

Migren Başağrısında Sempatik Deri Yanıtı

Dr. Hikmet Yılmaz¹, Dr. A. Münife Müftüoğlu Neyal², Dr. A. Cemal Özcan¹,
Dr. Atilla İlhan¹, Dr. Hakan Ekmekçi¹

Otonomik disfonksiyonun migren fizyopatolojisindeki rolü çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda ağrısız peryotta sempatik hipofonksiyon olduğu ve serum noradrenalin düzeylerinde azalma saptanmıştır. Son yıllarda sempatik sinir sisteminin işlevlerini kısa sürede, kolay ve güvenilir bir şekilde inceleyebilme olanağı sağlayan bir test olan sempatik deri yanıtları (SDY) nörofizyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. SDY'nin afferent ve efferent periferik yolları iyi bilindiği için bugüne kadar periferik otonomik disfonksiyon ile karakterize klinik tablolarda çalışılmıştır. Ancak santral yollarla ilgili yeterli bilgi olmadığı için santral otonomik disfonksiyon ile karakterize klinik tablolarda bu test yaygın olarak çalışılmamıştır. SDY'nin emosyonel faktörler ve bilinç durumuyla belirgin olarak değişiklik göstermesi, santral yolların da refleks yol içinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada migrenli olgularda SDY sonuçları ile sağlıklı olgulara ait sonuçlar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında SDY'nin latans ve amplitüd değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak SDY'nin santral otonomik disfonksiyon ile karakterize migrenli olgularda anlamlı olarak değişiklik göstermediği ve klinik takipte önemli bir parametre olamayacağı düşünülmüştür. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(3):285-290]

Anahtar Kelimeler: Sempatik deri yanıtları, migren başağrısı, otonomik disfonksiyon

Sympathetic skin responses in migraine headache

The role of the autonomic dysfunction in the physiopathology of migraine has been the subject of several studies and sympathetic hypofunction during painless period and a reduction of serum adrenalin level have been observed. For the recent years, the sympathetic skin responses (SSR) that is a test giving a way to examine the function of autonomic nervous system simply, practically, and confidently has been used throughout. Since the afferent and efferent pathways of SSR have been known well, it has been used in clinical situation of peripheric autonomic dysfunction till now. But there is insufficient knowledge related to the central tracts, in clinical presentation characterized with central autonomic dysfunction, this test has not been used commonly. SSR has been shown to be affected with emotional and conscious level that is why it is thought to be that there should be an important role of central pathway in the reflex arch. In this study, SSRs of normal healthy individuals and migraine headache sufferers have been compared. Among these two groups, the latencies and the amplitudes of SSR have revealed statistically no significant differences. As a result, it has been thought that SSRs in migraine headache sufferers characterized with central autonomic dysfunction showed no significant difference and could not be a good parameter for the follow up. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(3):285-290]

Key Words: Sympathetic skin response, migraine headache, autonomic dysfunction

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya.

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Migren hastalarında otonom sinir sistemi işlevleri çeşitli yönleriyle incelenmiştir (1-5). Migrenin periyodik özelliğinin hipotalamik aktivite bozukluğuyla ilgili olabileceği de bildirilmiştir (6-8). Atak öncesinde esneme, yorgunluk, açlık, öfori, depresyon gibi hipotalamik-limbik merkezlerden köken alan semptomların sık olarak gözlenmesi, migren ataklarının başlamasında hipotalamus ve korteksin spesifik duysal alanlarının önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Gotoh ve arkadaşları; migren hastalarında başağrısı sırasında dopamin beta-hidroksilaz (DBH) enzim aktivitesini normal bireylere ve gerilim başağrısı grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve noradrenalin düzeylerindeki artışın vazokonstriksiyon döneminin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını öne sürmüşlerdir (9). Başka bir çalışmada da başağrısı ile uyanılan günlerde, uyanmadan ortalama 3 saat önceki serum noradrenalin düzeyinin, ağrısız günlerdeki düzeylere göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (10).

Migrenli 45 hastada; potansiyel uyarıcı bir stimulusa basit bir reaksiyon vermesi istenilen denekte, saçlı deriden serebral potansiyellerin kaydedilmesi esasına dayanan ‘‘beklentisel negatif varyasyon’’ (contingent negative variation-CNV) değerleri incelenmiştir. Migren olgularında atak sırasında CNV amplitüdünün normal bireylere göre yüksek olduğu görülmüş ve migren atağının fizyopatolojisinde sempatik hiperaktivite bulunduğu bildirilmiştir (11).

Migrenli olgularda ağrısız dönemde plazma noradrenalin düzeylerinin düşük olması, başın doğrultulması ile plazma noradrenalin düzeyinin yükselmemesi ve ortostatik hipotansiyonun bulunması bu dönemde sempatik hipofonksiyonu telkin etmektedir. Sempatik hipofonksiyonun noradrenalin düzeylerindeki düşmenin neden olduğu denervasyon hipersensitivitesi sonucunda serebral damar çaplarındaki bifazik değişiklikler ile oluştuğu öne sürülmüştür (12).

Görüldüğü gibi birçok çalışmada otonomik disfonksiyonun migren fizyopatolojisindeki rolü vurgulanmıştır. Buna göre migren atağı sırasında sempatik hiperaktivite, ağrısız dönemde ise sempatik hipoaktivitenin varlığı bildirilmektedir.

SDY, somatosempatik bir reflekstir. Afferent yolu grup II-III somatik duyu lifleri, efferent bölümü

sempatik preganglionik, postganglionik B ve C lifleridir (13). SDY latansını; somatik duyu iletimi, santral retiküler işleme, pre ve postganglionik liflerde iletim ve nöroglandüler kavşaktan geçiş süresi kapsamaktadır. Santral süreçte medüller retiküler formasyon, orta beyin, hipotalamus ve limbik sistemin düzenleyici rolü olduğu ve bu aşamanın yaklaşık 250-300 milisaniye (msn.) sürdüğü bildirilmektedir. Ter bezinin depolarizasyon süresi tahminen 600-700 msn'dir (13-20).

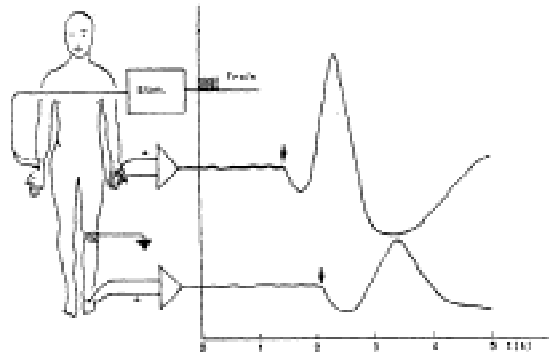
Sempatik deri yanıtlarının afferent ve efferent periferik yolları iyi bilinmesine karşın, medulla spinaliste inen ve çıkan liflerin lokalizasyonu ve refleks cevabı etkileyen merkez sinir sistemi yapıları hakkında bilinenler yeterli değildir. Refleks arkında afferent ve efferent yollarının iyi bilinmesi bu testin sadece periferik sempatik disfonksiyonların tanımlandığı olgularda çalışılmasına neden olmuştur. Ancak sempatik deri yanıtlarının emosyonel faktörler ve bilinç durumuyla olan belirgin ilişkisi, santral yapıların refleks yol içinde yer aldığını düşündürmektedir. Refleksin oluşmasında, hipotalamusun posterior kısmı ve beyinsapı ventrolateral retiküler formasyonunun da önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran ve klinik olarak; IHS'nin başağrısı sınıflamasına (6) göre migren tanısı alan 30 olgu hasta grubu ve herhangi bir yakınması olmayan 30 normal kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Migren olgularında başağrısının lokalizasyonu, karakteri, süresi, şiddeti, sıklığı, prodromal belirtileri, ortaya çıkaran faktörler, eşlik eden faktörler ve aile öyküsü detaylı olarak sorularak kaydedildi. Tüm migren olgularında rutin kan tetkikleri ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) yapıldı. Nörolojik başka bir yakınması olanlar, klinik olarak otonomik disfonksiyon düşünülen ya da otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanan olgular, periferik nöropati düşündürülecek öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı. Gruplar arası yaş farkı olmamasına gayret edildi.

Olguların elektrofizyolojik incelemeleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ENMG laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya; 26-28 °C oda ısısında, loş ve sessiz bir ortamda, bireylere yöntemler hakkında bilgi verildikten, olgular rahatlatıldıktan, 5-10 dakika dinlendirildikten ve cilt radyan lamba ile ısıtıldıktan sonra başlandı. Olgular sırtüstü yatar pozisyonda ve gözler açık konumda incelendi. Odanın iyi havalandırılması sağlandı. Sempatik deri yanıtlarının kayıtları hasta ve kontrol grubunda günün aynı saatlerinde, iki kanallı ENMG cihazı (Dantec Cantata, Dantec Elektronik, Skovlunde-Denmark) ile yapıldı. Kayıtlarda yüzeyel elektrodlar (Dantec 13L 20, silver / silver chloride ECG electrodes, Skovlunde - Denmark) kullanıldı. Aktif yüzey elektrodları üst ekstremitelerde avuç ayasına, alt ekstremitelerde ayak tabanına; pasif elektrodlar ise üst ekstremitelerde el sırtına, alt ekstremitelerde ayak sırtına yerleştirildi. Aktif elektrodun yerleştirildiği elin veya ayağın bilek kısmına toprak elektrodu bağlandı (Şekil 1). Yüzeyel elektrodlar yerleştirilmeden önce deri alkolle silindi, kuruyuncaya kadar beklendi ve iletken madde (type 15B411 electrode paste-Dantec) sürüldükten sonra yapıştırma işlemi yapıldı. Alet; 0.5-1000 Hz frekans bandına, 100-500 $\mu\text{V}/\text{div}$ amplifikasyona ve 500-1000 msn/div süpürme hızına ayarlandı. Elektriksel uyarı kontralateral median sinire uygulandı. Median sinir bilekten 15 mA şiddetinde, 200 msn. süreli, dik açılı elektrik şoklarla uyarılıp üst ve alt ekstremitelerden 10 yanıt alındı. Her yanıtın latansı ve amplitüdü ayrı ayrı ölçüldü. Latanslar; izoelektrik hattan ilk defleksiyona kadar olan sürenin ölçülmesi ile, amplitüdü ise kaydedilen potansiyellerden tepeden tepeye en yüksek amplitüdülerin ölçülmesi ile bulundu. Her olgu için en kısa latans ve en büyük amplitüdü yanıt değerlendirmeye alındı. Habitasyonlardan kaçınmak



Şekil 1. SDY kayıtlarının yapıldığı hasta pozisyonu ve kaydedilen sinyal grafiği.

için; uyarılar 45 saniyeden daha uzun süreli ve düzensiz aralıklarla verildi.

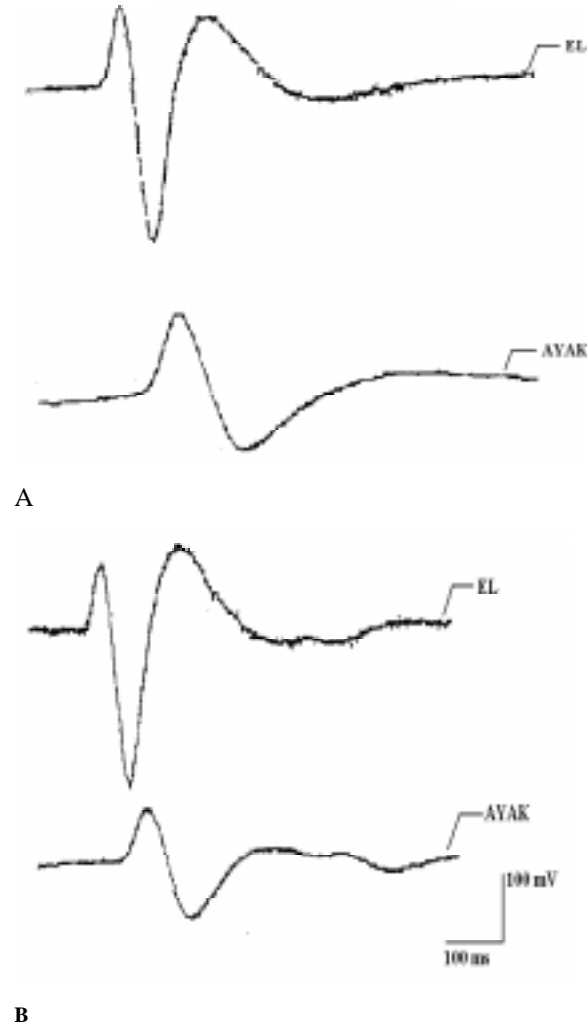
Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde; “iki eş arasındaki farkın önemlilik testi” ve “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi” kullanıldı (21).

BULGULAR

Migren grubuna; yaşları 21-60 (34.8 ± 8.0) yıl arasında değişen 23 kadın ve 7 erkek hasta alınmıştır. Bu grubun boyları 147-176 (162.7 ± 6.5) cm arasında değişmektedir. Migrenli olguların 17'si aurasız migren, 13'ü ise auralı migren tanısı almışlardır. Baş ağrısı öyküsü 4-25 yıl arasında değişmektedir. Olgulardan 2'si zaman zaman ve düzensiz olarak ilaç kullanırken, geriye kalan 28 olgu son 6 aylık periyotta herhangi bir ilaç kullanmamışlardır. Olguların hepsinde sempatik deri yanıtları elde edilmiştir. Migren hastalarında SDY latans ortalaması üst ekstremitelerde 575.3 ± 145.7 msn, alt ekstremitelerde 1279.6 ± 276.6 msn. olarak kaydedilmiştir. SDY amplitüd ortalaması üst ekstremitelerde 676.4 ± 308.0 μV , alt ekstremitelerde 319.2 ± 162.6 μV olarak bulunmuştur. Migren grubunda sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdü ile yaş, cins ve boy uzunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Üst ve alt ekstremitelerde; SDY latans ve amplitüdü arasında “iki eş arasındaki farkın önemlilik testi”ne göre negatif ilişki izlenmiştir ($r = 0.45$, $p < 0.0001$). Bu grupta kaydedilen sempatik deri yanıtlarının biçiminin, amplitüd ve latans değerlerinin kontrol grubundan farksız olduğu gözlenmiştir (Şekil 2-A).

Kontrol grubuna yaşları 21-58 arasında değişen (ort: 34.6 ± 7.8), 24'ü kadın ve 6'sı erkek 30 sağlıklı kişi alınmıştır. Bu grubun boyları 149-176 (164.4 ± 5.7) cm arasında değişmektedir. Kontrol grubunda da sempatik deri yanıtları ilk komponenti genellikle negatif olan, bifazik veya trifazik potansiyeller olarak kolayca kaydedilmiştir (Şekil 2-B). Normal olgularda sempatik deri yanıtı latans ortalaması üst ekstremitelerde 609.3 ± 160.4 msn, alt ekstremitelerde 1331.6 ± 309.6 msn olarak kaydedilmiştir.

SDY amplitüd ortalaması üst ekstremitelerde 647.8 ± 287.5 μV , alt ekstremitelerde 313.0 ± 138.0 μV olarak belirlenmiştir. Bu grupta da sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd değerleri ile yaş ve cins arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Boy uzunluğu ile sempatik deri yanıtı latansı arasında üst ekstremitelerde anlamlı bir ilişki gözlenirken ($r=0.42$,



Şekil 2. A'da migren grubuna, B'de kontrol grubuna ait SDY örnekleri görülmektedir.

$p < 0.005$), alt ekstremitelerde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r = 0.09$, $p > 0.05$).

Şekil 2-A'da migren grubuna, 2-B'de kontrol grubuna ait SDY örnekleri görülmektedir.

Üst ve alt ekstremitelerde; SDY latans ve amplitüdüleri arasında "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi"ne göre negatif ilişki bulunmuştur ($r = 0.36$, $p < 0.0001$). Sempatik deri yanıtının amplitüd ve latans değerleri ile yaş ve cins arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol ve migren gruplarının yaş ve boy ortalamaları arasında; "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi"ne göre önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol ve migren grupları karşılaştırıldığında; migren grubunda üst ve alt ekstremitelerde SDY latans ortalamaları daha kısa, amplitüd ortalamaları ise daha yüksek olarak

bulunmuştur. Ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Kontrol ve migren gruplarında elde olunan SDY bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Migrende sempatik sinir sistemi işlevleri çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır. Gotoh ve arkadaşları serum noradrenalin düzeyini incelemişler, ağrısız periyotta sempatik hipofonksiyon olduğunu bildirmişlerdir (11). Migren hastalarında postüral hipotansiyon ve izometrik egzersize diastolik basınç artışının beklenenden az oluşu sempatik hipofonksiyon savını desteklemektedir (2). Ayrıca migrende Valsalva oranının düştüğü gözlenmiş, bunun sempatik aktivitenin azaldığı kuramını desteklediği bildirilmiştir (4). Venöz pletismografi ile elin kan akımı ölçümleri migrende normale göre yüksek olduğundan sempatik hipofonksiyon lehine yorumlanmıştır (2,22). Appel ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; derin solunum etkisi ile vagal etkinin inhibe olduğunu, dolayısı ile sinüs düşümü üzerindeki depresör etkinin azaldığını, bazal sempatik aktivite yüksek olduğundan kalp ritminin hızlandığını bildirmişlerdir (1). Bir başka çalışmada da istirahatte kalp hızının normale göre yüksek oluşu bazal sempatik tonusun arttığını düşündürmüştür (3).

Bu çalışmada kontrol grubunda olduğu gibi migren grubunda da tüm olgularda sempatik deri yanıtları elde edilmiş ve iki grup arasında sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd değerleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Tüm olgularda üst ekstremitelerde SDY latansları alt ekstremitelerde SDY latanslarına göre kısa, amplitüdüleri ise yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur (10-15). Literatürde SDY'nin latanslarının boy ile doğru orantılı olduğu

Tablo 1. Normal ve migrenli olgularda sempatik deri yanıtları.

	Kontrol (n = 30)	Migren (n = 30)	p
Yaş (yıl)	34.6 ± 7.8 (21 - 58)	34.8 ± 8.0 (21 - 60)	> 0.05
Boy (cm)	164.4 ± 5.7 (149 - 176)	162.7 ± 6.5 (147 - 176)	> 0.05
Latans ÜE (ms)	609.3 ± 160.4 (400 - 880)	575.3 ± 145.7 (400 - 1000)	> 0.05
Latans AE (ms)	1331.6 ± 309.6 (900 - 1900)	1279.6 ± 276.6 (920 - 2000)	> 0.05
Amplitüd AE (µV)	647.8 ± 287.5 (400 - 1600)	676.4 ± 308.0 (400 - 1730)	> 0.05
Amplitüd AE (µV)	313.0 ± 138.0 (140 - 680)	319.2 ± 162.6 (136 - 820)	> 0.05

bildirilmektedir (20,21). Bu çalışmada da üst ekstremitelerde SDY latanslarının boy ile bağıntısı olduğu izlenmiş, ancak alt ekstremitelerde SDY latanslarında bu ilişki gözlenmemiştir. Gerek kontrol, gerekse migren grubunda SDY latans ortalamalarının; yaş ve cinsiyete göre değişmediği görülmüş, sağ - sol ekstremitelerde SDY değerleri arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular normal kişilerle yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (10-15,18). Kontrol grubunda elde edilen SDY' larının latans ve amplitüd değerleri, Knezevic, Shahani ve Uncini'nin (13,19,20) sonuçlarına göre düşük, Drory ve Satchell' in sonuçlarına (16,18) göre ise yüksek bulunmuştur. Bu fark kontrol grubunun yaş ve boy ortalamalarının bahsedilen çalışmalarda gruplarındaki farklı olmasına bağlı olabilir. Drory ve arkadaşları 1992 yılında; yaşa bağlı elektrofizyolojik değişikliklerin meydana gelebileceği düşüncesinden yola çıkarak, 100 sağlıklı olguyu yaşlarına göre gruplandırıp SDY çalışmışlar ve yaşlanma ile latans değerlerinin uzadığını, amplitüd değerlerinin küçüldüğünü veya hiç yanıt elde edilemediğini bildirmişlerdir (18). Gerek Shahani ve Knezevic'in, gerekse Elie ve Uncini'nin çalışmaları normal grubun boy ortalamaları bu çalışmadaki kontrol grubundan yüksek, yaş ortalamaları ise düşüktür. Nitekim Satchell ve Drory'nin kontrol gruplarının yaş ortalamaları da bu çalışmadaki kontrol grubundan yüksektir.

Migren olgularında üst ve alt ekstremitelerde SDY latanslarının kontrol grubuna göre kısa bulunması, hastaların boy ortalamasının kontrollere göre daha düşük olmasına bağlı olduğu, hastalıkla ilgili olmadığı düşünülmüştür. Migren olgularında SDY amplitüdülerinin normalden yüksek oluşu ise SDY latans ve amplitüdü arasındaki negatif ilişki ile açıklanabilir (20).

SDY' ları sağlıklı deneklerin hepsinde kaydedilebildiğinden, kurallara uygun uyarı verildiğinde yanıt alınmaması ya da asimetric yanıtlar patolojik kabul edilmelidir. SDY amplitüdüleri bireyler arasında ve aynı bireyde zaman içerisinde değişkenlik gösterdiği için amplitüd güvenilir bir parametre kabul edilmemektedir. Normal kişilerde SDY latanslarının ortalama, minimum ve maksimum değerleri incelendiğinde latansın daha güvenilir bir ölçüt olduğu öne sürülmüştür (17).

Sonuç olarak, sempatik deri yanıtlarının migrenli olgularda normal kişilerdekinden farklılık göstermediği görülmüş ve bu hastalıkta otonomik

disfonksiyonu değerlendirmede güvenilir bir test olmadığı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992; 32: 10-17.
2. Boiardi A, Munari L, Milanesi I, Paggetta C, Lamperti E, Bussone G. Impaired cardiovascular reflexes in cluster headache and migraine patients: Evidence for an autonomic dysfunction. *Headache* 1988; 28: 417-22.
3. Cortelli P, Pierangeli G, Parchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugaresi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache* 1991; 31: 457-62.
4. Downey JA, Frewin DB. Vascular responses in the hands of patients suffering from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 258-63.
5. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53(2): 121-5.
6. Campbell JK, Caselli RJ. Headache and other Craniofacial Pain. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. eds Butterworth-Heinemann Boston 1991; pp 1507-49.
7. Ertekin C. Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi. Bilgehan Matbaası, Bornova İzmir 1987; s151-259.
8. Zileli B. Baş ve yüz ağrıları. In: Yegül İ. Ağrı ve tedavisi. Yapım Matbaacılık 1994: 29-53.
9. Gotoh F, Kanda T, Sakai F, Yamamoto M, Takeoka T. Serum dopamin betahidroksilase activity in migraine. *Arch Neurol* 1976; 33: 656-7.
10. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in migraine. A survey of 188 patients. *Headache* 1988; 28: 465-70.
11. Herwig BK, Diergarten D, Siewert RS. Psychophysiological reactivity of migraine sufferers in conditions of stress and relaxation. *J Psychosom Res* 1988;32(4-5): 483-92.
12. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* 1984; 41(9): 951-5.
13. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47: 536-42.
14. Martyn CN, Reid W. Sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48(5): 490.
15. Montagna P, Liguori R, Zappia M. Sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48(5): 489-90.
16. Satchell PM, Seers CP. Evoked skin sympathetic nerve responses in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1015-21.
17. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin response. *Eur Neurol* 1993; 33: 65-8.
18. Drory VE, Korezyn AD. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology* 1993; 43: 1818-20.

19. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potentials: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. J Neurol Sci 1985; 67: 239-51.
20. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. J Neurol Sci 1988; 87: 299-306.
21. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 4cü baskı, Özdemir Yayıncılık Ankara1993; s 59-145.
22. Gallai V, Gaiti A, Sarchielli P, Coata G, Trequattrini A, Paciaroni M. Evidence for an altered dopamin beta hydroxilase activity in migraine and tension-type headache. Acta Neurol Scand 1992; 86(4): 403-6.

Yazışma adresi : Dr. Hikmet YILMAZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
44069 MALATYA