

## Migrende Serebral Serotonin Aktivitesinin VEP'teki Yansıması\*

Yüksel Sandıkçı<sup>1</sup> Orhan Demir<sup>2</sup>

\*XXX. Uluslararası Nöroloji Kongresi 1994/Adana'da sunulmuştur.

<sup>1</sup>Araş.Gör.Dr. SÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA.

<sup>2</sup>Yard.Doç.Dr. SÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA.

### Özet

Migren patogenezi üzerinde çok çalışılmasına karşın henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Bu konuda son yıllarda nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin elektrofizyolojik yansımalarına ilişkin çalışmalar vardır. Çalışmamızda dopaminde olduğu gibi serebral serotonin aktivitesinin de elektrofizyolojik yansımalarının olabileceği düşünülerek migren ataklarında serotonin agonisti olan sumatriptan succinate cilt altı olarak uygulanmış ve enjeksiyon sonrası belirli aralıklarla yapılan VEP kayıtları enjeksiyon öncesi VEP kayıtları ile karşılaştırılmıştır. Enjeksiyondan 120-180 ve 240 dk sonra elde edilen VEP amplitüd değerlerinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir ( $p < 0.01$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Sumatriptan, VEP.

### Reflection of Cerebral Serotonin Activity on VEP in Patients with Migraine

#### Abstract

In spite of many studies migraine pathogenesis is not thoroughly elucidated yet. There are studies concerning electrophysiological reflection of changes in neurotransmitter levels. Considering the possibility that serotonin activity might have electrophysiological reflection as dopamine, Sumatriptan succinate, a serotonin agonist, was injected subcutaneously during migraine attacks. VEP was recorded 120, 180 and 240 minutes after injection. VEP amplitudes on these times were found to be higher than those recorded before the injections ( $p < 0.01$ ).

**Key Words:** Migraine, Sumatriptan, VEP.

Son on yıl içinde yapılan çalışmalar migrenle ilgili patogenetik mekanizmaların nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerle gittiğini göstermektedir (1-6). Serotoninin migren patogenezindeki rolü kabul görmekle beraber nasıl rol oynadığı tartışmalıdır (7-10). Son yıllarda "5-HT<sub>1</sub> like receptor agonist" olan sumatriptanın migren ataklarında başarı ile kullanılması serotoninin migren patogenezindeki rolünü vurgulayıcı bir uygulama olarak bilinmektedir (9).

Nörotransmitter düzeyinde etkidiği ileri sürülen bu drogla ilgili bilgiler biyokimyasal araştırmalara dayanmaktadır (7,9,11-13). Elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen bir bilgiye ise taranan literatürde rastlanmamıştır. Diğer bir nörotransmitter olan dopamin eksikliğinin VEP (Visual evoked potentials) latanslarında gecikme ve amplitüdüde düşme

meydana getirdiği bilinmektedir. Parkinsonlularda L-Dopa tedavisi ile latans gecikmesi ve amplitüd düşmesinin anlamlı derecede düzeldiği görülmüştür (14). Öte yandan migrende VEP amplitüdülerinin özellikle kriz döneminde arttığı gözlenmiştir. Bu durum dopaminin migrende serebral (okspital) ve retinal eksitabiliteyi artırmasına bağlanmaktadır (14).

İşte bu çalışmada serebral serotonin aktivitesinin dopaminde olduğu gibi VEP üzerinde herhangi bir yansımasının olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

#### Hastalar ve Metod

Çalışmaya SÜTF Nöroloji Polikliniği'nce izlenen ve "Ad-Hoc Komitesinin" (1962) başağrısı sınıflama kriterlerine göre migren tanısı konmuş 45 olgu (21 klasik migren, 24 nonklasik

migren, 6E, 39K, yaş dağılımı: 18-56, yaş ortalaması 36,17) alındı. Klasik migrenlilerin 12 tanesi sağ, 9'u sol yarım baş ağrısından yakınırken, 24 nonklasik migren olgusunda, değişik ataklarda sağ ve sol yarıda başağrısı yakınması vardı.

Kırma kusuru olan olgularda kayıtlamalar gözlükleriyle yapıldı. Son 2 ay içinde profilaktik ilaç tedavisi alanlar, son 1 hafta içinde atak tedavisi için analjezik veya ergo preparatı kullanan olgular, migren dışı nörolojik rahatsızlığı olanlar, gebeler, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalığı, sistemik hastalığı (renal, kardiyak, hepatik vs) ve hipertansiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların atak esnasında VEP kayıtları alındıktan sonra 6 mg sumatriptan succinate uyluk lateral yüz orta noktaya cilt altı olarak enjekte edildi. Otuzbir olguda enjeksiyondan 30 dk ve 24 saat sonra, 14 olguda ise enjeksiyondan 30, 60, 120, 180, 240 dakika ve 24 saat sonra VEP kayıtlamaları yapıldı.

Belirli aralıklarla VEP kayıtları yapılan 14 olgu için, yaş ve cins olarak uyumlu 15 olguluk (3E, 12K, yaş dağılımı 18-46, yaş ortalaması 34,2) kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruba ilaç verilmeksizin kayıtlamalar yapıldı.

Uluslararası 10-20 EEG elektrod yapıştırma sistemine göre aktif elektrod O<sub>Z</sub> noktasına, referans elektrod F<sub>Z</sub> noktasına, toprak ise A<sub>1</sub> (sol kulak) noktasına yapıştırıldı. Elektrodlar amplifikatörle Nihon Kohden Neuropack 4 (Model MEM-4104-K) evoked sistemi ile bağlantılandı. Stimulus saniyede bir frekansla değişen damataşı patterni ile verildi. Her olguda pupil ekran mesafesi 150 cm olarak ayarlandı. Önce sol sonra sağ göz stimüle edilerek monooküler iki taraflı VEP cevapları kaydedildi.

Amplitüd ölçümlerinde P<sub>100</sub> noktasından geçen çizgiye, N<sub>75</sub> noktasından inilen dikme değer olarak alındı. Latans ölçümlerinde yalnızca P<sub>100</sub> dalgasının tepe nokta değeri latans olarak alındı.

Tedavi öncesi ve sonrası VEP latans ve amplitüd değerleri t testi ile karşılaştırıldı.

### Bulgular

Migren atakları için cilt altı "sumatriptan succinate" uygulanan ve enjeksiyondan 30, 60, 120, 180, 240 dk ve 24 saat sonra VEP kayıtları elde edilen 14 migren olgusu ile ilgili istatistiksel bulgular Tablo 1a ve 1b'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Migren Ataklarında Sumatriptan Kullanılan Olgularda VEP'le İlgili Sonuçlar.

**Tablo 1a.** VEP P100 latansı (ms) ile ilgili istatistik değerler.

	Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu						
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	14	14	14	14	14	14	14
Ortalama	105.61	106.55	105.97	106.78	106.29	106.73	107.15
SD (±)	4.26	3.50	4.73	3.79	3.78	3.67	3.55
SE	0.80	0.66	0.89	0.71	0.71	0.69	0.69
Minimum	98.1	99.6	93.6	99	98.1	99.6	101
Maksimum	115	112	113	113	111	114	114

**Tablo 1b.** VEP P100 amplitüdü (mV) ile ilgili istatistik değerler.

	Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu						
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	14	14	14	14	14	14	14
Ortalama	12.45	12.67	11.77	11.38	11.32	10.64	11.17
SD (±)	6.89	6.38	5.89	6.06	5.91	5.75	4.91
SE	1.30	1.20	1.11	1.14	1.11	1.08	0.96
Minimum	2.59	3.22	2.49	2.60	3.02	2.53	3.17
Maksimum	25.3	26.5	24.6	24.5	25	25	20.6

Burada atak döneminde enjeksiyon sonrası 30 ve 120. dakikada elde edilen P<sub>100</sub> latans değerleri enjeksiyon öncesine oranla yüksek bulunurken (p<0.05), enjeksiyon sonrası 120, 180, 240 dakikalarda elde edilen VEP amplitüd değerleri enjeksiyon öncesine göre anlamlı düşme göstermiştir (p<0.01).

olgusuna uygulanmış, elde edilen istatistiksel bulgular Tablo 2a ve 2b'de gösterilmiştir. Kontrol olgularında 30, 60, 120, 180, 240 dk ve 24 saat sonra elde edilen VEP P<sub>100</sub> latans değerleri başlangıç değerlerine oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0.01), VEP amplitüd değerlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Migren grubuna belirli aralıklarla uygulanan VEP kayıtları aynı aralıklarla 15 sağlıklı kontrol

**Tablo 2.** Migren grubunda VEP P<sub>100</sub> potansiyeli latans ve amplitüdüleri ile ilgili istatistik değeri.

**Tablo 2a.** VEP P100 latansı (ms) ile ilgili istatistik değeri.

	Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu						
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	15	15	15	15	15	15	15
Ortalama	100.02	101.15	101.94	102.54	102.53	102.97	102.76
SD (±)	3.87	3.98	4.13	4.25	3.87	3.91	4.95
SE	0.70	0.72	0.75	0.77	0.70	0.71	0.90
Minimum	93	93.3	93.6	94.5	95.7	94.2	93.3
Maksimum	106	111	111	109	110	112	121

**Tablo 2b.** VEP P100 Amplitüd ile ilgili istatistik değeri\*.

	Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu						
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	15	15	15	15	15	15	15
Ortalama	10.14	9.76	10.23	9.78	9.71	10.01	9.88
SD (±)	4.89	3.67	4.83	4.33	4.52	4.27	3.42
SE	0.89	0.67	0.88	0.79	0.82	0.78	0.62
Minimum	3.74	3.74	2.50	4.02	3.15	4.10	4.63
Maksimum	22.6	18	23.8	20.9	20.3	19	16.9

\*P değeri metin içinde verilmiştir.

Atak döneminde cilt altı sumatriptan enjeksiyonu sonrası 30, 60, 120, 180, 240 dk ve 24 saat aralıklarla VEP kayıtları yapılan 14 migren olgusu aynı şekilde yalnızca 30 dk ve 24

saat sonra VEP kayıtları yapılan 31 migren olgusu ile ortak değerlendirildiğinde elde edilen istatistiksel değeri Tablo 3a ve 3b'de görülmektedir.

**Tablo 3.** Migren Ataklarında Sumatriptan Kullanılan Olgularda VEP'le İlgili Sonuçlar.

**Tablo 3a.** VEP P100 latansı (ms) ile ilgili istatistik değeri.

	Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu						
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	45	45	14	14	14	14	14
Ortalama	104.82	106.07	105.97	106.78	106.29	106.73	105.24
SD (±)	4.68	4.85	4.73	3.79	3.78	3.67	4.68
SE	0.49	0.51	0.89	0.71	0.71	0.69	0.49
Minimum	91.8	92.7	93.6	99	98.1	99.6	93.6
Maksimum	116	120	113	113	111	114	116

**Tablo 3b.** VEP P100 latansı (ms) ile ilgili istatistik değerler.

Migren Akut Atak Dönemi Subkütan Sumatriptan Enjeksiyonu							
	Enjeksiyon Öncesi	30 dk sonra	60 dk sonra	120 dk sonra	180 dk sonra	240 dk sonra	24 s sonra
Olgu Sayısı	45	45	14	14	14	14	14
Ortalama	11.28	11.94	11.77	11.38	11.32	10.64	11.34
SD (±)	5.37	5.20	5.89	6.06	5.91	5.75	4.88
SE	0.56	0.54	1.11	1.14	1.11	1.08	0.52
Minimum	2.59	3.22	2.49	2.60	3.02	2.53	2.64
Maksimum	25.3	26.5	24.6	24.5	25	25	21.8

Not: P değerleri metin içinde verilmiştir.

Burada 30, 120 ve 240 dk sonra elde edilen P<sub>100</sub> latans değerleri ve 30 dk sonra elde edilen VEP amplitüd değerlerinin enjeksiyon öncesine oranla yüksek olduğu görülmektedir (p<0.05).

### Tartışma

Migrende çevresel stimuluslara karşı sensitivite artışı görülür. Bu ve prodromal vizüel bozuklukların görülmesi, araştırmacıları duyuşal sistemin nörofizyolojik değişikliklerini araştırmaya sevk etmiştir. Nörofizyolojik araştırmalar içinde EEG çalışmalarının yanısıra son zamanlarda VEP çalışmaları da yoğunlaşmıştır (15-18).

Serotoninle ilgili çalışmalar, literatürde geniş yer tutmaktadır. Serotonin-migren ilişkisini gösteren ilk bulgu migrenlilerde atak anında plazma serbest 5-HT düzeyinin düşmesi, idrarda 5-HT ve onun major metaboliti olan 5-HIAA'nın artmasıdır. Bu bulgular migrene "düşük plazma serotonin sendromu" tanımlamasını getirmiştir (7-10,19-21).

Serotoninin migren patogenezindeki santral rolünün ortaya konması, migrenlilerde serotonin metabolizmasının bozulması, intravenöz serotonin uygulamasının atakları sonlandırması, migren konusundaki farmakolojik çalışmaları serotonin ve serotonin reseptörleri üzerinde yoğunlaştırmıştır. Son yıllarda "5-HT<sub>1</sub> like receptor" agonisti olan sumatriptanın migren ataklarının tedavisinde başarı ile kullanılması yani sumatriptan etkinliğinin kanıtlanması ile migren patogenezinin yönelik çalışmaları santral serotoninergic mekanizmalar üzerine yönelmiş gözükmemektedir (11,20).

Biz de migren patogenezinin ışık tutmak ve santral serotoninergic aktivitenin elektrofizyolojik yansımalarını saptamak amacı ile migren ataklarında "5-HT<sub>1</sub> like receptor agonist" olan

sumatriptan'ı kullandık. Enjeksiyondan 30, 60, 120, 180, 240 dakika ve 24 saat sonra VEP cevaplarını kaydettik.

Çalışmamızda atak döneminde cilt altı sumatriptan enjeksiyonundan sonra belirtilen aralıklarla elde edilen latanslar enjeksiyon öncesi latans değerine oranla yüksek olmasına rağmen yalnızca 30, 120, 240 dakika sonra elde edilen VEP latansları enjeksiyon öncesine oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). Aynı yöntemle ilaçsız olarak normal kontrol olgularında elde ettiğimiz VEP latansları başlangıç dönemine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (30 dakika için p<0.05; 60, 120, 180, 240 dakika ve 24 saat için p<0.01). Sokol ve arkadaşlarının çalışmasında pupil çapının latans üzerine etkisi tartışılmakta ve pupil çapındaki küçüklüğün retinal aydınlanmayı azaltacağından latans değişikliklerine neden olabileceğine işaret edilmektedir (22). Pattern luminanstaki azalmanın retinal luminansı azalttığı ve VEP latansını geciktirdiği bilinmektedir (23). Ardısıra aralıklarla elde edilen VEP cevaplarına görme alan değişikliklerinin de etkili olabileceği düşünülebilir. Kontrol olgularında da benzer bulguların gözlenmesi belki böylece açıklanabilir.

Sunulan bu çalışmada migren ataklarında sumatriptan enjeksiyonundan 120, 180, 240 dakika sonra kayıtlanmış VEP amplitüd değerleri enjeksiyon öncesi döneme oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (120, 240 dakika için p<0.05; 180 dakika için p<0.01). Kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

"5-HT<sub>1</sub> like receptor agonist" olan sumatriptanın VEP amplitüdülerinde meydana getirmiş olduğu bu düşüş santral serotoninergic mekanizmaların elektrofizyolojik değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kangasniemi ve arkadaşlarının migren tedavisinde serotonin prekürsörü olan L-Triptofanı kullanarak yaptıkları çalışmada VEP amplitüdünün yükseldiği görülmüştür (24). Burada bir çelişki ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda serotonin artırıcı olarak verilen sumatriptan VEP amplitüdünü düşürürken, Kangasniemi ve arkadaşlarının yine serotonin artırıcı yönde prekürsör vermeleri amplitüdü yükseltmektedir. Öyle görülüyor ki serotonin ile ilgili henüz anlaşılamayan etkime mekanizmalarına ilişkin karmaşık detaylar olmalıdır.

Humphrey ve arkadaşları sumatriptan'ın nöronal nörotransmitter salınımını bloke ettiğini göstermiştir (19). Sumatriptan duramaterdeki trigeminal inervasyona bağlı nörojenik plazma ekstravazasyonunu ve nörojenik enflamasyonu inhibe eder (7,9,11,13,25) Acaba sumatriptanın ekstrasöronal etkileri mi bu çelişkili bulguya yol açmaktadır? Nitekim akut migren atağı esnasında ekstrasöronal olarak vazojenik düzeyde etkiyen ergotamin kullanıldığında VEP amplitüd ve latanslarında belirgin bir değişiklik meydana gelmediği görülmektedir (1,15,16). Gerçi ergotaminin etkisi sumatriptanın vasküler, perivasküler etkisi ile sınırlı ölçüde kıyaslanabilir. "5-HT<sub>1</sub> like receptor agonist" leri akut olarak perivasküler alandaki ağrı doğurucu vazoaaktif maddelerin salınımını inhibe etmekte ve perivasküler sürecin progresyonunu önlemektedir (26). Bu etkinin 15 dakika sonra başlaması ve ilacın 15 dakika içinde plazmada pik yapması (8,13), 2 saat sonunda maksimum etkinin oluşması ve 24 saat devam etmesi (9,27) ile 120, 180, 240 dakikalardaki VEP amplitüd değişiklikleri arasında zamansal bir paralellik görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ağrı krizinden hemen önce plazma 5-HT düzeyinde bir yükselme ve başağrısı ile birlikte serotonin düzeyinin birdenbire düştüğü gözlenmiştir (28).

Serotonin düzeyindeki bu ani azalış, sumatriptan ile bir ölçüde giderildiğinde atak döneminde arttığı bilinen VEP amplitüdüleri bu eksikliğin giderilmesi ile düşebilir (1-6). Ancak bu açıklamalar Kangasniemi'nin bulgularıyla çalışmamızdan çıkan bulgular arasındaki çelişkiyi yine de gidermemektedir.

Bu çalışma sonunda, literatür bilgilerinin yönlendirmesi ile ileride yapılacak çalışmalarda yüksek frekanslı stimulusla (steady-state VEP), daha geniş olgu grubunda, değişik

nöromediatörler üzerinden etki gösteren ajanlarla VEP incelemelerinin yapılarak daha ayrıntılı bilgilerin elde edilebileceği izlenimi alınmıştır. Çalışma bu bakımdan daha ileri çalışmalara yöneltici olmaktadır.

### Kaynaklar

- 1-Diener HC, Scholz E, Dichgans J, et al. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Annals of Neurology* 1989; 25 (2): 125-30.
- 2-Mariani E, Moschini V, Pastorino GC, et al. Pattern-reversal visual evoked potentials (VEP-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache* 1990; 30 (7): 435-8.
- 3-Mortimer MJ, Good PA, Marsters JB. The VEP in acephalgic migraine. *Headache* 1990; 30 (5): 285-8.
- 4-Mariani E, Moschini V, Pastorino GC, et al. Pattern-reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache* 1988; 28 (4): 269-71.
- 5-Raudino F. Visual evoked potential in patients with migraine. *Headache* 1988; 28 (8): 531-3.
- 6-Peatfield R, Van Dijk JG, Ferrari MD, et al. Visual evoked responses in children with migraine. *Lancet* 1990; 24: 480.
- 7-Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42 (3 Supp12): 6-10.
- 8-Green C. Sumatriptan and other drugs used in migraine treatment. *Australian Nurses Journal* 1992; 22 (1): 27-9.
- 9-Ninan T, James D, James C, et al. Dose Ranging Efficacy and Safety of Subcutaneous Sumatriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Archives of Neurology* 1992; 49: 1271-6.
- 10-Houston DS, Vanhoutte PM. Serotonin and the vascular system. Role in health and disease, and implications for therapy. *Drugs* 1986; 31 (2): 149-63.

- 11-The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *New England Journal of Medicine* 1991; 325 (5): 316-21.
- 12-Alfred D, Jochen B, Val L Perrin. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet* 1988; June 11: 1309-11.
- 13-Peroutka SJ. Sumatriptan in Acute Migraine: Pharmacology and Review of World Experience. *Headache* 1990; Suppl 2: 554-60.
- 14-Bodis Wolner I, Yahr D. Measurement of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978; 101: 661-71.
- 15-Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH. Difference of steady-state visual evoked potentials in classic and common migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1989; 73 (4): 285-94.
- 16-Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH, et al. Steady-state visual evoked potentials during migraine prophylaxis by propranolol and Femoxetine. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984; 69 (1): 9-14.
- 17-Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH. Transient asymmetries of steady-state visual evoked potentials in classic migraine. *Headache* 1990; 30 (3): 133-7.
- 18-Marsters JB, Good PA, Mortimer MJ. A diagnostic test for migraine using the visual evoked potential. *Headache* 1988; 28 (8): 526-30.
- 19-Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, et al. Serotonin and migraine. *Annals New York Academy of Sciences* 1990; 600: 587-9.
- 20-Humphrey PPA. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 1991; 238 (Suppl 1): 38-44.
- 21-Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Medical Clinics of North America* 1991; 75 (3): 763-89.
- 22-Sokol S, Moskowitz A. Effect of retinal blur on peak latency of the pattern evoked potential. *Vision Res* 1981; 21: 1279-86.
- 23-Heckenlively JR, Arden GB. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991; 397-441.
- 24-Kangasniemi P, et al. Levotrophan treatment in migraine. *Headache* 1988; 28: 531-3.
- 25-Agnoli A, De-Marinis M. Vascular headaches and cerebral circulation: an overview. *Cephalalgia* 1985; May 5 (Suppl 2): 9-15.
- 26-Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. *Headache* 1990; 30 (Suppl 1): 5-11.
- 27-Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991; 265: 2831-5.
- 28-McDonald WI, Barnes D. Diseases of the optic nerve. In: Arthur K, Asbury MD (Eds). *Clinical Neurobiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992; Vol. 1, 421-33.

Yazışma Adresi  
Dr. Yüksel Sandıkçı  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

KONYA.