22	2,76±0,21	0,058
triangularni	2,46±0,11	2,53±0,17	0,078	2,46±0,14	2,51±0,18	0,145
perikalkularni	1,41±0,11	1,42±0,13	0,756	1,50±0,16	1,44±0,13	0,100
postcentralni	1,99±0,10	2,00±0,14	0,707	1,97±0,09	1,96±0,12	0,669
posteriocingulani	2,44±0,11	2,46±0,15	0,619	2,40±0,13	2,47±0,20	0,072
precentralni	2,30±0,14	2,36±0,16	0,109	2,34±0,13	2,38±0,17	0,221

prekuneusni	2,18±0,12	2,26±0,13	0,010	2,26±0,10	2,28±0,14	0,554
rostralmediofrontalni	2,37±0,14	2,41±0,16	0,199	2,36±0,12	2,41±0,14	0,073
superiorfrontalni	2,73±0,13	2,75±0,14	0,621	2,73±0,15	2,77±0,14	0,227
superioparijetalni	2,06±0,10	2,08±0,12	0,404	2,07±0,10	2,03±0,12	0,194
superiotemporalni	2,67±0,13	2,74±0,14	0,031	2,73±0,15	2,77±0,18	0,195
supramarginalni	2,45±0,13	2,49±0,17	0,276	2,45±0,14	2,50±0,14	0,183
frontalni pol	2,66±0,35	2,82±0,31	0,045	2,81±0,26	2,81±0,24	0,980
temporalni pol	3,41±0,34	3,55±0,34	0,075	3,56±0,45	3,62±0,48	0,602
transversotemporalni	2,33±0,18	2,31±0,24	0,716	2,35±0,21	2,36±0,20	0,807
insula	2,91±0,12	3,02±0,15	0,002	2,85±0,13	2,95±0,15	0,002

MA - osobe koje imaju migrenu sa aurom, ZI - zdrave ispitanici, bankssts (*banks of the superior temporal sulcus*) - delovi superiotemporalnog podru ja

4.3.3. Pore enje fokalne debljine korteksa izme u pacijenata sa MA i zdravih osoba

U pore enju sa zdravim ispitanicima, osobe koje imaju migrenu sa aurom imale su nekoliko zna ajno tanjih kortikalnih podru ja, koja su se nalazila u svim delovima korteksa, osim u okcipitalnom reznju (Tabela 13).

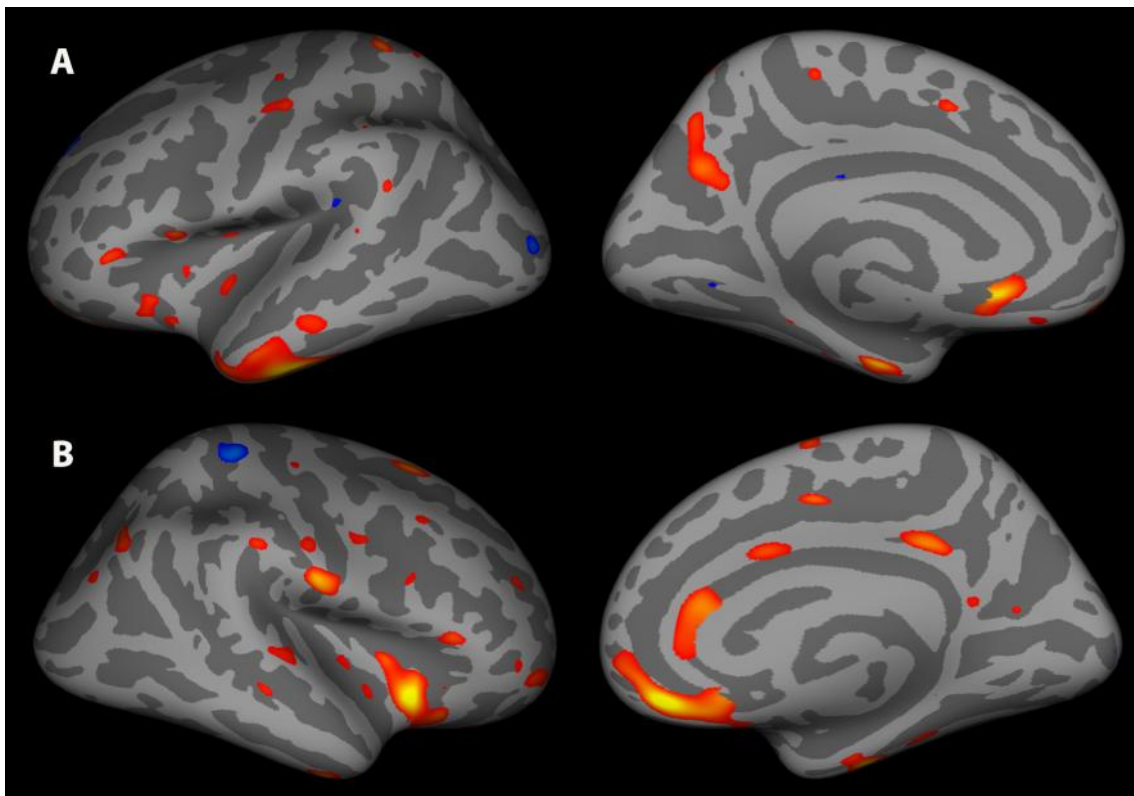
Tabela 13. Prikaz klastera koji se zna ajno razlikuju izme u MA i ZI

Anatomski regioni	Veli ina (mm ²)	P _{cluster}	N _{vertices}	t _{peak}	X _{Tal}	Y _{Tal}	Z _{Tal}
L inferiotemporalni*	1074,05	<0,001	1558	4,9907	52,7	-17,7	-34,1
D medioorbitofrontalni*	744,48	<0,001	1409	5,7435	9,4	40,0	-15,0
D insula*	585,67	<0,001	1458	5,4564	34,7	15,0	-5,6
L lateroorbitofrontalni*	411,91	<0,001	613	3,8966	-12,4	51,3	-18,3
L prekuneus	360,28	<0,001	709	3,2990	-10,8	-64,8	28,5
D fuziformni	232,20	<0,001	416	4,6882	37,7	-17,1	-28,8
D kaudocingularni	229,91	<0,001	447	3,6099	7,9	28,4	14,6
D postcentralni	218,81	<0,001	558	4,1892	64,0	-12,5	19,9
D inferiotemporalni	197,55	<0,001	318	4,0222	45,2	-7,6	-41,0

L entorinalni	193,96	<0,001	441	4,2783	-20,6	-10,9	-30,8
D inferioparijetalni	166,39	0,001	283	2,9682	34,6	-72,0	39,6
L rostralni cingularni	161,72	<0,001	332	4,7219	-5,9	22,3	-7,2
D rostralni mediofrontalni	161,47	0,002	212	2,7436	32,9	55,5	-7,2
D cingularni istmus	129,86	<0,001	327	3,6085	7,5	-37,5	33,3
L lateraloorbitofrontalni	127,92	0,003	300	2,5784	-28,1	25,7	-8,9
D superiofrontalni	110,29	<0,001	209	3,6184	21,3	14,7	55,1
L mediotemporalni	109,64	0,003	193	2,5772	-64,1	-22,2	-14,5
L postcentralni	100,53	0,003	270	2,5915	-38,9	-22,6	39,9

* - Monte-Karlo simulacija $p < 0,01$; L - levi, D - desni; p_{cluster} - značajnost razlike klastera između grupa; N_{vertices} - broj obuhvaćenih verteksa; t_{peak} - vrednost negativnog logaritma od p ; X,Y,Z_{Tal} - koordinati po *Talairach*-u

Korigovani GLM pokazao je da su levi temporalni i lateroorbitofrontalni korteks, kao i desni medioorbitofrontalni korteks i insula, značajno smanjene debljine kod osoba koje imaju migrenu sa aurom (Slika 7).



Slika 7. Prikaz leve (A) i desne moždane hemisfere (b). Crvenom bojom su markirana fokalna mesta gde je debljina korteksa smanjena kod MA u pore enju sa zdravim osobama. Prag zna ajnosti je podešen na $p < 0,01$, bez Monte-Karlo korekcije.

4.3.4. Pore enje debljine korteksa izme u MA sa i bez VKP tokom aure

MA koji imaju VKP tokom aure, u odnosu na MA bez VKP, imaju znatno deblji korteks leve ($2,40 \pm 0,09$ mm vs. $2,35 \pm 0,05$ mm, $p=0,033$) i desne hemisfere ($2,41 \pm 0,10$ mm vs. $2,35 \pm 0,06$ mm, $p=0,025$). MA sa VKP se nisu zna ajno razlikovali od MA bez VKP u odnosu na godine života ($39,4 \pm 13,2$ vs. $39,2 \pm 8,5$, $p=0,951$) i pol ($84,6$ % vs. $63,6$ % žena, $p=0,094$).

U odnosu na one bez VKP, MA sa VKP tokom aure su imali zna ajno deblji korteks u levom inferiotemporalnom i orbitalnom podru ju; desnom prekuneusu, kuneusu, triangularnom i supramarginalnom podru ju; kao i bilateralno u inferioparijetalnim i superioparijetalnim podru jima korteksa. Pore enja debljine korteksa izme u ovih podgrupa su prikazani u Tabeli 14.

Tabela 14. Rezultati poređenja debljina korteksa između MA sa i bez VKP tokom auralne

Parcelacija korteksa/ debljina korteksa (mm)	Leva hemisfera			Desna hemisfera		
	MA sa VKP (n=26)	MA bez VKP (n=22)	p	MA sa VKP (n=26)	MA bez VKP (n=22)	p
<i>bankssts</i>	2,51±0,17	2,49±0,12	0,563	2,51±0,15	2,53±0,12	0,672
rostralni cingulum	2,77±0,26	2,75±0,17	0,656	2,78±0,21	2,70±0,19	0,152
kaudalni cingulum	2,52±0,21	2,56±0,25	0,614	2,52±0,23	2,49±0,16	0,607
kaudiomediofrontalni	2,54±0,14	2,48±0,12	0,112	2,51±0,13	2,45±0,10	0,103
kuneus	1,68±0,17	1,62±0,13	0,147	1,72±0,13	1,62±0,11	0,006
entorinalni	3,04±0,40	3,03±0,36	0,941	3,22±0,37	3,27±0,41	0,651
fuziformni	2,58±0,15	2,54±0,11	0,310	2,55±0,14	2,53±0,11	0,751
inferioparijetalni	2,38±0,12	2,31±0,11	0,029	2,38±0,12	2,28±0,11	0,004
inferiotemporalni	2,78±0,17	2,64±0,12	0,002	2,74±0,17	2,70±0,11	0,267
istmus cinguluma	2,44±0,21	2,40±0,14	0,440	2,33±0,18	2,29±0,19	0,484
laterookcipitalni	2,04±0,11	1,99±0,10	0,173	2,07±0,13	2,01±0,11	0,058
lateroorbitofrontalni	2,58±0,15	2,54±0,12	0,332	2,62±0,18	2,56±0,09	0,149
lingvalni	1,87±0,10	1,83±0,08	0,152	1,92±0,12	1,89±0,08	0,303
mediaoorbitofrontalni	2,46±0,15	2,45±0,14	0,878	2,42±0,14	2,38±0,12	0,307
mediotemporalni	2,73±0,17	2,65±0,13	0,084	2,78±0,15	2,76±0,12	0,704
parahipokampalni	2,63±0,32	2,56±0,26	0,435	2,55±0,30	2,55±0,21	0,957
paracentralni	2,21±0,16	2,15±0,14	0,218	2,30±0,14	2,24±0,12	0,116
operkularni	2,60±0,13	2,55±0,11	0,176	2,61±0,15	2,56±0,15	0,271
orbitalni	2,76±0,25	2,61±0,20	0,040	2,71±0,23	2,61±0,19	0,131
triangularni	2,47±0,13	2,45±0,08	0,462	2,49±0,16	2,41±0,10	0,030
perikalkularni	1,43±0,12	1,39±0,09	0,151	1,51±0,17	1,49±0,14	0,780
postcentralni	2,00±0,11	1,98±0,09	0,536	1,97±0,09	1,96±0,09	0,606
posteriocingulani	2,45±0,12	2,43±0,11	0,428	2,43±0,13	2,37±0,13	0,143
precentralni	2,31±0,15	2,30±0,13	0,808	2,36±0,13	2,32±0,13	0,260
prekuneusni	2,21±0,15	2,15±0,09	0,123	2,30±0,10	2,22±0,10	0,008
rostralmediofrontalni	2,39±0,14	2,34±0,13	0,164	2,39±0,12	2,32±0,11	0,056
superiorfrontalni	2,76±0,15	2,69±0,09	0,051	2,76±0,16	2,68±0,12	0,050
superioparijetalni	2,09±0,11	2,02±0,08	0,027	2,10±0,10	2,03±0,08	0,009

superiotemporalni	2,68±0,14	2,65±0,11	0,358	2,73±0,16	2,72±0,12	0,663
supramarginalni	2,48±0,15	2,42±0,11	0,117	2,50±0,15	2,40±0,11	0,014
frontalni pol	2,72±0,42	2,59±0,24	0,194	2,85±0,28	2,76±0,24	0,246
temporalni pol	3,41±0,40	3,41±0,28	0,995	3,55±0,48	3,58±0,42	0,818
transversotemporalni	2,32±0,17	2,34±0,19	0,746	2,31±0,22	2,39±0,20	0,159
insula	2,94±0,13	2,89±0,11	0,095	2,87±0,13	2,83±0,14	0,368

MA - osobe koje imaju migrenu sa austom, VKP - viši kortikalni poremećaji tokom aure, *bankssts* (*banks of the superior temporal sulcus*) - delovi superiotemporalnog područja

4.3.5. Poremećaje fokalne debljine korteksa između u MA sa i bez VKP tokom aure

U poremećaju sa MA bez VKP, MA sa VKP su imali deblji korteks u levom inferiotemporalnom, rostralnom mediofrontalnom i kaudalnom mediofrontalnom području; takođe u desnom inferioparijetalnom, supramarginalnom, superioparijetalnom, precentralnom, i superioparijetalnom području (Tabela 15). Korigovani GLM pokazao je da se desni inferioparijetalni i levi inferiotemporalni korteks značajno razlikuju između u MA sa i bez VKP.

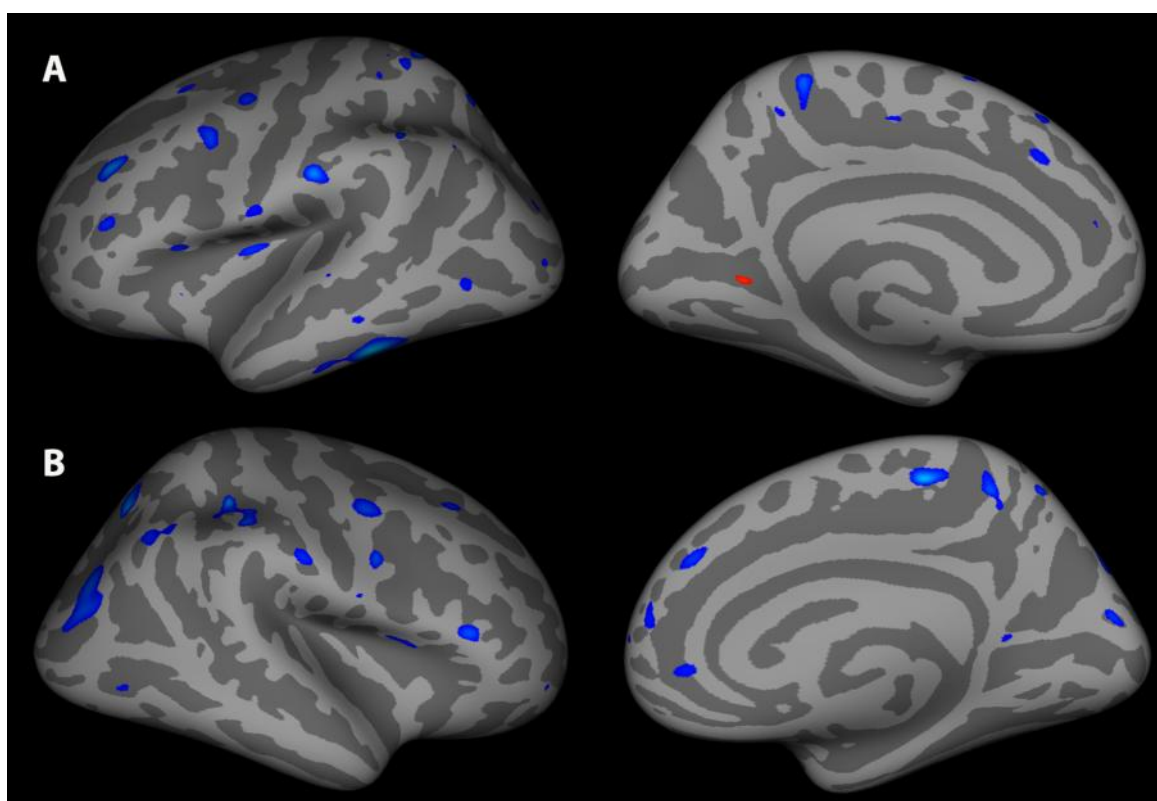
Tabela 15. Prikaz klastera koji se značajno razlikuju između u MA sa i bez VKP tokom aure

Anatomski regioni	Veličina (mm ²)	p _{cluster}	N _{vertices}	t _{peak}	X _{Tal}	Y _{Tal}	Z _{Tal}
D inferioparijetalni*	443,49	<0,001	699	-3,0683	36,4	-81,5	22,8
L inferiotemporalni*	402,87	<0,001	591	-4,6991	-52,8	-41,0	-25,3
D supramarginalni	225,64	<0,001	608	-3,7786	32,4	-62,8	46,2
D superioparijetalni	179,88	<0,001	314	-3,8970	22,3	-62,8	46,2
L rostralomediofrontalni	152,37	<0,001	227	-3,7459	-33,1	32,3	30,0
D precentralni	135,44	0,001	225	-2,8964	45,5	-1,0	45,2

D inferioparijetalni	119,82	0,004	262	-2,4737	43,7	-62,7	42,3
L kaudalomediofrontalni	106,77	0,002	178	-2,7318	-36,9	4,2	37,9
D superioparijetalni	100,29	0,002	176	-2,7696	18,4	-85,9	38,3

*- Monte-Karlo simulacija $p < 0,01$; L - levi, D - desni; $p_{cluster}$ - značajnost razlike klastera između grupa; $N_{vertices}$ - broj obuhvaćenih verteksa; t_{peak} - vrednost negativnog logaritma od p; X,Y,Z_{Tal} - koordinati po Talairach-u

Muškarci koji imaju MA sa VKP tokom aure su imali deblji korteks, od žena ili muškaraca koji imaju MA bez VKP, u levom inferiotemporalnom području korteksa. Nije bilo značajne razlike u drugim kortikalnim regionima u odnosu na pol (Slika 8).



Slika 8. Prikaz leve (A) i desne (B) moždane hemisfere. Plavom bojom su markirana fokalna mesta gde je debljina korteksa povećana kod MA koji imaju VKP tokom aure u poređenju sa MA koji imaju samo vizuelne i/ili senzitivne fenomene tokom aure. Prag značajnosti je podešen na $p < 0,01$, bez Monte-Karlo korekcije.

4.3.6. Korelacija između u debljine korteksa i karakteristika aure

Osobe sa migrenom sa aurom imaju negativnu korelaciju između u starosti u trenutku po etka bolesti i kortikalne debljine u levoj ($r=-0,369$, $p=0,010$) i desnoj hemisferi ($r=-0,386$, $p=0,007$). Postoji negativna korelacija između u godina života i kortikalne debljine u levoj hemisferi ($r=-0,373$, $P=0,009$). Postoji pozitivna korelacija između u MA sa VKP tokom aure i kortikalne debljine u desnoj hemisferi (Spirman $Rho=0,309$, $p=0,032$). Ne postoji zna ajna korelacija između u pola, trajanja aure, godišnje u estalosti aure sa srednjom kortikalnom debljinom, u obe hemisfere.

Uzimaju i u obzir sve MA, GLM sa Monte-Karlo korekcijom nije pokazao zna ajnu korelaciju između u debljine korteksa i u estalosti migrenskih napada, trajanja aure ili trajanja bolesti.

4.4. Povezanost parametara difuzivnosti i klini ke manifestacije migrenske aure

4.4.1. Karakteristike u esnika

Ispitanici sa migrenom sa aurom ne razlikuju se zna ajno od zdravih ispitanika u odnosu na godine života ($38,8 \pm 11,2$ vs. $41,5 \pm 12,5$, $p=0,393$), pol (72% vs. 80% žena, $p=0,502$) i dominantnu stranu tela (91% vs. 90% desnorukih, $p=0,930$). Demografske i klini ke karakteristike 43 pacijenata (MA) prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Demografski podaci i karakteristike aure kod MA

Demograski podaci/karakteristike aure	MA (n=43)
Pol - žene, %	31 (72)
Trenutne godine života, $x \pm sd$, godine	$38,8 \pm 12,5$
Desnoruki, %	39 (90)
Godine života u trenutku po etka migrene, $x \pm sd$, godine	$20,1 \pm 8,2$
Trajanje aure, $x \pm sd$, minuti	$36,0 \pm 25,0$
Godišnji broj aura, $x \pm sd$	$6,1 \pm 5,4$
Broj ispitanika koji imaju VKP tokom aure, %	22 (51)

4.4.2. Poređenje DTI parametara između pacijenata sa MA i zdravih osoba

Nije bilo razlike između osoba koje imaju migrenu sa auroom i zdravih ispitanika u odnosu na prosečnu vrednost FA evaluiranih traktova (Tabela 17). Prosečna vrednost MD bila je značajno niža kod MA u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, cingulum-cingularnom traktu i desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji (Tabela 18). Prosečna vrednost RD bila je značajno niža kod MA u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom cingulum-cingularnom traktu i desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji u odnosu na prosečne vrednosti RD kod zdravih ispitanika (Tabela 19). Prosečna vrednost AD bila je značajno niža kod MA u desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji i forcepsu minoru (Tabela 20).

Tabela 17. Poređenje FA izme u MA i zdravih osoba

Traktovi	MA (n=43)	ZI (n=20)	p
Forceps major	0,444±0,03	0,449±0,04	0,520
Forceps minor	0,407±0,04	0,413±0,03	0,567
L Unkus	0,331±0,04	0,334±0,04	0,769
L SLFT	0,386±0,02	0,382±0,03	0,544
L SLFP	0,360±0,03	0,351±0,03	0,236
L ILF	0,400±0,03	0,400±0,02	0,974
L KST	0,408±0,02	0,405±0,02	0,622
L CCT	0,404±0,04	0,391±0,04	0,205
L CAT	0,271±0,05	0,257±0,05	0,265
L ATT	0,357±0,02	0,352±0,02	0,358
D Unkus	0,321±0,03	0,325±0,02	0,558
D SLFT	0,378±0,03	0,368±0,02	0,199
D SLFP	0,358±0,03	0,348±0,03	0,259
D ILF	0,381±0,04	0,379±0,03	0,863
D KST	0,403±0,02	0,393±0,02	0,078
D CCT	0,381±0,04	0,365±0,03	0,200
D CAT	0,278±0,04	0,274±0,03	0,700
D ATT	0,353±0,02	0,352±0,02	0,967

MA - osobe sa migrenom sa aurom, ZI - zdravi ispitanici, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 18. Pore enje MD izme u MA i zdravih osoba

Traktovi	MA (n=43) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	ZI (n=20) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	P
Forceps major	8,04±0,4	8,14±0,5	0,413
Forceps minor	8,46±0,3	8,61± 0,3	0,071
L Unkus	8,45±0,6	8,49± 0,5	0,813
L SLFT	7,38±0,2	7,46±0,3	0,229
L SLFP	7,17±0,2	7,27±0,3	0,161
L ILF	8,04±0,3	8,09±0,3	0,551
L KST	7,49±0,2	7,50±0,1	0,803
L CCT	8,08±0,5	8,18±0,4	0,430
L CAT	9,11±1,2	9,48± 1,6	0,301
L ATT	7,90±0,2	7,96±0,2	0,319
D Unkus	8,26±0,6	8,31±0,3	0,751
D SLFT	7,38±0,2	7,53±0,3	0,020
D SLFP	7,24±0,2	7,36±0,3	0,104
D ILF	8,02±0,3	8,05±0,2	0,704
D KST	7,47±0,1	7,53±0,2	0,127
D CCT	8,05±0,4	8,29±0,5	0,040
D CAT	8,58±0,4	8,75±0,4	0,109
D ATT	7,90±0,2	8,03±0,3	0,044

MA - osobe sa migrenom sa aurom, ZI - zdravi ispitanici, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 19. Poređenje RD izme u MA i zdravih osoba

Traktovi	MA (n=43) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	ZI (n=20) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	P
Forceps major	5,87±0,4	5,91±0,3	0,680
Forceps minor	6,40±0,4	6,47±0,4	0,504
L Unkus	6,91±0,7	6,92±0,6	0,965
L SLFT	5,80±0,3	5,88±0,3	0,333
L SLFP	5,80±0,3	5,92±0,3	0,113
L ILF	6,20±0,3	6,24±0,3	0,635
L KST	5,74±0,2	5,77±0,1	0,634
L CCT	6,20±0,5	6,34±0,4	0,230
L CAT	7,82±1,3	8,23±1,6	0,271
L ATT	6,33±0,2	6,41±0,2	0,244
D Unkus	6,81±0,6	6,80±0,3	0,980
D SLFT	5,83±0,3	5,99±0,3	0,038
D SLFP	5,84±0,3	5,99±0,3	0,106
D ILF	6,31±0,4	6,33±0,3	0,854
D KST	5,76±0,2	5,86±0,2	0,036
D CCT	6,28±0,4	6,55±0,4	0,015
D CAT	7,29±0,4	7,45±0,4	0,163
D ATT	6,35±0,2	6,45±0,2	0,148

MA - osobe sa migrenom sa aurom, ZI - zdravi ispitanici, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 20. Pore enje AD izme u MA i zdravih osoba

Traktovi	MA (n=43) ($10^{-3}\pm 10^{-5}$ mm ² /s)	ZI (n=20) ($10^{-3}\pm 10^{-5}$ mm ² /s)	P
Forceps major	1,24±7,0	1,26±10,0	0,324
Forceps minor	1,26±5,8	1,29±5,5	0,047
L Unkus	1,15±4,3	1,16±3,7	0,419
L SLFT	1,05±3,6	1,06±3,5	0,317
L SLFP	0,99±3,6	1,00±4,1	0,593
L ILF	1,17±4,7	1,18±5,1	0,589
L KST	1,10±3,0	1,10±3,1	0,861
L CCT	1,18±9,1	1,19±7,4	0,911
L CAT	1,17±11,2	1,20±15,9	0,420
L ATT	1,10±2,9	1,10±3,3	0,741
D Unkus	1,12±7,5	1,13±4,0	0,440
D SLFT	1,05±3,0	1,06±3,5	0,112
D SLFP	1,00±3,1	1,01±3,6	0,414
D ILF	1,14±4,1	1,15±4,5	0,669
D KST	1,09±2,3	1,09±3,6	0,951
D CCT	1,16±8,7	1,18±8,5	0,406
D CAT	1,12±6,0	1,13±4,5	0,205
D ATT	1,10±2,9	1,12±3,5	0,022

MA - osobe sa migrenom sa aurom, ZI - zdravi ispitanici, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

4.4.3. Poređenje DTI parametara između pacijenata koji imaju migrenu sa i bez VKP tokom aure

Prosečna vrednost FA u desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji i forcepsu majoru bila je značajno viša kod MA koji imaju VKP tokom aure u odnosu na MA koji nemaju VKP (Tabela 21). Prosečna vrednost MD bila je značajno niža kod MA koji imaju VKP tokom aure u forcepsu minoru, desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom gornjem longitudinalnom parijetalnom fascikulusu, desnom donjem fascikulusu i desnom cingulum-angularnom traktu (Tabela 22). Prosečna vrednost RD bila je značajno niža kod MA koji imaju VKP tokom aure u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom gornjem longitudinalnom parijetalnom fascikulusu i desnom cingulum-angularnom traktu (Tabela 23). Prosečna vrednost AD bila je značajno niža kod MA koji imaju VKP tokom aure u levom unikalnom traktu i desnom donjem fascikulusu (Tabela 24).

Tabela 21. Poređenje FA izme u MA sa i bez VKP tokom aure

Traktovi	MA sa VKP (n=22)	MA bez VKP (n=21)	p
Forceps major	0,453±0,03	0,434±0,02	0,037
Forceps minor	0,407±0,04	0,408±0,04	0,939
L Unkus	0,328±0,04	0,334±0,04	0,629
L SLFT	0,390±0,03	0,382±0,02	0,256
L SLFP	0,364±0,03	0,356±0,02	0,336
L ILF	0,401±0,03	0,398±0,03	0,765
L KST	0,410±0,02	0,406±0,02	0,577
L CCT	0,415±0,04	0,392±0,04	0,052
L CAT	0,281±0,04	0,261±0,05	0,141
L ATT	0,357±0,02	0,356±0,02	0,866
D Unkus	0,322±0,03	0,320±0,03	0,761
D SLFT	0,384±0,03	0,371±0,03	0,138
D SLFP	0,365±0,03	0,350±0,03	0,125
D ILF	0,380±0,04	0,381±0,03	0,980
D KST	0,407±0,02	0,397±0,01	0,051
D CCT	0,391±0,05	0,369±0,03	0,094
D CAT	0,284±0,03	0,272±0,04	0,327
D ATT	0,359±0,02	0,346±0,02	0,039

MA - osobe sa migrenom sa aurom, VKP - viši kortikalni poremećaji, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 22. Poređenje MD izme u MA sa i bez VKP tokom aure

Traktovi	MA sa VKP	MA bez VKP	p
	(n=22) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	(n=21) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	
Forceps major	8,03±0,6	8,05±0,3	0,912
Forceps minor	8,37±0,2	8,56±0,3	0,021
L Unkus	8,36±0,5	8,55±0,7	0,302
L SLFT	7,31±0,2	7,45±0,2	0,053
L SLFP	7,12±0,3	7,23±0,2	0,173
L ILF	7,95±0,3	8,13±0,3	0,063
L KST	7,47±0,2	7,51±0,2	0,422
L CCT	8,04±0,5	8,12±0,6	0,624
L CAT	8,94±1,2	9,29±1,2	0,336
L ATT	7,86±0,2	7,93±0,3	0,281
D Unkus	8,11±0,7	8,43±0,6	0,106
D SLFT	7,31±0,2	7,45±0,2	0,041
D SLFP	7,16±0,2	7,33±0,2	0,017
D ILF	7,93±0,3	8,12±0,3	0,030
D KST	7,44±0,1	7,50±0,1	0,236
D CCT	7,98±0,3	8,12±0,5	0,265
D CAT	8,45±0,4	8,72±0,3	0,019
D ATT	7,85±0,2	7,95±0,2	0,163

MA - osobe sa migrenom sa aurom, VKP - viši kortikalni poremećaji, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 23. Poređenje RD izme u MA sa i bez VKP tokom aure

Traktovi	MA sa VKP	MA bez VKP	p
	(n=22) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	(n=21) (10 ⁻⁴ mm ² /s)	
Forceps major	5,80±0,5	5,94±0,3	0,273
Forceps minor	6,33±0,4	6,47±0,4	0,235
L Unkus	6,86±0,6	6,97±0,8	0,606
L SLFT	5,72±0,2	5,88±0,3	0,806
L SLFP	5,74±0,3	5,86±0,2	0,163
L ILF	6,14±0,3	6,27±0,3	0,186
L KST	5,72±0,2	5,77±0,2	0,394
L CCT	6,11±0,4	6,29±0,5	0,197
L CAT	7,60±0,1	8,04±0,1	0,264
L ATT	6,30±0,2	6,37±0,3	0,411
D Unkus	6,67±0,7	6,95±0,6	0,149
D SLFT	5,74±0,2	5,92±0,3	0,031
D SLFP	5,74±0,3	5,95±0,3	0,024
D ILF	6,25±0,4	6,38±0,3	0,279
D KST	5,72±0,2	5,81±0,2	0,061
D CCT	6,17±0,4	6,4±0,4	0,056
D CAT	7,15±0,4	7,44±0,4	0,021
D ATT	6,28±0,2	6,42±0,3	0,057

MA - osobe sa migrenom sa aurom, VKP - viši kortikalni poremećaji, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

Tabela 24. Pore enje AD izme u MA sa i bez VKP tokom aure

Traktovi	MA sa VKP	MA bez VKP	p
	(n=22) ($10^{-3}\pm 10^{-5}$ mm ² /s)	(n=21) ($10^{-3}\pm 10^{-5}$ mm ² /s)	
Forceps major	1,25±9,1	1,23±3,8	0,312
Forceps minor	1,24±6,3	1,27±4,9	0,093
L Unkus	1,14±3,9	1,17±4,2	0,010
L SLFT	1,05±4,4	1,06±2,6	0,262
L SLFP	0,99±4,2	1,00±2,8	0,452
L ILF	1,16±4,1	1,18±5,1	0,082
L KST	1,10±3,6	1,10±2,4	0,768
L CCT	1,19±8,8	1,18±9,5	0,647
L CAT	1,16±11,7	1,18±10,9	0,598
L ATT	1,10±2,6	1,11±3,2	0,297
D Unkus	1,10±8,5	1,14±5,9	0,093
D SLFT	1,04±3,1	1,05±2,9	0,615
D SLFP	1,00±3,5	1,01±2,5	0,297
D ILF	1,13±4,3	1,16±3,2	0,014
D KST	1,09±2,4	1,09±2,2	0,633
D CCT	1,16±9,6	1,15±7,9	0,870
D CAT	1,10±6,2	1,13±5,7	0,192
D ATT	1,10±3,4	1,10±2,3	0,953

MA - osobe sa migrenom sa aurom, VKP - viši kortikalni poreme aji, L - levo, D - desno, SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni), SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni), ILF - donji longitudinalni fascikulus, KST - kortikospinalni trakt, CCT - cingulum-cingularni trakt, CAB - cingulum-angularni trakt, ATT - prednja talami na radijacija.

4.4.4. Korelacija između DTI parametara i karakteristika aure

Često javljanje migrenskih napada sa aurem je povezano sa nižim vrednostima AD u levoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = -0,302$, $p = 0,049$) i levom cingulum-angularnom traktu ($r = -0,309$; $p = 0,044$). Takođe, često i napadi su povezani sa nižim vrednostima RD u desnom unikalnom traktu ($r = -0,397$; $p = 0,008$), desnom kortikospinalnom traktu ($r = -0,333$; $p = 0,029$) i desnoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = -0,350$; $p = 0,021$), kao i nižim vrednostima MD u desnom unikalnom traktu ($r = -0,338$; $p = 0,027$), desnoj i levoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = -0,424$, $p = 0,005$; $r = -0,314$; $p = 0,041$), i levom parijetalnom longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,306$; $p = 0,046$). Pronađena je i pozitivna korelacija između uestalosti javljanja migrene sa aurem i prosečne vrednosti FA u desnom unikalnom traktu ($r = 0,359$; $p = 0,018$).

Trajanje aure nije bilo povezano sa promenama vrednosti parametara difuzivnosti određenih traktova.

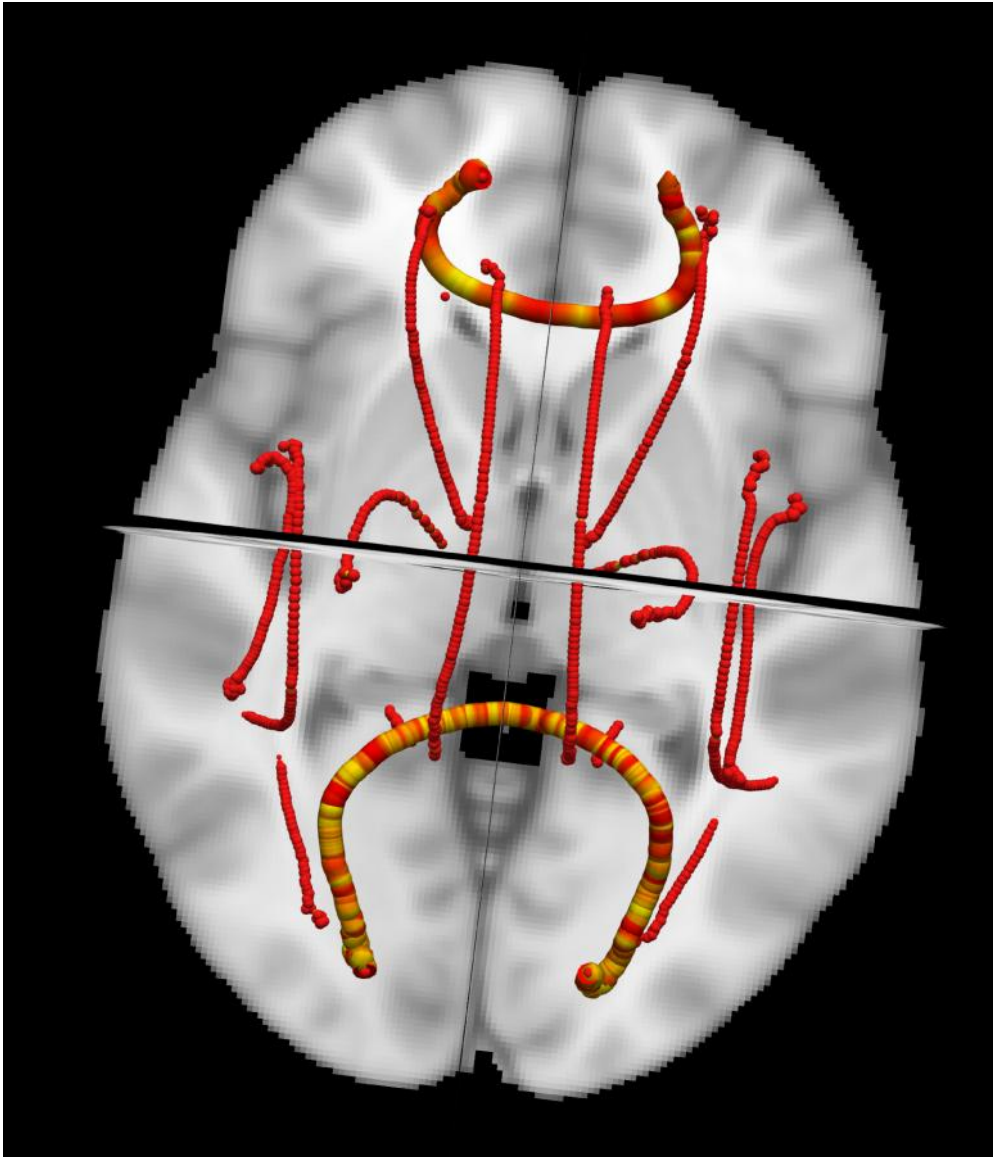
Povišene prosečne vrednosti FA u desnom kortikospinalnom traktu ($r = 0,304$; $p = 0,048$), desnoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = 0,319$; $p = 0,037$) i levom cingulum-angularnom traktu ($r = 0,356$; $p = 0,019$), bile su povezane sa javljanjem VKP tokom aure. Pojava VKP tokom aure je takođe povezana sa smanjenim vrednostima AD u desnom donjem longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,360$; $p = 0,018$) i levom unikalnom traktu ($r = -0,412$; $p = 0,006$), kao i smanjenim vrednostima RD u desnom gornjem parijetalnom longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,307$; $p = 0,045$) i cingulum-angularnom traktu ($r = -0,322$; $p = 0,035$).

Pronađena je negativna korelacija između prosečnih vrednosti RD i dužine trajanja bolesti (kontrolisana za godine života bolesnika i vreme po etku bolesti) u forniksu minoru ($r = -0,350$; $p = 0,027$), desnom gornjem temporalnom longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,380$; $p = 0,016$), desnom gornjem parijetalnom longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,328$; $p = 0,039$), desnom donjem longitudinalnom fascikulusu ($r = -0,514$; $p = 0,001$), desnoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = -0,338$; $p = 0,033$), levom unikalnom traktu ($r = -0,379$; $p = 0,016$), levom cingulum-angularnom traktu ($r = -0,499$; $p = 0,001$) i levoj prednjoj talami noj radijaciji ($r = -0,325$; $p = 0,040$). Takođe, pronađena je negativna korelacija između prosečnih vrednosti MD i dužine trajanja bolesti

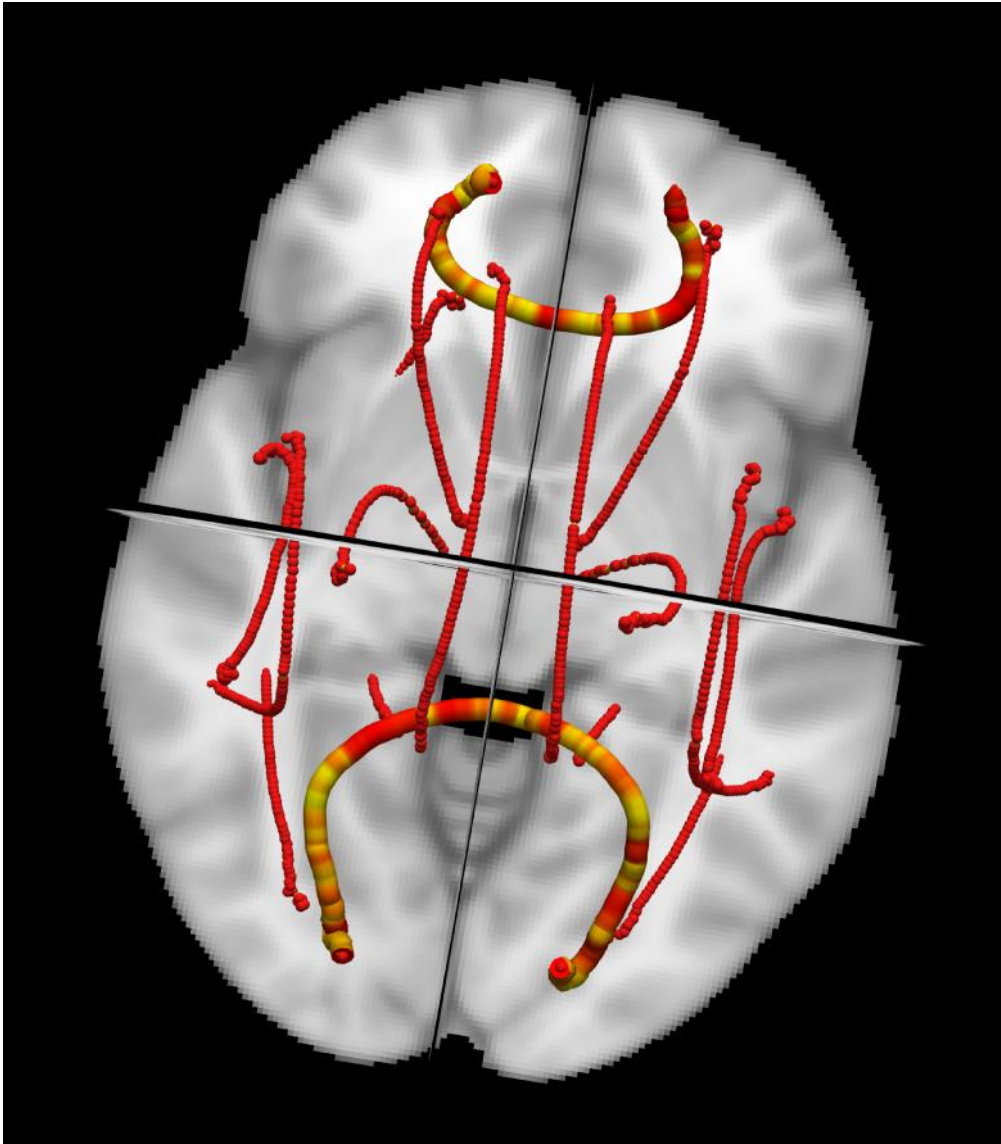
(kontrolisana za godine života bolesnika i vreme po etka bolesti) u desnom gornjem temporalnom longitudinalnom fascikulusu ($r=-0,324$; $p=0,042$), desnom gornjem parijetalnom longitudinalnom fascikulusu ($r=-0,359$; $p=0,023$), desnom donjem longitudinalnom fascikulusu ($r=-0,455$; $p=0,003$), desnoj prednjoj talami noj radijaciji ($r=-0,337$; $p=0,034$), levom unkalnom traktu ($r=-0,431$; $p=0,005$), levom cingulum-cingularnom traktu ($r=-0,499$; $p=0,001$) i levoj prednjoj talami noj radijaciji ($r=-0,408$; $p=0,009$); kao i negativna korelacija izme u prose nih vrednosti AD i dužine trajanja bolesti (kontrolisana za godine života bolesnika i vreme po etka bolesti) u levom unkalnom traktu ($r=-0,505$; $p=0,001$), levom cingulum-cingularnom traktu ($r=-0,455$; $p=0,003$), levoj prednjoj talami noj radijaciji ($r=-0,414$; $p=0,008$). Prona ena je i pozitivna korelacija izme u prose nih vrednosti FA i dužine trajanja bolesti (kontrolisana za godine života bolesnika i vreme po etka bolesti) u desnom unkalnom traktu ($r=0,395$; $p=0,012$), desnom gornjem temporalnom longitudinalnom fascikulusu ($r=0,374$; $p=0,018$), desnom donjem longitudinalnom fascikulusu ($r=0,426$; $p=0,006$) i levom cingulum-cingularnom traktu ($r=0,384$; $p=0,014$).

4.4.5. Voksel po voksel analiza DTI parametara unutar odre enih traktova izme u osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih osoba

Dužinom celog trakta u komisuralnim putevima postoje zna ajne razlike, izme u osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih ispitanika, u vrednostima FA (Slika 9) i RD (Slika 10). Kod osoba koje imaju migrenu sa aurom FA i RD vrednosti u komisuralnim traktovima su zna ajno niže u odnosu na zdrave ispitanike.



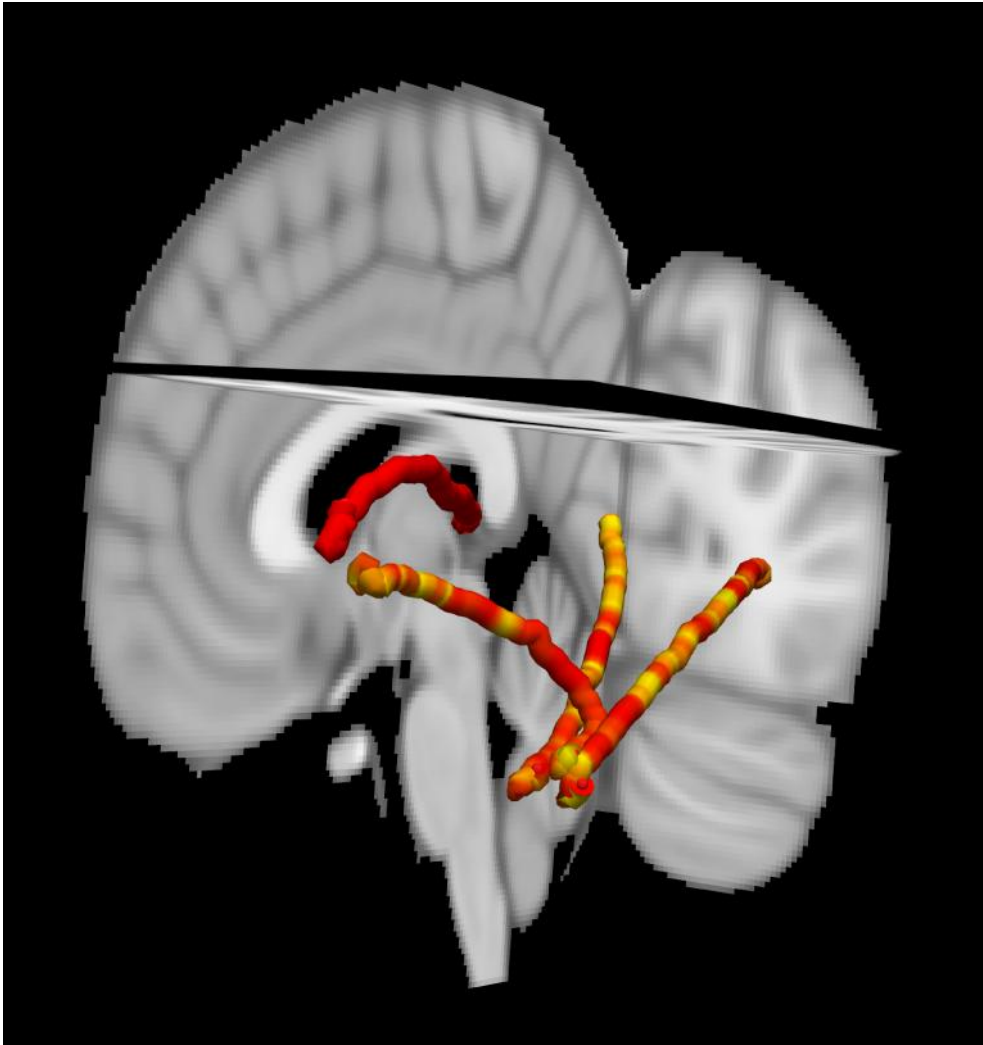
Slika 9. Rekonstrukcija komisuralnih traktova (forceps major i minor) i prikaz pore enja FA vrednosti izme u MA i ZI voksel po voksel metodom. Žuta boja označava voksele koji se značajno razlikuju među ovim grupama u vrednostima FA, dok crvenom bojom je su obeleženi vokseli gde razlika među grupama nije uočena.



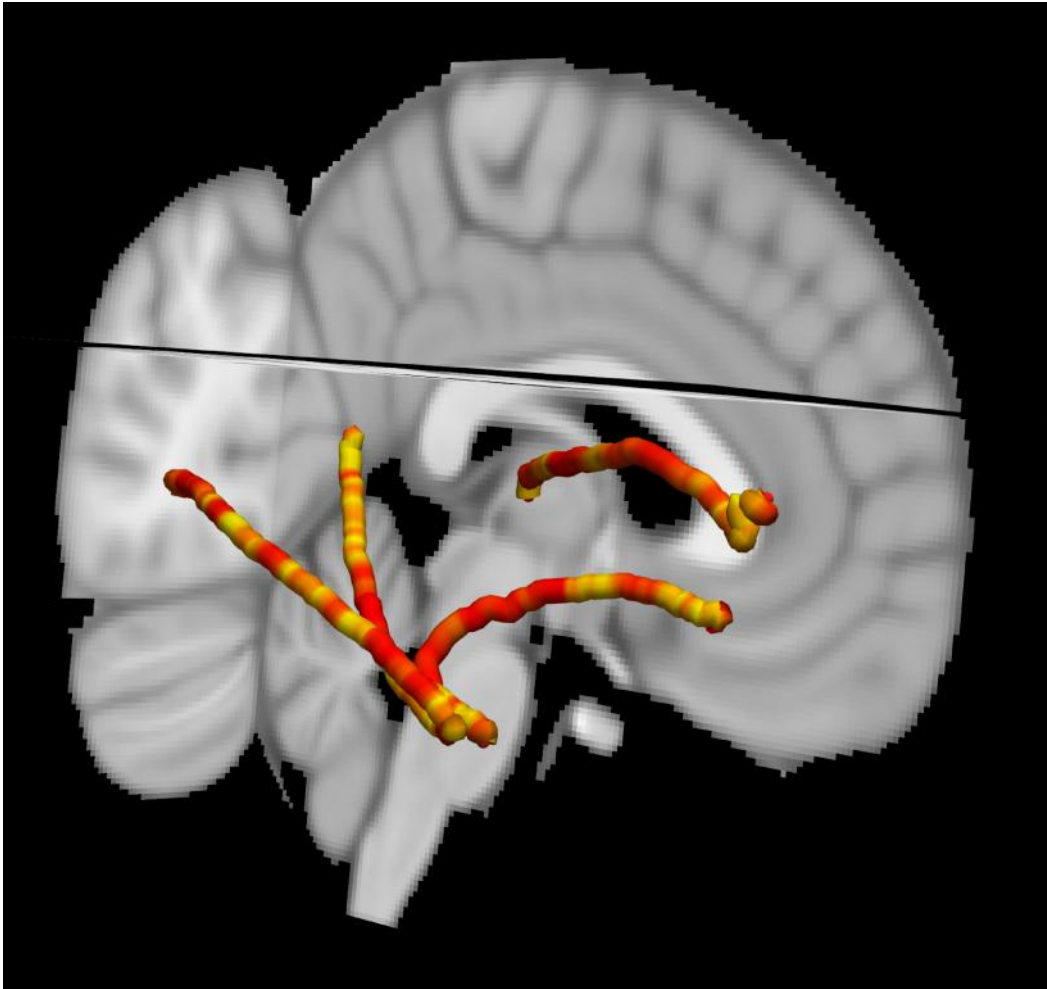
Slika 10. Rekonstrukcija komisuralnih traktova (forceps major i minor) i prikaz pore enja RD vrednosti izme u MA i ZI vokal po vokal metodom. Źuta boja ozna va voksele koji se zna ajno razlikuju me u ovim grupama u vrednostima RD, dok crvenom bojom je su obeleŹeni vokseli gde razlika me u grupama nije uo ena.

U pojedinim asocijativnim vlaknima (prednjih talamokortikalnih traktova, donjih longitudinalnih fascikulusa, gornjih longitudinalnih parijetalnih i temporalnih fascikulusa, unkalnih traktova, cingulo-angularnih i cingulo-cingularnih traktova) postoje zna ajne razlike, izme u osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih ispitanika, u vrednostima FA (Slika 11 i Slika 12) i RD (Slika 13 i Slika 14). Kod osoba

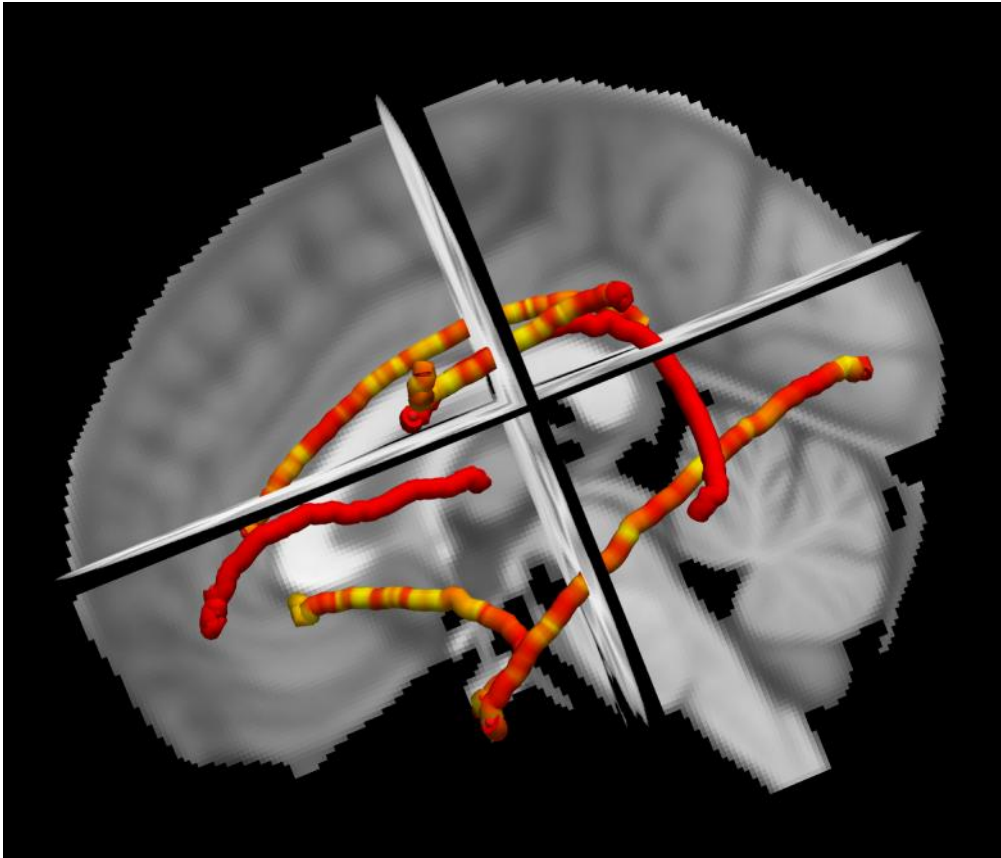
koje imaju migrenu sa aurom FA vrednosti u asocijativnim traktovima su više, dok su RD vrednosti u asocijativnim traktovima značajno niže u odnosu na zdrave ispitanike.



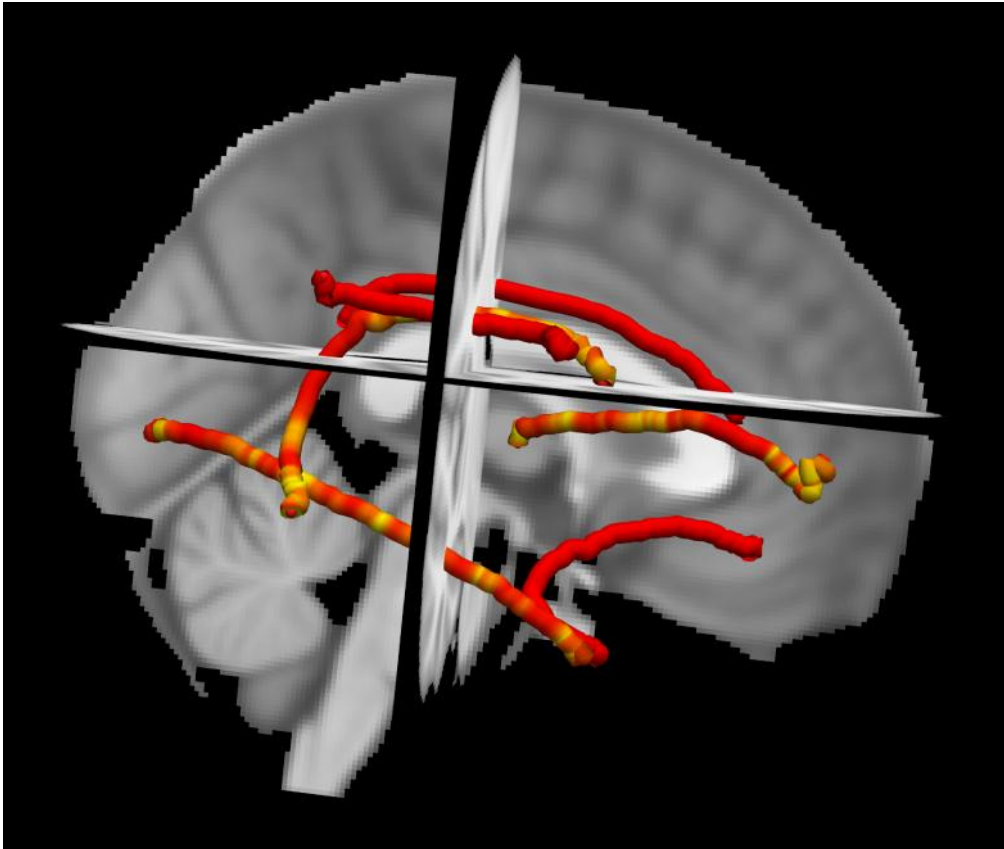
Slika 11. Rekonstrukcija određenih asocijativnih traktova u levoj hemisferi (donji longitudinalni fascikulus, unkalni trakt, cingulo-angularni trakt i cingulo-cingularni trakt) i prikaz poređenja FA vrednosti između MA i ZI voksel po voksel metodom. Žuta boja označava voksele koji se značajno razlikuju između ovih grupa u vrednostima FA, dok crvenom bojom je su obeleženi vokseli gde razlika između grupa nije uočena.



Slika 12. Rekonstrukcija odre enih asocijativnih traktova u desnoj hemisferi (donji longitudinalni fascikulus, unkalni trakt, cingulo-angularni trakt i cingulo-cingularni trakt) i prikaz pore enja FA vrednosti izme u MA i ZI voksel po voksel metodom. Žuta boja ozna ava voksele koji se zna ajno razlikuju me u ovim grupama u vrednostima FA, dok crvenom bojom je su obeleženi vokseli gde razlika me u grupama nije uo ena.



Slika 13. Rekonstrukcija odre enih asocijativnih traktova u levoj hemisferi (prednja talamokortikalna radijacija, donji longitudinalni fascikulus, unkalni trakt, cingulo-cingularni trakt, gornji longitudinalni parijetalni i temporalni fascikulus) i prikaz pore enja RD vrednosti izme u MA i ZI voksel po voksel metodom. Žuta boja ozna čava voksele koji se zna ajno razlikuju me u ovim grupama u vrednostima RD, dok crvenom bojom je su obeleženi vokseli gde razlika me u grupama nije uo ena.



Slika 14. Rekonstrukcija odre enih asocijativnih traktova u desnoj hemisferi (prednja talamokortikalna radijacija, donji longitudinalni fascikulus, unkalni trakt, cingulo-cingularni trakt, gornji longitudinalni parijetalni i temporalni fascikulus) i prikaz pore enja RD vrednosti izme u MA i ZI voksel po voksel metodom. Žuta boja ozna ava voksele koji se zna ajno razlikuju me u ovim grupama u vrednostima RD, dok crvenom bojom je su obeleženi vokseli gde razlika me u grupama nije uo ena.

5. DISKUSIJA

Ova studija analizira prisustvo VKP tokom migrenske aure. Najmanje jedan VKP je prijavilo 65 % ispitanika. Ovo nije prva studija koja istražuje VKP kod osoba koje boluju od migrene sa aurom. U studiji koju je sproveo *Morrison*, mirisne halucinacije i distorziju slike tela su prijavili 15 % osoba koje boluju od migrene sa aurom (Morrison, 1990). Posle vizuelnih i senzitivnih simptoma, fenomeni koji se javljaju tokom migrenske aure uključuju: pogrešne percepcije, poremećaje gnozij, praksije i memorije. Oni se često prijavljuju kod bolesnika sa migrenom koji imaju auru nego bez nje (Vincent and Hadjikhani, 2007). Pokazano je da akutni (Eccleston i Crombez, 1999; Heyer et al, 2000) i ponavljani (Gijsen et al, 2011) bol ima značajan uticaj na kognitivno funkcionisanje, naročito na selektivnu pažnju i izvršne funkcije. Zbog toga je odlučeno da se istražuju VKP tokom migrenske aure, pre bolne faze migrene i na taj način isključi i potencijalni uticaj bola na više kortikalne funkcije.

Ispitanici bez VKP se ne razlikuju od ispitanika sa VKP u pogledu pola, uzrasta, nivoa obrazovanja, starosti u vreme početka migrene ili u stalnosti aura. Vrlo je verovatno da su drugi faktori relevantni za pojavu VKP kod osoba koje boluju od migrene sa aurom. Aura je trajala skoro 10 minuta duže kod ispitanika sa VKP i postoji pozitivna korelacija između dužine trajanja aure i broja VKP koji se javljaju tokom jedne aure. Disfazija je takođe česta kod ispitanika sa dužim trajanjem aure.

Neurovizuelizacione studije podržavaju hipotezu da je TKD inicijalni patofiziološki događaj migrene, koji potiče iz potiljnih režnja (Cohen and Goadsby, 2004). Najčešća manifestacija migrene sa aurom su vizuelni fenomeni, prijavljeni kod skoro svih naših ispitanika. Pored jednostavnih pozitivnih ili negativnih pojava, jedna petina ispitivanih pacijenata prijavila je složenije vizuelne poremećaje. Vizuelna disagnozija je poremećaj u prepoznavanju objekata, lica (prosopagnozija) i povezivanju objekata sa njihovom funkcijom; pri čemu je oštećena oštrina i širina vidnog polja. Ovakvi VKP nastaju usled disfunkcije u prednjem delu okcipitalnog režnja (Malach et al, 1995; De Renzi, 2000). Poremećaj imenovanja boja tokom aure je najčešća vizuelna disfunkcija koju su prijavili ispitanici. Smanjenje intenziteta boje je često prijavljeno tokom epileptičnih napada (Panaiiotopoulos, 1999) i takođe se javlja kod migrene sa

aurom (Vincent and Hadjikhani, 2007). Mali broj ispitanika koji su prijavili prosopagnoziju može se objasniti činjenicom da je ova funkcija obostrano lokalizovana u okcipitalnom režnju (De Renzi, 2000).

Motorna disfazija i disnomija su najčešće i VKP, prijavljeni kod polovine ispitanika u ovoj studiji. Disfazi na aure se karakteriše disfazijom koja kasnije može napredovati do dizatrije (Russell and Olesen, 1996; Eriksen et al, 2004). Upitnik konstruisan za ovu studiju omogućava distinkciju između u disfazi njih i dizatri njih poremećaja. Dizatrija je bila prisutna kod 12% naših ispitanika. U ovom istraživanju, nije ispitivan redosled događaja u toku aure, tako da je moguće da je dizatrija nastala progresijom disfazijskih fenomena. Disfaziju su najčešće prijavljivale osobe sa složenom vizuelnom i senzitivnom aurom. Postojanje kompleksne aure bi moglo da ukazuje na širenje TKD iz okcipitalnog korteksa ka parijetalnom režnju, a zatim dalje rostralno ka centru za govor.

U ovom istraživanju klasifikovani su VKP prema pretpostavljenim regionima moždanih režnjeva sa hipotezom da se TKD propagira kroz susedne regione korteksa. Očekivalo se da pacijenti sa složenom aurom imaju češće poremećaje temporalnih i parijetalnih režnjeva nego bolesnici sa izolovanom vizuelnom aurom. Međutim, ove razlike nisu nađene, a jedini VKP koji se češće prijavljuje kod bolesnika sa složenom aurom je disfazija. Može samo da se pretpostavi da propagiranje TKD uključuje asocijativne puteve ili da TKD počinje istovremeno u više od jednog kortikalnog regiona. MRI traktografija ukazuje da se mnoge kompleksne funkcije oslanjaju na više asocijativnih neuromreža, a ne na pojedinačne oblasti korteksa (Manzoni et al, 1985).

Skoro trećina naših pacijenata su doživljavali poremećaje memorije tokom aure, kao što su teškoće u pamćenju događaja tokom aure ili češće poteškoće u prizivanju podataka iz dugotrajne memorije. Fenomen "većevino" je široko rasprostranjen kod pacijenata sa temporalnom epilepsijom, ali i kod zdravih osoba (Catani et al, 2012). Fenomen "većevino" je prijavilo 13 % naših ispitanika, uglavnom oni koji su imali složen oblik aure. Morfološke studije otkrivaju da je kod zdravih osoba sa ovim fenomenom smanjen volumen sive mase korteksa u mezeitemporalnim regionima, što

ukazuje na neurološku osnovu (Brazdil et al, 2012). Nijedan ispitanik u ovoj studiji nije prijavio simptome koji ukazuju na halucinacije.

Glavna ograničenja ove studije su da su podaci prikupljeni izmeđ u napada migrene sa aure i da su VKP određeni prema izjavama ispitanika. Ipak, ovo je prvo istraživanje koje specifično istražuje VKP koji nastaju tokom aure. Kako je većina naših ispitanika imala prosečno trajanje bolesti od 20 godina sa mesecom pojavom aure, može da se pretpostavi da su dobijeni opisi relevantni. Takođe, moguće je da duže trajanje aure kod nekih ispitanika omogućava registrovanje više vrsta VKP, kao i da su ovi poremećaji još ređi nego što je procenjeno.

Dobijeni rezultati ove studije sugerišu da VKP predstavljaju važan deo migrenske aure. Ovi podaci su važni kako za pacijenta tako i za lekara koji postavlja dijagnozu migrene. Ova pojava ovih poremećaja u auri dodaje još pitanja zagonetki koju predstavljaju patofiziološki mehanizmi u migreni. Neuropsihološko testiranje tokom aure bi moglo dati preciznije podatke o ovoj oblasti, kao i korelacija opisa sa funkcionalnim neuroimaging metodama sprovedenim tokom aure.

Na osnovu dobijenih rezultata iz ove studije, opisani su simptomi pet odabranih različitih fenotipova migrenskih aura pomoću kojih je pretpostavljena lokalizacija porekla i putevi širenja TKD (Slike 1-5).

Bolesnici 1 i 2 su opisali sled događaja sa jednostavnim vizuelnim fenomenima tokom početka migrenske aure koji su praćeni senzitivnim fenomenima, što ukazuje na postepeno širenje talasa kortikalne depolarizacije od okcipitalnog režnja ka somatosenzornoj zoni korteksa, temporalnom režnju i Brokinoj zoni. Pretpostavljeno mesto porekla i putevi širenja TKD kod ova dva bolesnika su u saglasnosti sa savremenim studijama koje pokazuju uz pomoć MR da TKD potiče iz okcipitalnog regiona i da se širi put napred (Rogavski, 2008; Durham and Garrett, 2009).

Redosled simptoma koji su opisani kod bolesnika 3 i 4 ukazuju da TKD počinje istovremeno u okcipitalnom i parijetalnom korteksu. Klinička manifestacija aure kod bolesnika 5 ukazuje na to da TKD započinje prvo u parijetalnom, a zatim i okcipitalnom režnju, i onda se širi duž primarnog somatosenzornog korteksa i prelazi na sekundarni

somatosenzorni korteks i ka Brokinoj zoni. Ovi opisi ukazuju na to da TKD može da nastane van okcipitalnog režnja. Prethodne studije su pretpostavile da TKD može nastati i u hipokampusu ili primarnom somatosenzornom korteksu (Hadjikhani et al, 2001; Kunkler and Kraig, 2003). Kod bolesnika 5 senzitivni fenomeni se pojavljuju prvi i traju najduže, što ukazuje na mogućnost da TKD potiče iz primarne somatosenzorne zone i da se širi kroz korteks radijalno kroz neuromrežu. Kortikalna displazija u primarnom somatosenzornom korteksu je predložena kao moguća i ozrok nastanka TKD (Hadjikhani, 2008; DaSilva et al, 2007a), iako displazija nije detektovana pomoću konvencionalne MR mozga kod naših ispitanika.

Kompleksna senzorna obrada vizuelnih, auditivnih i taktilnih informacija je organizovana u skladu sa opštom podelom na ventralni i dorzalni tok (Frasnelli et al, 2012). Dorzalni tok, proteže se od vizuelnog korteksa ka zadnjem delu parijetalnog režnja, i ima ulogu u prostornoj percepciji; dok se ventralni tok, proteže od vizuelnog korteksa ka temporalnom režnju, i ima ulogu u prepoznavanju objekata. Ovaj model odvojene obrade informacija prema karakteristikama stimulusa je potvrđen u ljudskom vizuelnom (Haxby et al, 1991), auditivnom (Rauschecker and Tian, 2000) i somatosenzitivnom (Reed et al, 2005) sistemu. Takođe, poznati su i multisenzorni integracioni procesi (Renier et al, 2009).

Pored primarnog vizuelnog korteksa kao mesta porekla vizuelne aure, primećeno je da i drugi delovi (V2, V3yVP, V3A, i V4V) okcipitalnog režnja mogu biti mesto nastanka TKD (Hadjikhani et al, 2001). Kod svih naših ispitanika okcipitalni režanj je bio mesto porekla TKD, koji se potom proširio ventralnim i dorzalnim vizuelnim tokovima ka parijetalnim i temporalnim režnjevima. Ventralni tok je povezan sa prepoznavanjem objekta i formi, što bi moglo da objasni poteškoće u prepoznavanju lica poznatih osoba tokom aure, što je zabeleženo kod bolesnika 3. Druge studije pokazuju da veći specifični oblika prosopagnozije nastaju zbog lezija na desnom dorzalnom toku, uključujući i okcipitalni korteks i fuziformni girus, koji su zaduženi za prepoznavanje lica poznatih osoba (Gainotti and Mara, 2011). Poremećaj u identifikovanju lica poznatih osoba je primećen i kod osoba koje imaju lezije u levom okcipitotemporalnom regionu. U tom slučaju, čini se da prosopagnozija nastaje zbog

nemogu nosti pristupa semanti kim informacijama, koje su povezane sa vizuelnim modalitetima (Gainotti and Mara, 2011).

etvoro naših pacijenata je prijavilo VKP koji su povezani sa gornjim delom parijetalnog korteksa, kao što su poreme aj koordinacije ruku, stereognozija i desno-leva dezorijentacija. Ovi preme aji se mogu objasniti TKD koji zahvata parijetalni režanj preko vizuelnog dorzalnog toka. Tako e, mnogi simptomi, kao što su poteško e u pisanju, itanju i ra unanju, ukazuju na mogu e širenje TKD ka donjem parijetalnom girusu.

Širenje indukovanog TKD obi no je ograni eno na hemisferu u kojoj je i pokrenut (Hadjikhani et al, 2001). Iako je zapaženo da postoji analogija u brzini širenja TKD i javljanja simptoma u auri, prostorno-vremenski obrasci obi no pokazuju razlike u veli ini i obliku preslikanom na kortikalnoj mapi (Dahlem and Hadjikhani, 2009). Kod troje naših odabranih ispitanika, somatosenzorni korteks bi mogao, na osnovu vremena nastanka somatosenzornih simptoma, da bude mesto porekla TKD, što je u skladu sa nalazima funkcionalnih MRI studija (Hadjikhani et al, 2001). Podru ja sekundarnog somatosenzitivnog korteksa leve i desne hemisfere su gusto povezana, i stimulacija na jednoj strani tela aktivira sekundarnu somatosenzornu oblast u obe hemisfere (Clarey et al, 1996;. Ivamura et al, 2001; Ragert et al, 2011). Ovo bi moglo da bude prihvatljivo objašnjenje za istovremenu utrnulost obe šake što se povremeno dešavalo kod bolesniku 4.

Dualni model obrade informacija u formiranju govora, predložen od *Hickok*-a i *Poepel*-a (Hickok and Poeppel, 2007), sugeriše da temporoparijetalni korteks ima važnu ulogu u prevo enju auditivne informacije u izvršavanje artikulacije. *Dhanjal* i kolege (Dhanjal et al, 2008) dalje unapre uju ovu hipotezu i predložu da je temporoparijetalni korteks važno podru je za polisenzornu integraciju tokom govora. Disfazija ima mnogo obrazaca i nivoa težine (Hoffmann and Chen, 2013). U klini koj praksi, neki pacijenti se žale na poreme aj govora i pam enja tokom aure (Manzoni et al, 1985; Eriksen et al, 2006). Naši odabrani ispitanici, pored poteško a u govoru tokom aura, tako e su imali i poteško e u imenovanju poznatih osoba i prise anju informacija iz prošlosti.

Dva od pet ispitanika nisu mogli da razumeju tu govornu tokom aure. Ovaj poremećaj bi mogao da bude povezan sa napredovanjem TKD ka Vernikeovoj oblasti (Robson et al, 2012). Svi naši ispitanici su prijavili poteškoće u pronalaženju odgovorajućih reči tokom aure, kao i pojavu disleksije i disgrafije, što bi moglo da bude povezano sa napredovanjem TKD ka angularnom girusu, Brokinom regionu, ili srednjem temporalnom girusu. Interakcija između u ovih udaljenih regiona je omogućena arkuatnim vlaknima i preko gornjeg longitudinalnog fascikulusa (Schmahmann et al, 2007; Frey et al, 2008).

Tri od prikazanih ispitanika nisu mogli da navedu poznate osobe ili predmete tokom aure, što sugeriše da bi TKD mogao da zahvati levi srednji temporalni i/ili donji parijetalni girus (Baldo et al, 2010; Fridriksson et al, 2010; Suchan and Karnath, 2011). Na ovaj način bi mogla da se objasni retrogradna amnezija koja se javila tokom aure kod tri naša ispitanika (Ota et al, 2007).

Prema Meunarodnoj klasifikaciji glavobolja, aura traje između 5 i 60 minuta (IHS, 2013). Međutim, pokazano je da aura može trajati duže od jednog sata kod značajnog broja osoba koje imaju migrenu sa austom (Viana et al, 2013). Simptomi u auri mogu nastajati postepeno u trajanju do 60 minuta ukupno, kao kod četiri naša ispitanika. Isto tako, kod petog odabranog ispitanika zabeleženo je da je aura trajala duže od 60 minuta. Vizuelni simptomi traju najviše do 20 minuta, što odgovara vremenu koje je potrebno da TKD pređe rastojanje od približno 60 mm, što predstavlja dužinu vizuelnih oblasti koje se nalaze duž kalkarninog sulkusa (Dahlem and Hadjikhani, 2009). Kod troje naših ispitanika trajanje vizuelne aure je bilo između 30 do 60 minuta. Produženo trajanje aure se najviše vidi kada su prisutni somatosenzorni i disfazni fenomeni (Viana et al, 2013). Može se samo spekulirati da trajanje aure zavisi od lokalizacije sa koje TKD potiče i od adaptivne sposobnosti kortikalnih regiona zahvaćenih ovim fenomenom.

Poremećaji viših kortikalnih funkcija tokom aure bi mogli da predstavljaju odličnu priliku za proučavanje moždanih konekcija (Rorden and Karnath, 2004; Rorden et al, 2009). Iako validnost prikazanih podataka može da bude dovedena u pitanje zbog moguće nedovoljno preciznih podataka dobijenih prisustvom ispitanika, mi smo

verujemo da opisi aura imaju važnu ulogu u daljim istraživanjima patofizioloških mehanizama u migrenskoj auri.

Naj eš i simptomi vizuelne aure u našoj grupi adolescentnih ispitanika su skotomi i cik-cak linije, koje se postepeno razvijaju, što je u skladu sa tipičnom austom (IHS, 2004). Senzitivna aura je drugi naj eš i tip aure. Naj eš e doživljeni senzitivni simptomi su parestezije ruke, što je u skladu sa prethodnim studijama o nozologiji migrenske aure (Russell and Olesen, 1996; DaSilva et al, 2007a).

Pored vizuelnih i senzitivnih simptoma, ispitanici su naj eš e doživljavali disfaziju i druge simptome različite kliničke manifestacije. Tako e, ispitanici su doživeli poteškoće u čitanju, imenovanju osoba i objekata, prisjećanju i snalaženju u prostoru. U stalnost i varijabilnost svih ovih VKP ukazuje na različite moguće širenje TKD kroz cerebralni korteks (Vincent and Hadjikhani, 2007; Granziera et al, 2006). Somatosenzorni korteks ima veliki značaj u multisenzornim integracionim procesima (Reed et al, 2005; Theriot et al, 2012), te se može pretpostaviti da je širina zahvaćenosti primarnog i sekundarnog somatosenzornog regiona TKD povezana sa brojem i vrstama VKP tokom aure.

Analizom simptoma migrenske aure kod adolescenata, kao i analizom rezultata nozoloških istraživanja migrene sa austom u adultnoj populaciji (Russell and Olesen, 1996; Petrusic et al, 2013), može da se zaključiti da simptomi variraju u velikoj meri u trajanju i složenosti od pacijenta do pacijenta, kao i unutar svakog pojedinca. Dakle, rezultati dobijeni kod adolescenata, kao i u adultnoj populaciji pokazuju da su VKP eš e tokom aure migrene. Interesantno bi bilo kolektirati podatke primenjujući isti dizajn istraživanja kod još mlađih bolesnika gde je, verovatno, hiperekscitabilnost korteksa izraženije i/ili mehanizmi koji inhibiraju TKD još nedovoljno razvijeni.

MES se eš e detektuju kod ispitanika koji imaju VKP tokom migrenske aure u odnosu na ispitanike koji nemaju VKP tokom aure i zdrave osobe koje nemaju migrenu. MES je interiktalno detektovan kod skoro trećine ispitanika iz VKP grupe i samo kod 3% ispitanika sa vizuelnom i/ili senzitivnom austom. Maksimalan broj otkrivenih MES kod jednog ispitanika u VKP grupi je bio čak 85, u poređenju sa maksimalnih 8 otkrivenih kod ispitanika sa migrenom bez poremećaja VKP i zdravih ispitanika. Svi

ispitanici izabrani za ovu studiju su bili bez stenoza karotidnih arterija ili otkrivenih sr anih izvora embolije.

TCD detekcija MES kod pacijenata sa moždanim udarom je dobro prou ena (Markus et al, 2010; Hwang et al, 2012). Me utim, znanje o ulozi mikroembolusa u patofiziologiji migrene, posebno aure, je još uvek nedovoljno. U jednom objavljenom slu aju, migrena sa aurom i MES su nestali istovremeno nakon uklanjanja pseudoaneurizme poreklom iz leve vertebralne arterije (Shin et al, 2012). Rezultati ispitivanja prisustva MES kod migrene sa aurom nedostaju. Prema dostupnim podacima iz literature, ova studija predstavlja prvo istraživanje u estalosti interiktalno detektovanih MES i njihovog uticaja na migrensku auru.

Poreklo mikroembolusa kod osoba koje boluju od migrene sa aurom je teško odrediti. Pored stenozе arterija i formiranja ateroma ili intrakranijalnih aneurizmi, DLŠ može da bude put mikroembolusa. U ovom istraživanju korelacija između prisustva MES i pozitivnog *Bubble* testa nije prona ena. Uprkos obimnim diskusijama, uloga DLŠ u patofiziologiji migrene ostaje nejasna (Ailani, 2014). U ovom istraživanju nije na ena direktna veza DLŠ sa pojavom VKP tokom aure ili detektovanim MES, ali se ne može isklju iti potencijalni doprinos patofiziologiji migrene sa aurom (Schwedt, 2008). Iako nije bilo zna ajne razlike između osoba sa migrenom sa i bez viših kortikalnih poreme aja prema broju obolelih sa DLŠ, detektovano je više šantova u svim grupama u pore enju sa prethodnim studijama (Anzola et al, 1999; Nozari et al, 2010). Ovaj nalaz zahteva dalje istraživanje povezanosti MES i poreme aja memorije i/ili govora tokom migrenske aure. Ono što treba imati na umu jeste da je poznato da intravenska injekcija agitiranog fiziološkog rastvora sa vazdušnim mikromehuri ima može da bude okida migrenskog napada kod bolesnika sa velikim DLŠ (Caputi et al, 2010).

Nedavna studija, u kojoj je učestvovalo 1456 žena, pokazala je pove an rizik od migrene sa aurom kod nosioca trombofilnih faktora, kao što su prokoagulaciona stanja zbog hiperagregabilnosti trombocita ili naslednih poreme aja koagulacije, što snažno podržava povezanost između trombofilije i migrene (Maitrot-Mantelet et al, 2014). Ve a prevalencija prokoagulacionih stanja je prona ena kod cerebralnog ishemijskog insulta kod pacijenata sa migrenom u pore enju sa onima koji nemaju migrenu,

pružaju i dalju podršku za postojanje povezanosti MES i patofiziologije migrene sa aurom (Martinez-Sanchez et al, 2011). Kao i rezultati ovog istraživanja, ti nalazi ukazuju na potrebu za testovima na trombofilije kod osoba koje boluju od migrene sa aurom i otkrivenim MES. Dalja istraživanja bi trebalo da se bave vezom između trombofilnih faktora i detektovanja MES kod osoba koje boluju od migrene sa aurom u cilju dobijanja više informacija o patofiziologiji kompleksne migrenske aure. Osim toga, detekcija MES i trombofilnih faktora bi mogli da ukažu na osobe koje boluju od migrene sa aurom i imaju povećan rizik za cerebralni ishemijski insult. Takođe, u narednim istraživanjima bi trebalo detaljnije da se ispita povezanost migrene sa aurom i cerebralnog ishemijskog insulta koja je ranije uspostavljena (Martin et al, 2009).

Kliničke manifestacije mikroembolijskih ataka kod jednog pacijenta ne moraju da budu u korelaciji sa mikroembolijskim atacima kod drugog pacijenta, uprkos prisutnosti mikroembolusima i lokalizaciji mikroembolijskih ataka u mozgu; kao što se vidi tokom operativnih procedura na srcu i krvnim sudovima (Martin et al, 2009). U našoj studiji, ispitanici sa detektovanim MES prijavili su heterogene VKP tokom aure: nesposobnost da pravilno imenuju poznate ljude i predmete, poteškoće u pisanju, poteškoće u prisećanju, kao i manuelnu nepreciznost. Trenutno, ne postoji dovoljno dokaza da se opiše uzročna veza između interiktalnih MES i VKP tokom aure. Međutim, može da se pretpostavi da su VKP povezani sa dugotrajnim ili povremenim mikroembolijama cerebralnih arterija, naročito kortikalnih regiona koji su zahvaćeni TKD tokom aure (Dalkara et al, 2010). Mnoge studije (Del Sette et al, 1997; Sliwka et al, 1997) su pokazale da detekcija MES može da bude intermitentna i da se lakše detektuje serijskim registracijama, tako da rezultati detekcije MES u VKP grupi mogu da budu potcenjeni pri kratkotrajnom monitoringu.

Intrigantna je mogućnost da ponavljani mikroembolijski ataci kod osoba koje boluju od migrene sa aurom mogu da utiču na neuron-glijalnu interakciju i modulacije neuromreže. Uloga glijalnih elija u propagiranju TKD se ne može isključiti, pošto su glijalne elije značajne za održavanje homeostaze ekstracelularnog kalijuma (K^+), kalcijuma (Ca^+) i nivoa glutamata za vreme i posle neuronske ekscitacije (Larrosa et al, 2006; Tamura et al, 2012). Osim toga, smanjenje energetskeg metabolizma u

astrocitima izazvano hipoksijskim oštećenjem povećava osetljivost neurona tokom TKD (Lian and Stringer, 2004).

Nekoliko ograničenja ove studije se moraju uzeti u obzir kada se tumače rezultati. Ograničenja u dizajnu studije uključuju ograničeno vreme monitoringa za detekciju MES i činjenicu da je ispitivanje sprovedeno samo na MCA. Postoje i tehnička ograničenja u određivanju praga detekcije. Preporučeno vreme za monitoring je 30 minuta po pacijentu (Sliwka et al, 1995) što može da bude nedovoljno da se detektuju periodični MES i tako dobiju lažno negativni rezultati. Osim toga, posteriorna cirkulacija koja vaskularizuje okcipitalni režanj nije ispitivana TCD detekcijom MES. Poznato je da se ishemijske lezije nastale embolizacijom u posteriornoj moždanoj cirkulaciji mogu naći i kod osoba koje boluju od migrene sa aureom (Kruit et al, 2010). Stoga, buduće studije koje ispituju ulogu MES u patofiziologiji migrene sa aureom bi morale da uključuju monitoring posteriorne moždane cirkulacije. Poslednje, ali ne i najmanje važno, izbor intenziteta od 9 dB za detektovanje MES verovatno je doveo do pristrasnosti u studiji prema većim mikroembolusnimesticama, iako su vrednosti u rasponu od 3 do 9 dB preporučene za diskriminaciju MES od opšte buke u pozadini (Ringelstein et al, 1998).

Ukratko, većina brojeva i učestalost MES su interiktalno detektovani kod osoba koje boluju od migrene sa aureom koji doživljavaju VKP tokom aure. Ta anatomska i patofiziološki mehanizam ovog nalaza u patogenezi migrene sa aureom nije jasan i zahteva dodatna istraživanja.

Glavni rezultati ove studije su da osim razlika u debljini korteksa kod osoba sa migrenom sa aureom u odnosu na zdrave ispitanike, postoji i značajna razlika između osoba koje imaju migrenu sa VKP tokom aure u odnosu na one koji nemaju VKP. Osobe koje imaju MA, u odnosu na zdrave ispitanike, su imale značajno tanji korteks u levom inferiotemporalnom i lateroorbitofrontalnom i desnom medioorbitofrontalnom regionu korteksa i insuli, dok su rezultati neovisno pokazali da MA koji imaju VKP tokom aure imaju značajno deblji korteks u većini leve i desne moždane hemisfere u odnosu na MA bez VKP.

Istraživanja na ovu temu su pokazala strukturne razlike u sivoj moždanoj masi kod MA u pore enju sa zdravim ispitanicima. Me utim, identifikovane razlike variraju kako u tome koja populacija ima deblji cerebralni korteks, do toga da su druga iji cerebralni regioni identifikovani kao razli iti, u ovim ispitivanim grupama (DaSilva et al, 2007a; Valfre et al, 2008;. Maleki et al, 2012;. Hougaard et al, 2016). Ova odstupanja se mogu objasniti malim i heterogenim uzorkom ispitanika koji se me usobno razlikuju po svojim demografskim i klini kim osobinama, kao i metodološkim razlikama. U našoj studiji nisu na ene zna ajne razlike u prose noj debljini cerebralnog korteksa izme u MA i zdravih ispitanika odgovaraju eg pola i godina života. Me utim, u pore enju sa kontrolnom grupom, MA su imali zna ajno tanji cerebralni korteks u levom rostralno-prednjem cingulumu, prekuneusu, insuli, frontalnom polu, entorinalnom, inferiotemporalnom, lateroorbitofrontalnom, mediotemporalnom i superiotemporalnom regionu korteksa; kao i u desnom rostralno-prednjem i kaudalo-prednjem cingulumu, insuli, entorinalnom, fuziformnom, inferiotemporalnom i medioorbitofrontalnom regionu cerebralnog korteksa. S obzirom na funkcionalnu neuroanatomiju ovih oblasti, ovi rezultati podržavaju stav da je migrena stanje povezano sa globalnim poreme ajem multisenzorne integracije i složenih memorijskih procesa (Coppola et al, 2015). Tako e, treba imati u vidu da su sli ne kortikalne abnormalnosti prona ene u širokom spektru razli itih poreme aja koji su povezani sa hroni nim bolom, što sugeriše da ove promene nisu specifi ne za migrenu sa aurom (Hougaard et al, 2016). Osim toga, brojne studije su pokazale da se moždane promene razlikuju kod razli itih bolnih sindroma, ali se preklapaju u regionima kao što su cingulum i insula, temporalni i frontalni režanj, kao i prefrontalni korteks, oblasti mozga uklju ene u supraspinalne nociceptivne sisteme za obradu bola (Gustin et al, 2011; May, 2011).

Insula ima mnogobrojne konekcije sa ostalim regionima u mozgu i tako u estvuje u širokom spektru moždanih funkcija (Hougaard, 2015a). Zadnji deo insule je recipro no povezan sa sekundarnim somatosenzornim korteksom, dok prednji deo insule je povezan sa regionima u temporalnom režnju, orbitofrontalnom delu korteksa, triangularnim i operkularnim delomima donjeg frontalnog korteksa (Jakab et al, 2011). Tako, insula, zajedno sa orbitofrontalnim korteksom, ima važnu ulogu u inhibiciji nekognitivnih zadataka i potenciranju viših kortikalnih funkcija i zadataka (Borsook et

al, 2015). Prose na debljina korteksa insule je bila značajno niža u grupi MA nego u grupi zdravih ispitanika. Ovaj rezultat našeg ispitivanja je u skladu sa rezultatima prethodnih studija (Maleki et al, 2012).

Funkcionalna MR je pokazala značajno smanjenu aktivnost u desnom mediofrontalnom regionu korteksa i kaudoanteriorom delu cinguluma kod MA u poređenju sa zdravim ispitanicima (Tessitore et al, 2015). Naši rezultati pokazuju da je kod osoba sa MA korteks tanji u ovim oblastima. Ove kortikalne promene nisu, međutim, povezane sa karakteristikama aure. Prethodne studije su pokazale da postoji povezanost između atrofije sive moždane mase u cingularnom korteksu ili u frontalnom režnju sa učestalošću migrenskog napada (Valfre et al, 2008; Schmitz et al, 2008). Ove rezultate naša studija nije potvrdila. Ipak, promene u cingularnom korteksu kod MA se mogu objasniti time da te promene nisu specifične za migrenu, jer postoje brojne bolesti sa sličnim promenama na cerebralnom korteksu, kao što su fibromijalgija, bolesti zavisnosti i bipolarni poremećaj (Hougaard et al, 2016).

Prethodne morfometrijske studije kod MA su pokazale kontroverzne rezultate (DaSilva et al, 2007a; Hougaard et al, 2016). *DaSilva* i saradnici su zaključili da je kod 12 bolesnika koji imaju MA debljina somatosenzorne regije korteksa deblja nego kod zdravih ispitanika (DaSilva et al, 2007a). Drugo istraživanje, obavljeno na 60 bolesnika sa MA nije pokazalo povezanost debljine somatosenzornog korteksa sa karakteristikama migrene i migrenske aure, na osnovu čega autor pretpostavlja da debljina somatosenzornog korteksa nije direktno povezana sa samom patofiziologijom migrene (Hougaard et al, 2016). Naši rezultati pokazuju smanjenu debljinu somatosenzornog korteksa kod 48 bolesnika sa MA u poređenju sa kontrolnom grupom. Kontradiktornost dobijenih rezultata u navedenim ispitivanjima moglo bi da bude posledica različitih selekcija bolesnika, kao i ukupno malog broja ispitanika. Na osnovu naših rezultata moglo bi da se pretpostavi da ipak postoje suptilni faktori, verovatno genetski, koji utiču na to da cerebralni korteks u nekim regionima bude tanji kod MA, što bi moglo da predisponira da se kod osoba sa migrenom sa aurom inicira TKD okcipitalno.

Morfološke abnormalnosti moždane sive mase su pokazane i kod dece sa MA što govori u prilog hipoteze o genetskoj predispoziciji ka morfološkim promenama u

moždanoj sivoj masi (Rocca et al, 2014). Postoji i suprotan stav da su ove interiktalne morfometrijske promene rezultat restrukturisanja kortikalnih sinaptičkih povezivanja, a ne atrofije neurona *per se* (Aleksander-Bloh et al, 2013; Trachtenberg et al, 2002), verovatno zbog kortikalne reorganizacije i promena koje dovode do predispozicije ka lokalnom razvijanju talasa kortikalne depolarizacija. Tako e, uticaj glijalnih elija i krvnih sudova na debljinu cerebralnog korteksa nije dovoljno poznat i predmet je debate me u istraživa ima (Aleksander-Bloh et al, 2013). Kao što je pretpostavljeno u prethodnim studijama razliiti fenotipovi aure mogu biti uzrokovani razliitim patofiziološkim mehanizmima (Hougaard et al, 2015a; Petrusic et al, 2016). Do sada nije raeno istraživanje koje bi poredilo morfometrijske parametre izme u MA koji imaju VKP i onih MA koji nemaju VKP tokom aure. Naši rezultati pokazuju da se MA koji imaju VKP zna ajno razlikuju po debljini cerebralnog korteksa u obe hemisfere u odnosu na one MA koji imaju samo vizuelne ili senzitivne simptome, uz fokalne promene u debljini levog inferiotemporalnog i desnog inferioparijetalnog korteksa. Nasuprot o ekivanjima, MA koji imaju VKP tokom aure su imali deblji korteks nego MA koji nemaju VKP. Može samo da se pretpostavi da je ovo rezultat neke vrste kompenzatornog mehanizma koji omogu ava da neki MA imaju i smetnje viših kortikalnih funkcija tokom aure.

Inferioparijetalni i inferiorni i superiorni temporalni delovi cerebralnog korteksa pripadaju asocijativnim regionima i delovi su ventralnog vizuelnog puta (Kravitz et al, 2013), veze izme u auditivnog i vizuelnog sistema, odnosno izme u percepcije i memorije. Stoga, spori adaptivni mehanizmi, koji dovode do promena na neuronima ili glijalnim elijama, mogu usled TKD koja je zapo ela u okcipitalnom režnju, da dovedu do morfometrijskih promena korteksa (Kempermann et al, 1997; Kraig et al, 1991). Registrovane su moždane promene, iktalno i interiktalno, koje pokazuju intermitentan i subtilan uticaj na progresivnu prirodu migrene sa aurom što dodatno pogoršava multisenzornu disfunkciju (Coppola et al, 2015; Coppola et al, 2013). Pored toga, poznato je da debljina korteksa u jednom regionu uti e na debljinu strukturno i funkcionalno povezanih kortikalnih regiona (Aleksander-Bloh et al, 2013). Na primer, tokom stimulacije neuromreže odrene regije mozga rutinski pove avaju aktivnost, dok drugi regioni rutinski smanjuju aktivnost neurona u odrenim delovima korteksa (Fox et al, 2005), što može uticati na debljinu cerebralnog korteksa. Ukupmo, ovi

rezultati ukazuju na to da postoje više mehanizama koji imaju ulogu u patofiziologiji migrenske aure. Verovatno je da posebni mehanizmi dovode do VKP tokom aure, u skladu sa fiziološkom funkcijom moždanih regiona koji se razlikuju kod MA sa VKP tokom aure (Singh-Curri and Husain, 2009; Shapiro et al, 2002).

Ograničenje ove studije je u tome što nije istražena povezanost između promena kortikalne i subkortikalne sive moždane mase kod istih ispitanika. Poznato je da su promene u moždanom stablu specifične za migrenu (Schmitz et al, 2008), tako da buduće morfološke studije kod MA bi trebalo da istražuju uticaj promene volumena i strukture subkortikalne moždane sive mase na karakteristike različitih fenotipova aure. Takođe, potrebna su dalja prospektivna istraživanja koja bi dokazala progresivan tok bolesti migrene sa aurem i njen uticaj na debljinu cerebralnog korteksa. Ova istraživanja su posebno bitna da identifikuju ulogu ovih promena u kliničkim manifestacijama migrene sa aurem, kao i da se testira hipoteza o kompenzatornom zadebljanju cerebralnog korteksa kod MA sa VKP tokom aure zbog dodatnih patofizioloških mehanizama koji postoje u ovoj podgrupi MA.

Morfometrijske promene u sivoj moždanoj masi kod MA, dobijene našim istraživanjem, sugerišu da postoje abnormalni mehanizmi neuronske plastičnosti koji nisu specifični za migrenu. Moguće je da ove kortikalne abnormalnosti predstavljaju rezultat ravnoteže između genetske predispozicije i bolesti u izazvanih progresivnih promena.

U ovoj studiji primenjeni su parametri difuzivnosti, dobijeni nakon obrade podataka DTI, za poređenje bele moždane mase između osoba sa migrenom sa aurem i zdravih ispitanika. Takođe, upoređene su dobijene vrednosti FA, MD, RD i AD između osoba koje imaju MA sa VKP tokom aure i MA bez VKP. Dobijene vrednosti parametara difuzivnosti su upoređene na dva načina među ovim grupama i podgrupama. Prvo su upoređene razlike prosečnih vrednosti parametara difuzivnosti za svaki izabrani trakt, a zatim je uz pomoć *voxel-by-voxel* metode za poređenje prikazano na kom nivou trakta postoji razlika u beloj moždanoj masi. Značajni poremećaji anizotropije bele moždane mase između MA i ZI grupa nisu nađeni, međutim utvrđene su smanjene prosečne vrednosti MD, RD i AD u traktovima desne hemisfere kod MA. Slika ni

rezultati su dobijeni i pore enjem podgrupa, gde su utvr ene smanjene prose ne vrednosti MD, RD i AD kod MA sa VKP tokom aure.

U studiju je uklju eno 43 osobe sa MA od kojih 23 ima VKP tokom aure. Ovo je prva studija koja prou ava integritet bele moždane mase kod MA na velikom broju ispitanika. U prethodnim studijama obuhva eno je 6-12 ispitanika sa MA (Rocca et al, 2003; Granziera et al, 2006; Rocca et al, 2008; Schmitz et al, 2008). Zatim, FA, MD, RD i AD parametri difuzivnosti su ispitivani u deset odre enih traktova kod MA. Ovi traktovi su ispitivani prethodno kod 23 osobe sa migrenom (Chong and Schwedt, 2015), me utim, bez podataka da li i koliko njih imaju auru. Naše istraživanje je, tako e, prva studija koja prou ava razlike u strukturi bele mase izme u podgrupa MA sa bez VKP tokom aure.

Ispitivana razlika u beloj moždanoj masi komisuralnih puteva, izme u MA i ZI grupa, pokazala je da nema zna ajnih razlika u prose nim vrednostima FA, MD i RD u forcepsima major i minor, dok je prose na vrednost AD bila zna ajno niža u beloj masi forcepsa minora kod MA. Ovakav nalaz bi mogao da ukaže na postojanje aksonalne degeneracije u vlaknima forcepsa minora u MA grupi (Aung et al, 2013). Sli ni rezultati su prona eni i u studiji koja je ispitivala integritet bele mase komisuralnih puteva kod osoba koje imaju migrenu bez aure (Yu et al, 2013), kao i u adolescentnoj populaciji koja ima migrene sa ili bez aure (Messina et al, 2015).

Kod MA sa VKP tokom aure prose na vrednost FA bila je zna ajno viša u beloj masi forcepsa majora, dok je prose na vrednost MD bila zna ajno niža u beloj masi forcepsa minora, u pore enju sa osobama koje imaju migrenu bez VKP tokom aure. Uzimaju i u obzir i razlike u prose nim vrednostima RD i AD, koje nisu pokazale statisti ku zna ajnost, može se pretpostaviti da više prose ne vrednosti FA mogu da ukazuju na pove anu mijelinizaciju nervnih vlakana ili zbijenost aksona u forcepsu majoru kod MA sa VKP tokom aure mogu e zbog preterane nervne aktivnosti i astrocitima modulisane mijelinizacije (Song et al, 2002; Schlegel et al, 2012). Smanjene prose ne vrednosti MD i nesignifikantno FA i AD, mogu da ukazuju na redukciju anizotropije sa posledicom infiltracijom mikroglijalnih elija (Granziera et al, 2014). Mogu e objašnjenje za ovaj nalaz je u plasti nosti centralnog nervnog sistema i

adaptivnim promenama usled širenja TKD izvan okcipitalnog režnja i zahva ene hemisfere (Schlegel et al, 2012). Tako e, treba imati na umu da komisuralni putevi nisu samo važni za razmenu senzornih i motornih informacija me u hemisferama, ve su bitni i za interhemisferi ne inhibitorne mehanizme (Perez and Cohen, 2009; Brodie et al, 2014), koji su mogu e narušeni mikrostrukturnim promenama bele mase komisuralnih puteva kod migrene sa aurom.

Ispitivana razlika u beloj moždanoj masi kortikospinalnih traktova, izme u MA i ZI grupa, pokazala je da nema zna ajnih razlika u prose nim vrednostima FA, MD i AD. Tako e, nije bilo zna ajne razlike u prose nim vrednostima RD levog kortikospinalnog trakta, dok je prose na vrednost RD bila zna ajno niža u beloj masi desnog kortikospinalnog trakta. Ovaj nalaz može da ukaže na postojanje hiper mijelinizacije nervnih vlakana u desnom kortikospinalnom traktu kod osoba sa migrenom sa aurom (Schlegel et al, 2012). Kortikospinalni put ima ulogu u descedentnoj modulaciji bola (Strutton et al, 2005), pa se ova promena može pre pripisati fazi bola u migeni nego fazi aure. Zanimljivo je da je u studiji integriteta bele mase kod adolescenata sa migrenom tako e pokazna snižena vrednost RD u kortikospinalnom traktu kod mla e populacije koja ima migrenu sa ili bez aure (Messina et al, 2015). Studija na adultnoj populaciji sa migrenom pokazuje, me utim, suprotne obrasce promena difuzivnosti, smanjen FA, a pove ani MD i RD (Chong and Schwedt, 2015). Ovako razli iti rezultati su, verovatno, posledica razlika u metodologiji izra unavanja parametara difuzivnosti, gde su *Chong* i *Schwedt* koristili probabilisti ki pristup, dok je u našoj studiji primenjen metod prethodno izabranih traktova za koje su izra unati parametri. Naše istraživanje pokazuje da su kod osoba koje imaju migrenu sa VKP tokom aure prose ne vrednosti RD niže u odnosu na osobe koje imaju migrenu bez VKP tokom aure, iako bez statisti ke zna ajnosti.

Ispitivana razlika u beloj moždanoj masi asocijativnih puteva, izme u MA i ZI grupa, pokazala je da nema zna ajnih razlika u prose nim vrednostima FA. Prose na vrednost MD bila je zna ajno niža kod MA u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom cingulum-cingularnom traktu i desnoj prednjoj talami noj radijaciji. Tako e, u desnoj prednjoj talami noj radijaciji su zabeležene zna ajno niže prose ne vrednosti AD, dok su u desnom gornjem longitudinalnom

temporalnom fascikulusu i cingulum-cingularnom traktu zabeležene značajno niže prose ne vrednosti RD kod MA, što sveukupno može da ukaže na aksonalnu degeneraciju i promenu debljine mijelinskog omotača u ovim traktovima (Song et al, 2002). Smanjene prose ne vrednosti AD su, međutim, siguran pokazatelj aksonalne degeneracije samo tokom akutne faze aksonalne degeneracije, dok u hroničnoj fazi gde se javlja gliozna prose ne vrednosti mogu varirati (Aung et al, 2013). Iako su različite tehnike MRI pokazale morfološke i funkcionalne promene kod osoba koje imaju migrenu (Burstein et al, 2010; Sprenger and Borsook, 2012), biološka osnova mikrostrukturnih promena u beloj masi nije objašnjena. Rezultati naše studije pokazuju iste obrasce promena parametara difuzivnosti kao i u adolescentnoj populaciji sa migrenom (Messina et al, 2015), te je moguće da se radi o biološkom markeru za migrenu. Dalja istraživanja su, ipak, neophodna kako bi se pronašle promene diferencijalne od ostalih oboljenja koja su povezana sa adaptabilnim mehanizmima na bol.

Kod osoba koje imaju migrenu sa VKP tokom aure prose na vrednost FA bila je značajno viša u beloj masi desne prednje talamične radijacije, dok je prose na vrednost MD bila značajno niža u beloj masi desnog cingulum-angularnog trakta, desnog donjeg longitudinalnog fascikulusa, desnog gornjeg longitudinalnog temporalnog i parijetalnog fascikulusa; u poređenju sa osobama sa migrenom bez VKP tokom aure. Takođe, prose ne vrednosti RD u ovim putevima su značajno niže, što ukazuje na moguće procese adaptacije ovih puteva na širenje TKD izvan okcipitalnog režnja (Fox et al, 2011; Messina et al, 2015). Imaju u vidu da temporalni deo gornjeg longitudinalnog fascikulusa predstavlja komunikaciju Vernikeove i Brokine zone (Catani et al, 2002; Dick and Tremblay, 2012), promene u ovom delu bele mase bi mogle da budu biomarker migrene sa VKP tokom aure, što bi govorilo u prilog razmišljanju da se migrena sa samo vizuelnom auro, ipak patofiziološki, razlikuje od migrene sa auro koja ima i VKP. Pored centralne uloge u procesuiranju informacija za govor i razumevanje, gornji longitudinalni fascikulus zajedno sa donjim longitudinalnim fascikulusom ima ulogu u memoriji, pažnji i vizuelno-prostornoj orijentaciji (Makris et al, 2005). Promene u ovom velikom traktu, dakle, bi mogle da objasne promene u kognitivnim sposobnostima kod osoba koje imaju migrenu, kao i da utiču na kliničku manifestaciju aure. Istraživanja pokazuju da osobe sa MA postižu slabije rezultate na

neuropsihološkim testiranjima, kao i da kompleksna MA ima uticaj na interiktalni kognitivni status (Waldie et al, 2002; Petrusic et al, 2017).

eš e javljanje migrenske aure je povezano sa nižim prose nim vrednostima MD u asocijativnim traktovima leve i desne hemisfere, kao i nižim prose nim vrednostima RD u asocijativnim traktovima desne hemisfere i nižim prose nim vrednostima AD u asocijativnim traktovima leve hemisfere. Ovaj rezultat se može tuma iti na osnovu saznanja da u estali napadi mogu da ukažu na pojavu ošte enja aksona i remijelizacionih procesa u ovim putevima (Fox et al, 2011). Ovaj rezultat je važan jer ukazuje da funkcionalni poreme aji koji postoji kod osoba sa migrenom sa aurom (Spreafico et al, 2004; Young et al, 2004), može da dovede do dinami kih mikrostrukturnih promena. Kod osoba sa migrenom sa aurom se eš e javljaju cerebrovaskularni poreme aji i neurodegenerativne bolesti (Bigal et al, 2010; Wang et al, 2016), pa bi budu a istraživanja trebalo da se fokusiraju na povezanost dinami kih mikrostrukturnih promena u belo j masi fiziološkog procesa starenja mozga kod osoba koje imaju migrenu sa aurom.

Trajanje aure nije bilo povezano sa mikrostrukturnim promenama u belo j masi kod osoba sa migrenom sa aurom. Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima (DaSilva et al, 2007).

Naši rezultati pokazuju da je duže trajanje bolesti povezano sa nižim prose nim vrednostima RD u fornixu minoru i asocijativnim putevima desne i leve hemisfere, nižim prose nim vrednostima MD u asocijativnim putevima desne i leve hemisfere, nižim prose nim vrednostima AD u asocijativnim putevima leve hemisfere, i višim prose nim vrednostima FA u asocijativnim putevima desne i leve hemisfere. Ovi rezultati su bitni jer ukazuju na progresivan tok bolesti. *Messina* i saradnici su na osnovu rezultata istraživanja mikrostrukturnih promena u belo j masi kod pedijatrijske populacije sa migrenom ustanovili da postoje difuzne promene u belo j masi koje mogu da nastanu usled preterane nervne aktivnosti, na primer TKD, koja dovodi do zavisne hiper mijelinizacije traktova (Messina et al, 2015). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima ove studije i ukazuju na progresivno zadebljanje mijelinskog omota a nervnih vlakana. Multimodalna istraživanja koja uklju uju morfološka i funkcionalna

ispitivanja su potrebna kako bi se bolje objasnile novootkrivene mikrostrukturne promene u beloј masi osoba koje imaju migrenu sa aurom.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

- 1) Viši kortikalni poremećaji tokom aure se javljaju kod većine bolesnika koji boluju od migrene sa aurom.
- 2) Duže trajanje aure omogućava veći broj viših kortikalnih poremećaja tokom aure.
- 3) Najčešći oblik višeg kortikalnog poremećaja jeste disfazija.
- 4) Talas kortikalne depolarizacije/depresije počinje ne samo u okcipitalnom korteksu, već i simultano u različitim kortikalnim regionima.
- 5) Mikroembolijski signali se često javljaju kod osoba koje tokom aure imaju više kortikalne poremećaje, međutim, patofiziološka osnova ove povezanosti nije jasna.
- 6) Osobe koje imaju migrenu sa aurom imaju značajno tanji cerebralni korteks u frontalnim, parijetalnim i insularnim regionima u odnosu na zdrave kontrole.
- 7) Osobe koje imaju više kortikalne poremećaje tokom aure (kompleksna aura) imaju prosečno deblji cerebralni korteks leve i desne hemisfere u odnosu na one koji imaju samo vizuelnu auru. Najveća razlika u debljini korteksa je primećena u desnom inferoparijetalnom i levom inferiotemporalnom girusu.
- 8) Dužina trajanja i učestalost aure, kao i dužina trajanja bolesti, ne utiču na promenu debljine cerebralnog korteksa.
- 9) Kod osoba koje imaju migrenu sa aurom prosečna vrednost AD u forcepsu minoru je značajno niža u odnosu na zdrave ispitanike.
- 10) Kod osoba koje imaju migrenu sa aurom FA vrednosti u asocijativnim traktovima su više, dok su RD vrednosti u asocijativnim traktovima značajno niže u odnosu na zdrave ispitanike.

11) Kod osoba koje imaju više kortikalne poremećaje tokom aure prose na vrednost FA u forcepsu majoru je značajno viša u odnosu na osobe sa migrenom koje nemaju više kortikalne poremećaje tokom aure.

12) Kod osoba koje imaju više kortikalne poremećaje tokom aure prose ne vrednosti RD u asocijativnim traktovima desne hemisfere su značajno niže u odnosu na osobe sa migrenom koje nemaju više kortikalne poremećaje tokom aure.

13) Korelacija parametara difuzivnosti i kompleksnosti aure ukazuje na to da kod osoba koje imaju više kortikalne poremećaje tokom aure postoje subkliničke promene u beloj masi koje mogu da budu potencijalni markeri za ovaj tip aure.

14) Korelacija između učestalosti javljanja aura i parametara difuzivnosti ukazuje na sniženje prosečnih vrednosti MD, RD i AD kod osoba koje imaju česte napade migrene sa aurom.

15) Promene u beloj masi nisu povezane sa dužinom trajanja aure.

16) Korelacija između dužine trajanja bolesti i parametara difuzivnosti ukazuje na sniženje prosečnih vrednosti MD, RD i AD, kao i povećanje FA, kod osoba koje duže boluju od migrene sa aurom.

17) Na osnovu rezultata dobijenih analizom parametara difuzivnosti može se zaključiti da postoje mikrostrukturne promene u beloj masi kod osoba koje imaju migrenu sa aurom, kao i da te promene ukazuju na progresivnu prirodu bolesti.

Na osnovu svih rezultata ispitivanja obuhvaćenih ovom tezom, može da se zaključiti da se tipična aura deli na jednostavnu (poremećaj samo u jednom primarnom senzornom centru, najčešće vizuelnom) i kompleksnu (zahvata i sekundarne senzorne regije ili više primarnih senzornih centara simultano). Takođe, svi rezultati ukazuju na to da su ova dva podtipa aure funkcionalno i, donekle, patogenetski različita oboljenja.

7. LITERATURA

- Ailani J. Migraine and patent foramen ovale. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14:426.
- Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:316-29.
- Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14:322-36.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: A transcranial Doppler study. *Neurology.* 1999; 52:1622-5.
- Arnolds BJ and von Reutern GM. Transcranial Doppler sonography. Examination technique and normal reference values. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12:115-23.
- Aung WY, Mar S, Benzinger TL. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med.* 2013; 5:427-40.
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet.* 2001; 357:1016-7.
- Baldo JV, Bunge SA, Wilson SM, Dronkers NF. Is relational reasoning dependent on language? A voxel-based lesion symptom mapping study. *Brain Lang.* 2010; 113:59-64.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* 1996; 201:637-48.
- Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, Nelson AD, Reed RC. Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache. *Neurology.* 1998; 50:1736-40.
- Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003; 50:1077-88.

Belcastro V, Cupini LM, Corbelli I, Pieroni A, D'Amore C, Caproni S, et al. Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. *Cephalalgia*. 2011; 31:999-1004.

Biasco L, Infantino V, Orzan F, Vicentini S, Rovera C, Longo G, et al. Impact of transcatheter closure of patent foramen ovale in the evolution of migraine and role of residual shunt. *J Cardiol*. 2014; 64:390-4.

Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. *Neurology*. 2010; 74:628-35.

Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, et al. The insula: a "Hub of activity" in migraine. *Neuroscientist* 2015; 8:1-21.

Borysovykh Bogdanov V, Bogdanova OV, Lombard A, Chauvel V, Multon S, Kot LI, Makarchuk MY, Schoenen J. Cortical spreading depression decreases Fos expression in rat periaqueductal gray matter. *Neurosci Lett*. 2015; 585:138-43.

Boska MD, Welch KM, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology*. 2002; 58:1227-33.

Brazdil M, Marek R, Urbanek T, Kašpárek T, Mikl M, Rektor I, Zeman A. Unveiling the mystery of déjà vu: The structural anatomy of déjà vu. *Cortex*. 2012; 48:1240-3.

Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003; 60:1308-12.

Brodie SM, Villamayor A, Borich MR, Boyd LA. Exploring the specific time course of interhemispheric inhibition between the human primary sensory cortices *Journal of Neurophysiology*. 2014; 112:1470-6.

Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010; 68:81-91.

Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*. 2015; 35:6619-29.

Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol*. 1999; 56:548-54.

Caputi L, Usai S, Carriero MR, Grazi L, D'Amico D, Falcone C, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: A trigger for migraine with aura? *Headache*. 2010; 50:1320-7.

Catani M, Dellacqua F, Bizzi A, Forkel SJ, Williams SC, Simmons A, et al. Beyond cortical localisation in clinico-anatomical correlation. *Cortex*. 2012; 48:1262-87.

Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*. 2002; 17:77-94.

Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F. Migraine and metabolism. *Neurol Sci*. 2012; 33:S81-5.

Charles A and Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia*. 2009; 29:1115-24.

Chong CD and Schwedt TJ. Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study. *Cephalalgia*. 2015; 35:1162-71.

Clarey JC, Tweedale R, Calford MB. Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields: evidence for plasticity in primary somatosensory cortex. *Cereb Cortex*. 1996; 6:196-206.

Cohen AS and Goadsby PJ. Functional neuroimaging of primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4:105-10.

Cohen Z, Bouchelet I, Olivier A, Villemure JG, Ball R, Stanimirovic DB, Hamel E. Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in human brain: molecular and pharmacologic characterization. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19:908-17.

Cologno D, Torelli P and Manzoni GC. Migraine with aura: A review of 81 patients at 10-20 years' follow-up. *Cephalalgia*. 1998; 18:690-6.

Colombo B, Dalla Libera D, Comi G. Brain white matter lesions in migraine: what's the meaning? *Neurol Sci*. 2011; 32:S37-40.

Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*. 2013; 14:65.

Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Iacovelli E, Lepre C, Di Lorenzo C, et al. Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: a magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia*. 2015; 35:783-91.

Cui Y, Li QH, Yamada H, Watanabe Y, Kataoka Y. Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: a possible pathophysiology of migraine. *J Neurosci Res*. 2013; 91:737-44.

Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4687-92.

Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*. 1998; 43:25-31.

Dahlem MA and Hadjikhani N. Migraine aura: retracting particle-like waves in weakly susceptible cortex. *PloS One*. 2009; 4:e5007.

Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis I: Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999; 9:179-94.

Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010; 9:309-317.

^aDaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*. 2007; 69:1990-5.

^bDaSilva AF, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport*. 2007; 18:301-5.

Datta R, Aguirre GK, Hu S, Detre JA, Cucchiara B. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia*. 2013; 33: 365-74.

Datta R, Detre JA, Aguirre GK, Cucchiara B. Absence of changes in cortical thickness in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 1452-8.

Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomena? *Stroke*. 1997; 28:1311-3.

Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007; 47:1418-26.

De Renzi E. Disorders of visual recognition. *Semin Neurol*. 2000; 20: 479-85.

Dick AS and Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connective anatomy of language. *Brain*. 2012; 135:3529-50.

Dhanjal NS, Handunnetthi L, Patel MC, Wise RJ. Perceptual systems controlling speech production. *J Neurosci*. 2008; 28: 9969-75.

Durham PL and Garrett FG. Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. *Cephalalgia*. 2009; 29:1-6.

Eccleston C and Crombez G. Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull*. 1999; 125:356-66.

Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Invest*. 2009; 119:99-109.

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia*. 2004; 24: 564-75.

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARs) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*. 2005; 25:801-10.

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache*. 2006; 46:286-97.

Erdélyi-Bótor S, Aradi M, Kamson DO, Kovács N, Perlaki G, Orsi G, et al. Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal MRI study. *Headache*. 2015; 55:55-70.

Finocchi C and Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? *Neurol Sci*. 2015; 36:61-6.

Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*- 2012; 62:774-81.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:9673-8.

Fox RJ, Cronin T, Lin J, Wang X, Sakaie K, Ontaneda D, et al. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:85-91.

Frasnelli J, Lundström JN, Schöpf V, Negoias S, Hummel T, Lepore F. Dual processing streams in chemosensory perception. *Front Hum Neurosci*. 2012; 6:288.

Frey S, Campbell JS, Pike GB, Petrides M. Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *J Neurosci*. 2008; 28:11435-44.

Fridriksson J, Kjartansson O, Morgan PS, Hjaltason H, Magnúsdóttir S, Bonilha L, Rorden C. Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *J Neurosci*. 2010; 30:11057-61.

Gainotti G and Marra C. Differential contribution of right and left temporo-occipital and anterior temporal lesions to face recognition disorders. *Front Hum Neurosci.* 2011; 5:55.

Gijssen CP, Dijkstra JB, van Boxtel MP. Recurrent pain is associated with decreased selective attention in a population-based sample. *Pain.* 2011; 152:188-93.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2015; 386:743-800.

Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med.* 2006; 3:e402.

Granziera C, Daducci A, Romascano D, Roche A, Helms G, Krueger G, Hadjikhani N. Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: A multiparametric study at 3 T. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35:1461-8.

Goadsby PJ. The vascular theory of migraine - a great story wrecked by the facts. *Brain.* 2009; 132:6-7.

Gozke E, Ore O, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache.* 2004; 44:166-9.

Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson LA. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci.* 2011; 31:5956-64.

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98:4687-92.

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology.* 2013; 268:170-80.

Hansen JM, Lipton R, Dodick D, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase – a prospective study. *Neurology*. 2012; 79:2044-9.

Hansen AJ and Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. *Acta Physiol Scand*. 1981; 113:437-45.

Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, et al. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:1621-5.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004; 24:1-160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2013; 33: 629-808.

Heyer EJ, Sharma R, Winfree CJ, Mocco J, McMahon DJ, McCormick PA, et al. Severe pain confounds neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000; 22:633-9.

Hickok G and Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8:393-402.

Hoffmann M and Chen R. The spectrum of aphasia subtypes and etiology in subacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22:1385-92.

^aHougaard A, Amin FM, Ashina M. Migraine and structural abnormalities in the brain. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27:309-14.

Hougaard A, Amin FM, Arnglim N, Vlachou M, Larsen VA, Larsson HB, et al. Sensory migraine aura is not associated with structural grey matter abnormalities. *Neuroimage Clin*. 2016; 11:322-7.

^aHougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, Larsson HB, Magon S, Sprenger T, et al. Structural gray matter abnormalities in migraine relate to headache lateralization, but not aura. *Cephalalgia*. 2015; 35:3-9.

^bHougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, Rostrup E, Larsson HBW, Asghar MS, et al. Interhemispheric differences of fMRI responses to visual stimuli in patients with side-fixed migraine aura. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35:2714-23.

^bHougaard A, Jensen BH, Amin FM, Rostrup E, Hoffmann MB, Ashina M. Cerebral Asymmetry of fMRI-BOLD Responses to Visual Stimulation. *PLoS One*. 2015; 10:e0126477.

Huang J, Cooper TG, Satana B, Kaufman DI, Cao Y. Visual distortion provoked by a stimulus in migraine associated with hyperneuronal activity. *Headache*. 2003; 43:664-71.

Huang J, Zong X, Wilkins A, Jenkins B, Bozoki A, Cao Y. fMRI evidence that precision ophthalmic tints reduce cortical hyperactivation in migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31:925-36.

Hwang J, Kim SJ, Hong JM, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Microembolic signals in acute posterior circulation cerebral ischemia: Sources and consequences. *Stroke*. 2012; 43:747-52.

Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia*. 1991; 11:69-74.

Iwamura Y, Taoka M, Iriki A. Bilateral activity and callosal connections in the somatosensory cortex. *Neuroscientist*. 2001; 7:419-29.

Jakab A; Molnar P; Bogner P; Beres M; Berenyi E. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topography*. 2011; 25:264-71.

Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Kocak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013; 339:1092-5.

Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007; 27:394-402.

Kempermann G, Kuhn H, Gage F. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997; 386:493-5.

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; 28:598-604.

Kraig RP, Dong LM, Thisted R, Jaeger CB. Spreading depression increases immunohistochemical staining of glial fibrillary acidic protein. *J Neurosci*. 1991; 11:2187-98.

Kravitz D, Saleem K, Baker C, Ungerleider LG, Mishkin M. The ventral visual pathway: An expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci*. 2013; 17:26-49.

Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005; 128:2068-77.

Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30:129-36

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004; 291:427-34.

Kunkler PE and Kraig RP. Hippocampal spreading depression bilaterally activates the caudal trigeminal nucleus in rodents. *Hippocampus*. 2003; 13:835-44.

Lao A, Fuller CJ, Jesurum JT. Transcranial Doppler in the detection and quantitation of patent foramen ovale and other right-to-left circulatory shunts. In: Alexandrov AV (ed.) *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*, 2nd edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011, pp.187-97.

Larrosa B, Pastor J, Lopez-Aguado L, Herreras O. A role for glutamate and glia in the fast network oscillations preceding spreading depression. *Neuroscience*. 2006; 141:1057-68.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117:199-210.

Lashley K: Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1941; 46:331-9.

Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944; 7:359-90.

Lian XY and Stringer JL. Energy failure in astrocytes increases the vulnerability of neurons to spreading depression. *Eur J Neurosci*. 2004; 19:2446-54.

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-9.

Logothetis NK and Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66:735-69.

MacGregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache*. 2011; 51:843-59.

Maitrot-Mantelet L, Horellou MH, Massiou H, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Should women suffering from migraine with aura be screened for biological thrombophilia? Results from a cross-sectional French study. *Thromb Res*. 2014; 133:714-8.

Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 2005; 15:854-69.

Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*. 2012; 32:607-20.

- Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Migraine attacks the basal ganglia. *Mol Pain*. 2011; 7:71.
- Malach R, Reppas JB, Benson RR, Kwong KK, Jiang H, Kennedy WA. Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 8135-9.
- Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine - clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol*. 1985; 24:163-9.
- Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): A prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010; 9:663-71.
- Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia*. 2011; 31:1609-17.
- Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, Pochay VE, Crittenden MD, Rudolph JL. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: A systematic review. *Am J Surg*. 2009; 197:55-63.
- Martinovi Ž. Glavobolje: klasifikacija i lečenje (2. izd.). Udruženje za kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. 2006, str. 20-3.
- May A. Structural brain imaging: a window into chronic pain. *Neuroscientist*. 2011; 17:209-20.
- Messina R, Rocca MA, Colombo B, Valsasina P, Horsfield MA, Copetti M, et al. Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology*. 2013; 268:170-80.
- Milner P. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of leao. *EEG Clin Neurophysiol*. 1958; 10:705.
- Montagna P. Migraine genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8:1321-30.

- Morrison DP. Abnormal perceptual experiences in migraine. *Cephalalgia*. 1990; 10:273-7.
- Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993; 43:S16-S20.
- Moskowitz MA and Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993; 5:159-77.
- Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One*. 2008; 3:e3799.
- Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Nirkko A, Lager F, Mattle HP, Sturzenegger M. Cerebrovascular response to repetitive visual stimulation in interictal migraine with aura. *Cephalalgia*. 2004; 24:700-706.
- Nielsen AN, Fabricius M, Lauritzen M. Scanning laser-Doppler flowmetry of rat cerebral circulation during cortical spreading depression. *J Vasc Res*. 2000; 37:513-22.
- Nosedá R and Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013; 154:S44-53.
- Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010; 67:221-9.
- Ota N, Maeshima S, Osawa A, Kawarada M, Tanemura J. Amnestic syndrome caused by cerebral infarction in the right medial temporal lobe-case report. *Brain Nerve*. 2007; 59: 991-6.
- Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012; 308:1889-97.

Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: Differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:536-40.

Perez MA and Cohen LG. Interhemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? *J Physiol*. 2009; 587:725-6.

Petrusic I, Pavlovski V, Savkovic Z, Vucinic D, Filipovic B, Jancic J. Addenbrooke's cognitive examination test for brief cognitive assessment of adolescents suffering from migraine with aura. *Acta Neurol Belg*. 2017; 117:97-102.

Petrusic I, Podgorac A, Zidverc-Trajkovic J, Radojicic A, Jovanovic Z, Sternic N. Do interictal microembolic signals play a role in higher cortical dysfunction during migraine aura? *Cephalalgia*. 2016; 36: 561-7.

Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Sternic N. Underestimated phenomena: higher cortical dysfunctions during migraine aura. *Cephalalgia*. 2013; 33:861-7.

Podgorac ALj, Zidverc-Trajkovi JJ, Jovanovi ZB, Radoji i AP, Pavlovi AM, Mijajlovi MD, et al. Migraine with aura and TCD bubble-test: The significance of positive result. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72:710-3.

Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Semin Neurol*. 2012; 32:411-20.

Queiroz LP, Friedman DI, Rapoport AM, Purdy RA. Characteristics of migraine visual aura in Southern Brazil and Northern USA. *Cephalalgia*. 2011; 31:1652-8.

Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Siegel SE, Baskin SM, et al. Characteristics of migraine visual aura. *Headache*. 1997; 37:137-41.

Ragert P, Nierhaus T, Cohen LG, Villringer A. Interhemispheric interactions between the human primary somatosensory cortices. *PLoS One*. 2011; 6:e16150.

Rauschecker JP and Tian B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:11800-6.

Reed CL, Klatzky RL, Halgren E. What vs. where in touch: an fMRI study. *Neuroimage*. 2005; 25:718-26.

Renier LA, Anurova I, De Volder AG, Carlson S, VanMeter J, Rauschecker JP. Multisensory integration of sounds and vibrotactile stimuli in processing streams for “what” and “where”. *J Neurosci*. 2009; 29:10950-60.

Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998; 29:725-9.

^aRocca 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; 37:1765-70.

^bRocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Tortorella P, Colombo B, Pagani E, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging at 3.0 tesla shows subtle cerebral grey matter abnormalities in patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:686-9.

^aRocca MA, Colombo B, Inglese M, Codella M, Comi G, Filippi M. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:501-3.

^bRocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003; 34:665-70.

Rocca MA, Messina R, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Structural brain MRI abnormalities in pediatric patients with migraine. *J Neurol*. 2014; 261:350-7.

Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Tortorella P, Falini A, Comi G, et al. Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T tractography study. *Cephalalgia*. 2008; 28:1061-8.

Robson H, Sage K, Ralph MA. Wernicke's aphasia reflects a combination of acoustic-phonological and semantic control deficits: a case-series comparison of Wernicke's aphasia, semantic dementia and semantic aphasia. *Neuropsychologia*. 2012; 50:266-75.

Rogawski MA. Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol*. 65; 2008:709-14.

Rorden C and Karnath HO. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5:813-9.

Rorden C, Fridriksson J, Karnath HO. An evaluation of traditional and novel tools for lesion behavior mapping. *Neuroimage*. 2009; 44:1355-62.

Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015; 55:533-52.

Russell MB and Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*. 1993; 13:245-8.

Russell MB and Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996;119:335-61.

Sachs M, Pape H-C, Speckmann E-J, Gorji A. The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissues. *Neurobiol Dis*. 2007; 25:27-34.

Sandor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias SS, Hess K, Boesiger P, et al. MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2005; 25:507-18.

Sandor PS, Morath G, Hess K, Kaube H, Agosti RM, Regard M. Prosopagnosia as symptom of migraine with aura: a case report [abstract]. *Cephalalgia*. 2004, 24:1096.

Sarchielli P, Tarducci R, Presciutti O, Gobbi G, Pelliccioli GP, Stipa G, et al. Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. *Neuroimage*. 2005; 24:1025-31.

Schlegel AA, Rudelson JJ, Tse PU. White matter structure changes as adults learn a second language. *J Cogn Neurosci*. 2012; 24:1664-70.

Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007; 130:630-53.

Schmidt-Wilcke T, Gänßbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*. 2008; 28:1-4.

Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink E, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008; 48:1044-55.

Schock SC, Munyao N, Yakubchik Y, Sabourin LA, Hakim AM, Ventureyra EC, Thompson CS. Cortical spreading depression releases ATP into the extracellular space and purinergic receptor activation contributes to the induction of ischemic tolerance. *Brain Res*. 2007; 1168:129-38.

Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: A quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008; 28:531-40.

Schwedt TJ and Dodick D. Advanced Neuroimaging of Migraine. *Lancet Neurol*. 2009; 8:560-8.

Singh-Curry V and Husain M. The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*. 2009; 47:1434-48.

Shapiro K, Hillstrom A, Husain M. Control of visuotemporal attention by inferior parietal and superior temporal cortex. *Curr Biol*. 2002; 12:1320-5.

Shin DH, Lim TS, Yong SW, Lee JS, Choi JY, Hong JM. Posterior circulation embolism as a potential mechanism for migraine with aura. *Cephalalgia*. 2012; 32:497-9.

Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf FA, Hanrath P, Noth J. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke*. 1995; 26:2067-70.

Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. *Stroke*. 1997; 28:358-63.

Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17:1429-36.

Spreafico C, Frigerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci*. 2004, 24:S288-S90.

Sprenger T and Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25:252-62.

Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci*. 2011; 31:1937-43.

Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27:193-210.

Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ.. Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain. *J Spinal Disord Tech*. 2005; 18:420-4.

Suchan J and Karnath HO. Spatial orienting by left hemisphere language areas: a relict from the past? *Brain*. 2011; 134:3059-70.

Swartz R and Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a metaanalysis. *Arch Neurol*. 2004, 61:1366-8.

Tamura Y, Eguchi A, Jin G, Sami MM, Kataoka Y. Cortical spreading depression shifts cells fate determination of progenitor cells in the adult cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32:1879-87.

Tessitore A, Russo A, Conte F, Giordano A, De Stefano M, Lavorgna L, et al. Abnormal Connectivity Within Executive Resting-State Network in Migraine With Aura. *Headache*. 2015; 55:794-805.

Theriot JJ, Toga AW, Prakash N, Ju YS, Brennan KC. Cortical sensory plasticity in a model of migraine with aura. *J Neurosci*. 2012; 32:15252-61.

Trachtenberg J, Chen B, Knott G, Feng G, Sanes JR, Welker E, et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 2002; 420:788-94.

Tunis MM and Wolff HG. Long term observations of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type. *Arch Neurol Psychiatry*. 1953; 70:551-7.

Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008; 48:109-17.

Viana M, Sprenger T, Andelova M, Goadsby PJ. The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia*. 2013; 33:483-90.

Vincent MB and Hadjikhani N. Migraine aura and related phenomena: Beyond scotomata and scintillations. *Cephalalgia*. 2007; 27:1368-77.

Vincent M, Pedra E, Mourão-Miranda J, Bramati IE, Henrique AR, Moll J. Enhanced interictal responsiveness of the migraineous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. *Cephalalgia*. 2003; 23:860-8.

Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology*. 2002; 59:904-8.

Wang HI, Ho YC, Huang YP, Pan SL. Migraine is related to an increased risk of Parkinson's disease: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Cephalalgia*. 2016; 36:1316-23.

Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001; 41:629-37.

Westin CF and O'Donnell LJ. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am.* 2011; 22:185.

Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2013; 17:341.

Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A, Zöllei L, Augustinack J, et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front. Neuroinform.* 2011; 5:23.

Young W, Oshinsky M, Shechter A, Gebeline-Myers C, Bradley KC, Wassermann EM. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache.* 2004; 44:131-5.

Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia.* 2013; 33:34-42.

Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol.* 2011; 69:855-65.

Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications to migraine with aura. *J Neurosci.* 2010; 30:8807-14.

SPISAK SKRA ENICA

AD - aksijalna difuzivnost

ATT - prednja talami na radijacija

CAB - cingulum-angularni trakt

CCT - cingulum-cingularni trakt

CSD - *cortical spreading depression*

DTI - difuzioni tenzorni imidžing

FA - frakciona anizotropija

fMRI - funkcionalna magnetna rezonanca

GLM - generalizovani linearni model

ILF - donji longitudinalni fascikulus

KST - kortikospinalni trakt

MA - migrena sa aurom ili osobe koje imaju migrenu sa aurom

MD - srednja difuzivnost

MR - magnetna rezonanca

RD - radijalna difuzivnost

VKP - viši kortikalni poremećaji

SLFP - gornji longitudinalni fascikulus (parijetalni)

SLFT - gornji longitudinalni fascikulus (temporalni)

TKD - talas kortikalne depolarizacije/depresije

ZI - zdravi ispitanici

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Igor Petrušić je rođen 13.07.1987. godine u Atini, Grčka. Osnovnu i srednju školu završio je u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu je upisao školske 2006/2007 godine, i diplomirao 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,37. Kao student je pet godina bio demonstrator na Katedri histologije i embriologije i Katedri za humanu genetiku, kao i dve godine na Katedri za patologiju. Tokom studiranja stručno i naučno se usavršavao 2011. godine u Palermu (Odeljenje za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju) i 2012. godine na Američkom univerzitetu u Bejrutu (Institut za biohemiju i humanu genetiku). Državni ispit položio je u aprilu 2013. godine. Iste godine započeo je specijalizaciju iz radiologije i upisuje doktorske studije iz radiologije i nuklearne medicine. Zvanje Specijalista medicine iz oblasti nuklearne medicine stekao je 2014. godine odbranivši temu pod nazivom "Poređenje hibridne pozitronske emisijske tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom i multidetektorske kompjuterizovane tomografije u otkrivanju metastaza kod nesitnog elijskog karcinoma pluća". U periodu od oktobra 2014. godine do januara 2016. godine je radio kao saradnik u nastavi na predmetima Patofiziologija 1 i Patofiziologija 2 na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Autor je i koautor više objavljenih naučnih radova u međunarodnim časopisima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani IGOR PETRUŠI

broj upisa RN-01/13

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Korelacija nozologije i savremenih neurovizuelizacionih nalaza kod migrenske aure u interiktalnoj fazi“

-) rezultat sopstvenog istraživa kog rada,
-) da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
-) da su rezultati korektno navedeni i
-) da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.04.2017.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Igor Petruši

Broj upisa: RN-01/13

Studijski program: Radiologija i nuklearna medicina

Naslov rada: „**Korelacija nozologije i savremenih neurovizuelizacionih nalaza kod migrenske aure u interiktalnoj fazi**“

Mentor: Prof. dr Ružica Makisimovi

Komentori: Doc. dr Jasna Zidverc-Trajkovi i Doc. dr Marko Dakovi , Fakultet za fizi ku hemiju.

Potpisani: Igor Petruši

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji li ni podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto ro enja i datum odbrane rada.

Ovi li ni podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.04.2017.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Markovi“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Korelacija nozologije i savremenih neurovizuelizacionih nalaza kod migrenske aure u interiktalnoj fazi“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.04.2017.