

# KRONİK GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISINDA MOKLOBEMİD TEDAVİSİ: KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK (P300) GÖZLEM\*

Sibel Özkaynak\*\*, Zülküf Önal\*\*\*, Berrin Aktekin\*\*\*, Sevin Balkan\*\*\*\*, Uğur Kahvecioğlu\*\*\*\*\*, Korkut Yaltkaya\*\*\*\*

*Moklobemid'in Kronik Gerilim Tipi Başağrısındaki proflaktik etkinliği 21 olguda çalışıldı ( yaş ortalaması 39.33 ± 8.53). Olgular Uluslararası Başağrısı Birliği'nin tanı kriterlerine göre teşhis edildi. Hamilton Depresyon skalası ve klinik muayene ile olguların depresyon da olmadıkları gösterildi. İlacın bilişsel etkilerini değerlendirmek için, tedaviden önce ve 4 hafta sonra P300 kayıtladık. Tedaviden 10.05 ± 5.8 hafta sonra % 38'inde başağrısı yokken, % 43'ünde tama yakın düzelme ile % 14'ünde başağrısında minimal azalma vardı ve % 5'inde de başağrısı tedavi öncesi gibiydi. P300 parametreleri tedaviden etkilenmemişlerdi. Bu çalışmada, Moklobemid kronik gerilim tipi başağrısının proflaktik tedavisinde iyi seçeneklerden biri olduğu sonucu elde edildi.*

**Anahtar Sözcükler:** Kronik gerilim tipi başağrısı, Moklobemid, P300, Tedavi

## Moclobemide Therapy in Chronic Tension Type Headache: Clinical and Neurophysiological (P300) Follow-up.

*The prophylactic effectiveness of Moclobemide in Chronic Tension Type Headache was studied in 21 patients (mean age 39.33 ± 8.53). They were diagnosed by International Headache Society diagnostic criteria. They didn't have depression, revealed by Hamilton's depression scale and clinical examination. We recorded P300, before and 4 weeks after the treatment for evaluating the cognitive effects of the drug. After the treatment of 10.05 ± 5.8 weeks, 38 % had no headache, 43 % had nearly complete remission, 14 % had minimally decreased headache and 5 % had headache just as before the treatment. P300 parameters weren't affected by the treatment. As a result in this study, Moclobemide is one of the good alternatives of prophylactic treatment of Chronic Tension Type Headache.*

**Key Words:** Chronic Tension Type Headache, Moclobemide, P300, Therapy

Uluslararası Başağrısı Birliği'nin (UBB) yaptığı sınıflamaya göre Kronik Gerilim Tipi Başağrısı (KGTB), en az 6 aydan beri süren ve her ayın en az 15 günü baskı veya sıkıştırma tarzında, kaba, dolgun, iki taraflı, hafif-orta şiddette hissedilen ve fizik aktiviteyle kötüleşmeyen, bulantı yapabilen, fonofobi veya fotofobi görülebilen bir başağrısı tipidir. KGTB' nin proflaktik tedavisi oldukça zor olmakla beraber proflaktik amaçla kullanılacak seçenek çoktur; antidepresanlar, kas gevşeticiler, nons-

teroid-antiinflatuar ilaçlar, propranolol, valproik asit, metiserjid ve barbituratlar sayılabilir (11).

Klinik, farmakolojik ve biyokimyasal veriler, serotoninergik sinirsel iletim düzensizliğinin, KGTB'nin, kronik ağrı sendromlarının ve depresif ruh halinin fizyopatolojisinde önemli bir faktör olduğu izlenimini vermektedir (24). Antidepresanlar, KGTB proflaksisinde üzerinde en çok çalışılmış, yararlılığı gösterilmiş olan gruptur. Moklobemid (Moclobemide) KGTB proflaksisinde denenmemiş, monoaminoksidad-A (MAO-A) inhibitörü, yeni bir antidepresandır. Moklobemid' in diğer antidepresanlardan farklı olarak daha az yan etkisi vardır ve ayrıca hem anksiyolitik, hem de bilişim üzerinde olumlu etkileri de bulunmaktadır.

\* 1995 XXXI. Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

\*\* Yar. Doç. Dr.

\*\*\* Uzman Dr.

\*\*\*\* Prof. Dr.

\*\*\*\*\* Araştırma görevlisi.  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD



Bu nedenle çalışmamızda Moklobemid'in KGTB'da profilaktik olarak kullanımı ile bilişim üzerine olan etkisi araştırıldı. Bu amaçla KGTB olan hastaların klinik izlemine yanısıra, nörofizyolojik olarak, P300 üzerine olan etkisi de değerlendirildi. 1965'de Sutton tarafından tanımlanan P300, endojen olaya bağlı potansiyellerin en iyi bilinenidir (26). P300, saçlı deriden yapılan kayıtlamalarda parieto-santral bölgelerde, orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan simetrik pozitif bir dalgadır (12). Bilişsel işlevlerin objektif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (2,21). Bu nedenle Moklobemid'in bilişsel işlevler üzerine etkisinin gözlenmesi için P300 tercih edilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, UBB'nin sınıflamasına göre KGTB tanısı alan 21 poliklinik olgusu alındı (18 kadın, 3 erkek). Olguların yaş ortalaması  $39,33 \pm 8,53$  yıl, ortalama sağaltım süresi  $10,05 \pm 5,8$  haftaydı.

Olgular düzenli olarak Moklobemid'i sabahları 300 mg, akşamları da 150 mg kullandılar. Olguların sadece gerek duydukları zamanı analjezik kullanmalarına izin verildi. Çalışmaya alınan olguların depresyonunun olmadığı klinik muayene ve Hamilton depresyon ölçeği ile belirlendi. Sağaltım öncesi ve sağaltımdan 4 hafta sonra P300 traseleri kayıt edildi. Olguların sağaltıma verdikleri olumlu yanıt gününden itibaren, Moklobemid'e 6 ay devam etmeleri önerildi.

Baş ağrısı için oluşturulan skalada :

0= baş ağrısı yok,

1= hafif baş ağrısı ve analjezik kullanım ihtiyacı yok,

2= hafif baş ağrısı ve analjezik kullanım ihtiyacı var,

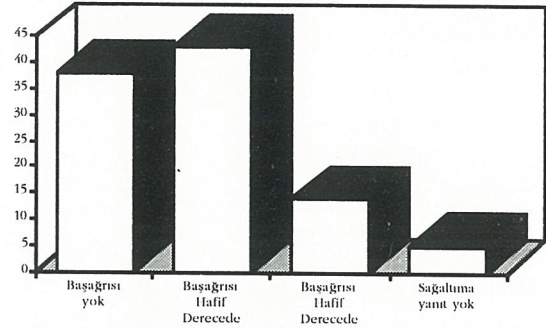
3= orta şiddette baş ağrısı ve sürekli analjezik kullanımı var, şeklinde bir puanlama yapıldı. Olguların sağaltım öncesi baş ağrısı puanı 3 olarak kabul edildi. Klinik izlemede sağaltımın yararlılığı en az 4 hafta sonra olmak üzere (Ortalama  $10,05 \pm 5,8$ ), yan etkileri ile birlikte değerlendirildi.

P300 kayıtlamasında ve değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, uluslararası standartlara uygun şekilde gerçekleştirildi (8). P300 kayıtlamalarında NIHON KOHDEN Neuropack four EMG / Evoked response measuring System MEM-4104K kullanıldı (18). Kayıtlamalarda, Fz ve Cz ' ye yerleştirilen Ag-AgCl aktif elektrotlar ile kulak memesine yerleştirilen referans elektrodu kullanıldı. Toprak elektrodu da altına yerleştirildi. Elektrot impedansları 5 kW' in altında tutuldu. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasında; amplifikasyon 50  $\mu$ V / birim, analiz zamanı uya-

ndan 100 ms önce başlamak üzere toplam 1 saniye olarak belirlendi. Uyarı düzeneği, standart bir şaşırtmalı uyarın düzeneği olup, %80 sıklıkla yinelenen kalın (1kHz) tondaki sesler arasından, %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırılarak sayılması şeklindeydi. Uyanlar 2 saniyede bir düzenli aralıklarla yinelenmekte olup 90 dB HL şiddetinde ve her iki kulağa birden verildi. Nadir tekrarlayan ince tondaki ses tonları sık olanlar arasında "pseudorandom" olarak dağılmıştı ve arka arkaya 3 taneden fazla nadir ses verilmiyordu (18).

P300 değerlendirmesinde, seyrek olarak verilen ve sayılan ince ses tonları ile oluşan traselerdeki N100, P200, N200, P300 tepe latansları, N200-P300 tepeler arası (N2P3) ve P300'ün izoelektrik çizgiye göre (P3i) amplitüd ölçümleri yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde iki eş arasındaki farkın anlamlılığı testi "paired t" kullanıldı.

**Şekil 1 :** Sağaltım sonrası olguların iyileşme yüzdeleri



## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların ortalama  $10,05 \pm 5,8$  hafta sonraki sağaltıma cevapları Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların %38'inde tam düzelme olmuştur (n=8), % 43'ünde tama yakın bir düzelme gözlenmiştir (n=9). Tama yakın düzelme gösterenlerde hafif baş ağrılarının olduğunu ve analjezik kullanma gereği duymadıklarını belirtmişlerdir. Sağaltıma yanıt vermeyen sadece %5'dir (n=1). Ayrıca baş ağrısının şiddetinin hafiflediği ancak analjezik kullanımının devam ettiği olgular %14'dür (n=3). Olgularda herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Sağaltım öncesi ve sağaltımın 4. haftasının sonunda kayıtlanan P300 traselerinin değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar arasında, bütün parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sağaltım ile P300 parametreleri hem Fz'de hem de Cz'de etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ) ( Tablo 2).

## TARTIŞMA

UBB'nin KGTB tanısına uyan baş ağrısı, kadınlarda ve daha çok ikinci dekatta görülmektedir. Profilaktik te-

**Tablo I:** Sağaltım sonuçları

	Başağrısı yok	Hafif derecede başağrısı	Hafif derecede başağrısı ve analjezik	Sağaltıma yanıt yok
%	38	43	14	5
n	8	9	3	1

**Tablo II:** Sağaltım öncesi ve sağaltımın 4. haftasının sonundaki Fz ve Cz elektrotlarından yapılan kayıtlamalar ile elde edilen P300 parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları ( $p < 0.05$ ). (N2P3 = N200 ve P300 tepe noktalarına göre amplitüd, P3i = izoelektrik çizgiye göre amplitüd).

Latans (ms)	Fz		Cz	
	Sağaltım öncesi	4. hafta sonra	Sağaltım öncesi	4. hafta sonra
<b>N100</b>	98.28 ± 14.56	103.04 ± 14.36	100.38 ± 12.76	99.61 ± 11.72
<b>P200</b>	176.19 ± 24.89	172.95 ± 26.91	172.38 ± 22.55	172.76 ± 18.74
<b>N200</b>	236.00 ± 26.65	230.47 ± 20.72	232.57 ± 23.97	223.42 ± 20.28
<b>P300</b>	356.00 ± 39.13	358.09 ± 32.16	352.76 ± 33.97	352.38 ± 32.71
<b>Amplitüd (mV)</b>				
<b>N2P3</b>	16.54 ± 6.74	15.42 ± 7.91	17.89 ± 8.04	17.79 ± 7.51
<b>P3i</b>	11.12 ± 4.89	9.68 ± 5.17	12.50 ± 6.14	12.90 ± 5.42

davinin zorluğu nedeniyle analjeziklerin yanlış ve kötü kullanımı bu olgularda sık görülmektedir. KGTB önemli düzeyde iř gücü kaybına neden olan bir halk sağlığı sorunudur (11,19) ve profilaksisi oldukça önemlidir.

KGTB olan olgularda genellikle anksiyete ve depresyon semptomları bulunmaktadır ancak olguların bu semptomları depresyon ve anksiyete tanısı konacak düzeyde değildir. Gerilim başağrısı boyun, alın ve yüz kaslarının aşırı kontraksiyonu ile bağlantılıdır ve olguların çoğunda ağrı eşiği düşmüştür. Bununla birlikte kasılma KGTB'nı açıklamak için yeterli değildir, endojen ağrı kontrol sisteminde bir bozukluk olabilir. KGTB olan olgularda trombosit serotonin içeriği düşük bulunmuştur, muhtemelen bu ağrı yolundaki monoaminlerin santral depleksiyonunu göstermektedir (3). Dorsal nucleus raphe'den talamustaki nucleus parafascicularis'e doğru uzanan, serotoninergic bir ağrı modülasyon yolu vardır ve özellikle baş ağrısı sendromlarında önemli gözükmektedir (2).

Antidepresanlar KGTB'nda depresif semptomlar olsun veya olmasın yararlı olmaktadır ve bu nedenle KGTB'nın profilaksisinde antidepresanlar kullanılmaktadır (3,5). Trisiklik antidepresanlar (TA) major ilk sıra ilaçlardır. Amitriptilin genellikle ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır. Doxepin, imipramin, Nortriptilin, Desimipramin de KGTB profilaksisinde kullanılmaktadır (5). 1964'te Lance amitriptilin ile KGTB olan hastaların yarısından fazlasında önemli düzelme sağlamıştır (15). Bu-

nunla beraber Fluvoksamin, Mianserin, Doxepin ve birçok antidepresanla benzer sonuçlar elde edilmiştir (16,17). Yapılan çalışmalarda %54-67 oranında değişen başarılı sonuçlar elde edilmiştir (5). ilaç tedavisinin yanında psikolojik ve davranış teknikleri ile fizyoterapi de popüler olarak tedavide kullanılmaktadır (6).

Hastaların antidepresanlara cevabı değişken olmaktadır. Tipik endojen depresyonu olan hastalar TA'lara kötü yanıt verebilirken, MAO inhibitörlerine iyi yanıt vermektedir ve bunun tersi de gözlenmektedir. Muhtemelen bu etki, TA'lar kan serotonin düzeyini azaltırken, MAO inhibitörlerinin serotonin düzeyini arttırmasına bağlıdır. MAO'nın inhibisyonu noradrenalin ve serotonin metabolizmasını azaltır ve bu nörotransmitterlerin artmasına neden olur (7).

MAO inhibitörlerinin KGTB'daki yararlılığı trisiklik antidepresanlara ve beta blokerlere tamamen dirençli olan küçük bir grup olguda gösterilmiştir, bu amaçla dirençli olguların seçilmesinin amacı, piyasada bulunan Moklobemid dışındaki MAO inhibitörlerinin fazla yan etkiye sahip olmalarıdır (14). Phenelzine KGTB'nda kullanılmış bir MAO-A inhibitörüdür (3). MAO inhibitörü olan phenelzin' in amitriptilin ve plasebo ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmasında, MAO inhibitörünün atipik ağrısı olan hastalarda plasebo ve trisiklik antidepresana göre üstünlüğü gösterilmiştir (20).

KGTB'nda antidepresanların kullanılması nedeniyle farklı, yeni bir grup olan ve özellikle diğerleri gibi yan et-



kileri olmayan MAO-A inhibitörü Moklobemid'in etkinliği çalışmamızda değerlendirildi.

İki tip MAO vardır, MAO-A ve MAO-B. MAO-A; serotonin ve noradrenalin deamine ederken, MAO-B; ise feniletamin ve benzilamin deamine eder. Dopamin ve tiramin ise, her ikisi için de ortak substrattır. Moklobemid selektif olarak izoenzim MAO-A'yı reversibl olarak inhibe eden, serotonin, noradrenalin ve dopamin beyinde artıran ve bunların deamine olan metabolitlerini azaltan bir antidepresandır (7,13,22). Biyokimsal, nörolojik ve davranışsal etkileri klasik monoamin norotransmitterlerin, noromodulatorlerin, özellikle 5-HT'nin ekstraselüler konsantrasyonunu artırarak ortaya çıkar (9). Moklobemid diğer MAO inhibitörlerinden farklı olarak tiraminle etkileşmez ve bu nedenle diyet kısıtlaması gereksizdir, REM uykusunu baskılamaz ve uyku kalitesini iyileştirir. Moklobemid'in yüksek dozlarında ölüm görülmemiştir. Moklobemid'in antidepresan etkinliği 4-6 haftada ortaya çıkmaktadır. (7,22). Moklobemid her türlü depresyonda, dikkat eksikliği olan çocuklarda, Alzheimer hastalığında, sosyal fobide, kronik yorgunluk sendromunda, agorafobide, bulimiyada, sınır kişilik bozukluklarında, post travmatik stres bozukluğunda, trikhilomanide, dismorfofobide, kleptomani ve değişik anksiyete bozukluklarında kullanılabilir (22,23).

Çalışmamızda olguların %38'inde (n=8) tamamen ve %43'ünde hem olgular için hem de doktorlar için olumlu sayılabilecek tama yakın düzelmeye (n=9) görülmüştür. Diğer antidepresanlarla yapılan çalışmalarda tam düzelmeye ve tama yakın düzelmeye arası sınır net değildir. Bundan dolayı bizde tam düzelmeye gösteren olgular başarılı sonuç olarak kabul ettik. Ancak çalışmamıza aldığımız olgular diğer sağaltımlara dirençli değillerdi fakat sağaltım amacıyla en az birkaç yöntemi polikliniğe başvurmadan önce denemişlerdi. Hastaların çok az bir kısmında sağaltıma yanıt alınmadı, %5'inde hiçbir değişiklik olmazken, %14'ünde baş ağrısı şiddeti hafiflerken analjeziklere olan gereksinimleri değişmemiştir. Moklobemid'in KGTB'nin profilaksisindeki yararlılığı, bu sonuçlarla rahatlıkla söylenebilir. Bu sonuçlar şekil I'de özetlenmiştir.

Ağrının subjektif doğası, kaçınılmaz olarak ağrının hissedilmesi ve duygulanım arasındaki iki yönlü ilişkiye dayanmaktadır. Antidepresanların ağrı tedavisinde kullanımıyla ilgili birçok çalışma vardır ve genelde antidepresanlar kronik ağrıyı iyileştirmektedirler. Ağrıyla ortaya çıkan depresyon, belki de atipik depresyonun bir formudur (20). MAO inhibitörlerinin atipik depresyondaki yararlılığından dolayı burada bir rolü olabilir. Son birkaç yıldır bazı klinik çalışmalar, bu ilaçların antinöroseptif etkilerinin, antidepresan aktivitelerinden nispeten bağımsız gözüktüğü izlenimini vermektedir (4). Bu

ilacın etkinliği muhtemelen ağrının algılanmasını değiştirmesi ile antidepresan ilacın depresif olmayan olgulardaki klinik yararlılığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (5). Bu etkinliği, çalışmamızda depresyonu olmayan KGTB olan olgularda da gözlenmiştir.

Moklobemidin diğer antidepresanlarla yapılan bilişim üzerine olan etkisinin karşılaştırılmasında, ilacın vijilans, dikkat ve hafıza üzerinde olumlu etkileri nöropsikolojik ve nörofizyolojik olarak gösterilmiştir. Bu etkisi moklobemidin selektif ve reversibl olarak MAO'yı inhibe etmesi ve antikolinergik özelliğinin olmamasına bağlanmıştır (1). Bu sonucu destekleyen bir başka karşılaştırmalı çalışmada, davranışsal toksitesinin olmadığı yani psikomotor aktivite ve bilişsel yeteneklerde azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (10). Moklobemid kolinerjik yetmezliğe bağlı gelişen bilişsel bozuklukları iyileştirmektedir. Bu nedenle normal yaşlanmayla olan bilişsel azalmada, yaşlılardaki depresyonda olan bilişsel azalmada ve Alzheimer hastalığında kullanılabilir (27). Tek doz Moklobemid ile psikomotor aktivite ve bilişsel fonksiyonlarda değişiklik oluşmamıştır (7). Bu nedenle Moklobemid'in bilişimi KGTB olan hastalarda nasıl etkilediğini, sağaltımın 4. haftasında P300 kayıtlaması ile değerlendirdik. Bilindiği gibi P300 EEG'de minimum 300ms latanslı, olaya bağlı olarak ortaya çıkan pozitif bir dalgadır. P300 göreve uygun, erek uyaranların, erek olmayan uyaranlardan dikkatle ayırımı ile elde edilen uzun latanslı, endojen olaya bağlı potansiyeldir. Bilişsel işlevlere bağlı nöronal olayların bir belirteci olarak kabul edildiğinden yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur (8,21). P300 latansı organik bilişsel defisitleri olanlarda gecikmektedir ve bilişsel fonksiyonun objektif bir ölçüğü olarak kullanılmaktadır (8). Bu potansiyelin jeneratörü tam olarak bilinmemekle beraber multimodal asosiyasyon kortekslerinin olduğu düşünülmektedir (8) ve öncelikle hipocampus üzerinde durulmaktadır (21). P300 genliği santoparietal bölgelerde maksimumdur (12).

Olguların 4 haftalık sağaltımlarının sonunda yapılan P300 kayıtlamalarının ve ilaçsız dönemdeki kayıtlamalarında yapılan ölçümlerin karşılaştırılmasında N100, P200, N200, P300, N2P3 ve P3i'nin arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Bu nedenle KGTB olgularında Moklobemid'in bilişim üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı kanısına ulaşabiliriz.

Moklobemid ile elde ettiğimiz bu sonuçlar, KGTB profilaksisinde yeni, denenmemiş bir alternatifi ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak KGTB'ndeki Moklobemid'in etkinliği çift -kör kontrollü standardize bir ça-

lişmayla ortaya konabilir, ayrıca P300 etkileşiminde aynı şekilde çift-kör bir çalışmayla bilişsel bozukluğu olan olgularla değerlendirilmesi daha yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1) Allain H, Lievry A, Brunet-Bourgin F, et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology* 1992; 106: S56-S61.
- 2) Andersen E, Dafny N: An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the nucleus parafascicularis of the thalamus. *Brain Res* 1983;269:67-77.
- 3) Anthony M, Lance JW: Headache. In: Eadie MJ: *Drug Therapy in Neurology*. London Churchill Livingstone 1992 pp335-374.
- 4) Couch JR, Ziegler DK, Hassanein RS: Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. *Neurology* 1976;26:121-7.
- 5) Couch JR, Micicli G. Prophylactic pharmacotherapy. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headache*. Newyork: Raven Press Ltd. 1993; 537-42.
- 6) Diener HC, Edmeads J. General approach to treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headache*. Newyork: Raven Press Ltd. 1993, pp. 513-4.
- 7) Freeman H. Moclobemide. *The Lancet* Vol. 342 December 18/25, 1993; 1528-1532.
- 8) Goodin D, Desment J, Maurer K, et al. IFCN recommended standards for long latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 18-20.
- 9) Haefely W, Buckard WP, Cesura AM, et al. Biochemistry and Pharmacology of moclobemide, a prototype RIMA. *Psychopharmacology* 1992; 106: S6-S14.
- 10) Hindmarch I, Kerr J. Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. *Psychopharmacology* 1992; 106: S49-S55.
- 11) Jensen R, Sandrini G. Chronic tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headache*. Newyork: Raven Press Ltd. 1993, pp 503-8.
- 12) Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 72: 373-83.
- 13) Kwan SW, Bergeren JM, Abell CW. Molecular properties of monoamine oxidases A and B. *Psychopharmacology* 1992; 106: S1-S5.
- 14) Lader M: Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1983;44:20-4.
- 15) Lance JW, Curran DA: Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964;1:1236-1239.
- 16) Manna V, Bolino B, Cicco L: Chronic tension headache, depression and serotonin: Fluvoksamin and Mianserin. *Headache* 1994;34:44-9.
- 17) Manna V: Headache, depression and serotonin. *J Psychiat Biol et Therap* 1990; 36: 4-9.
- 18) Neuropack Four EMG / Evoked Response Measuring System MEM-4104K NIHON KOHDEN. User's manual 01.26.
- 19) Olesen J. Tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headache*. Newyork: Raven Press Ltd. 1993, pp 437-8.
- 20) Paykel E. Depression in medical illness. Workshop IV. Nos 3 and 4. 1993; 205-207.
- 21) Picton TW, Hillyard SA. Endogenous Event-Related Potentials. Human event-related potentials, EEG Handbook revised series. Vol 3. TW Picton (ed.) Elsevier science publishers BV (Biomedical division). 1988.
- 22) Priest RG., Gimbrett R, Roberts M, et al. Reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in mental and other disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1995; S1(suppl. 386): 40-43.
- 23) Priest RG. Moclobemide: a range of opportunities. *Psychopharmacology* 1992; 106: S140-141.
- 24) Raskin NH: On the origin of head pain. *Headache* 1988;28:254-7.
- 25) Sklare DA, Lynn GE. Latency of the P3 event-related potential: normative aspects and within subject variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 59: 420-424.
- 26) Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-8.
- 27) Wesnes K, Anand R, Lorscheid T. Potential of moclobemide to improve cerebral insufficiency identified using a scopolamine model of aging and dementia. *Acta Psychiatry Scand*. 1990; Suppl. 360: 71-72.