

Epilepsie und Migräne

M. Mumenthaler

Epilepsie und Migräne weisen gemäss epidemiologischen Studien eine überzufällige Komorbidität auf. In der nachfolgenden Arbeit werden die möglichen Gründe hierfür anhand der vorliegenden ausgedehnten Literatur untersucht. Sie sind zum Teil genetischer Natur, zum Teil liegen gemeinsame pathophysiologische (elektrophysiologische) Phänomene vor. Auch bestehen vergleichbare und verwechselbare klinische Phänomene.

Einführung

Aus historischer Sicht sei darauf hingewiesen, dass schon in frühen Beschreibungen der Migräne versucht wurde, deren Ursachen zu erklären. Eine Übersicht der diesbezüglichen Ansichten und Theorien hat unter anderem Edward Liveing in seinem 1873 erschienenen Buch «On megrim, sick-headache, and some allied disorders» gegeben. So zitiert er den Veterinär-Chirurgen Blaine, welcher in der 3. Auflage seines Werkes «Veterinary Surgery» schrieb: «The megrims, sturdy, or turn-sick, may be considered as a species of epilepsy, to which horses are not unfrequently subject and in which, without previous notice, the animal, if in exercise, stops short, shakes the head, looks irresolute and wandering; in which state he continues a few minutes, and then proceeds as before. In more violent cases he falls at once to the ground, or first runs round and then sinks senseless.» Bei dieser Beschreibung hat man allerdings den Eindruck, dass der tierärztliche Autor einen echten epileptischen Anfall, im Sinne eines – sekundär generalisierten – komplex partiellen Anfalles schildert.

Marshall Hall schrieb in seinem Artikel in Lancet 1849 («Of a distinct class of paroxysmal nervous affections») über die Beziehung von Migräne und Epilepsie: «Sick headache, sickness, vertigo, sickness, the effect of disgust, are not dissimilar from minor epilepsy ...»

Du Bois-Reymond äusserte sich in seinen «Mémoires» ähnlich: «... then my migraine would be distinguished from this kind of epilepsy less by the nature of the disturbance which prevails in it, than by its degree and extent.»

Kein geringerer als Gowers wies auf diese Beziehung im Untertitel seiner 1907 erschienen Monographie «The borderland of epilepsy» hin: «faints, vagal attacks, vertigo, migraine, sleep symptoms and their treatment».

Auch in neueren Werken über Epilepsie wird die Beziehung zur Migräne noch diskutiert.

In China ist sogar die Diagnose einer «Headache-Epilepsy» geläufig [1]. Auch zahlreiche neuere Publikationen diskutieren die Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen [2].

Welches sind die Gemeinsamkeiten von Epilepsie und Migräne?

Schon frühere Beobachter sahen Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Erkrankungen:

- Für beide Affektionen war damals noch keine eindeutige Ursache bekannt;
- Der anfallsartige Charakter, der beiden Krankheiten gemeinsam war;
- Gleichzeitiges Vorkommen der beiden – an sich häufigen – Affektionen bei ein und demselben Individuum;
- paroxysmale (sensible) Phänomene, die sowohl beim Epileptiker als auch bei der «Migraine accompagnée» vorkamen.

Auf welcher Basis eine solche Beziehung wohl zustande kommen mochte, wurde erst später näher analysiert, als mehr über die beide Erkrankungen begleitenden biologischen und elektrophysiologischen Phänomene bekannt wurde.

Grundsätzlich stellte sich die Frage, ob

- eine gemeinsame genetische Prädisposition vorlag;
- eine gemeinsame zerebrale Pathologie beiden anfallsartigen Geschehen zugrunde liegen konnte;
- migränebedingte strukturelle Veränderungen des Gehirns epileptische Anfälle verursachen könnten;
- oder ob ein Migräne-Anfall einen epileptischen Anfall triggern könnte.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Marco Mumenthaler
Witikonstrasse 326
CH-8053 Zürich

mumenthaler@smile.ch

Epidemiologie

Die Migräne ist sehr häufig, aber die Epilepsie ist auch nicht selten. Man geht von einer Migräne-Häufigkeit von etwa 10% und einer Epilepsie-Häufigkeit von 0,5% in der Gesamtbevölkerung aus. Dies macht ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Erkrankungen beim gleichen Individuum durchaus möglich. Es drängte sich deshalb auf, mittels sauberer epidemiologischer Studien die Co-Morbidität von Migräne und Epilepsie genauer zu studieren. Ottman und Lipton taten dies bereits 1994 [3]. Sie untersuchten 1948 Erwachsene mit Epilepsie sowie 1411 von deren Eltern und Geschwistern. In dieser Population war die kumulative Inzidenz der Migräne bei den Epileptikern bis zum Alter von 40 Jahren mit 24% und bei jenen Verwandten, die ebenfalls Epilepsie hatten 23%, bei denjenigen ohne Epilepsie jedoch nur 12%. Das Migräne-Risiko war am höchsten bei jenen Probanden, deren Epilepsie durch ein Schädel-Hirn-Trauma verursacht bzw. ausgelöst worden war. In jeder Untergruppe war das Migräne-Risiko der Epileptiker höher als bei den nicht-epilepsiekranken Verwandten. Die Häufigkeit von Migräne war bei den Probanden immer nach Auftreten der Epilepsie grösser, sie war aber auch schon 1–5 Jahre vorher überdurchschnittlich. Die Autoren folgerten daraus eine Assoziation von Migräne und Epilepsie unabhängig vom Anfallstypus und von dessen Ursache, sowie vom Alter, in welchem die Epilepsie sich manifestierte.

In einer späteren Analyse ihres Materials gelangten die gleichen Autoren zum Schluss, dass diese signifikante Co-Morbidität der beiden Krankheiten wahrscheinlich nicht auf einer gemeinsamen genetischen Anlage beruhte [15].

Die Häufigkeit einer echten Migräne bei Epileptikern wurde zwischen 8,5 und 15% angegeben.

Elektroenzephalographie

Aufgrund von EEG-Studien wurden vielfach die Besonderheiten der Elektroenzephalogramme bei Epileptikern und Migräne-Patienten verglichen. Besonders bei pädiatrischen Patienten mit neuropädiatrisch spezifischen Epilepsie-Formen wurden immer wieder Kinder mit komitierenden Migräne-Anfällen beschrieben, so bei der kindlichen Epilepsie mit okzipitalen «spike wave»-Komplexen [1, 3], bei der gutartigen rolandischen Epilepsie, bei der mitochondrialen Enzephalomyopathie mit Laktat-Azidose und Schlaganfall (MELAS), bei der basilären Migräne mit Anfällen sowie bei der Migräne mit primären generalisierten Absenzen.

Aber auch bei Erwachsenen wurde die Beziehung analysiert. Bei 395 erwachsenen Epileptikern hatten 20% auch eine Migräne [12]. Von dieser Gesamtpopulation hatten 13 (3%) Anfälle während oder unmittelbar anschliessend an eine Migräne-Aura. Patienten mit einer katalen Epilepsie und Patienten mit einer Migräne mit Aura hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Co-Morbidität von Epilepsie und Migräne. Sechs der erwähnten 13 Patienten, bei welchen eine Migräne einen epileptischen Anfall auszulösen schien, waren therapieresistent, sprachen jedoch auf eine Kombination von Antimigräne-Medikamenten und antiepileptischen Medikamenten gut an. Die Autoren schlossen gesamthaft auf eine eindeutige Assoziation zwischen Migräne und Epilepsie bei 3% der erwachsenen Patienten mit Anfällen. Eine Mehrzahl dieser Patienten sprachen nicht auf eine Routine-Behandlung mit Antiepileptika an, aber zeigten eine bessere Kontrolle der Anfälle bei gleichzeitiger Anwendung von Antimigräne-Medikamenten. Die Autoren betonten allerdings auch, dass lediglich eine Migräne mit Aura zeitlich im soeben geschilderten Sinne mit Epilepsie assoziiert war.

Immer wieder ist auf die grössere Häufigkeit eines abnormen EEGs bei Migränikern hingewiesen worden [7]. So zeigte bei 200 Migränikern in 35% derselben das EEG Abnormalitäten, während dies nur bei 8% der Kontrollen der Fall war. Von den abnormen Mustern waren 48% «sharp waves» [7]. Diese Kopfwehpatienten sprachen übrigens gut auf Antiepileptika an, zum Beispiel auf Phenobarbital.

Die Unterscheidung zwischen optischen Phänomenen bei Epilepsie bei okzipitaler Pathologie einerseits und bei Migräne andererseits ist oft schwierig. Hier kann das EEG nützlich sein: Bilaterale Veränderungen sind häufiger bei der Migräne, einseitige bei der Epilepsie.

Klinische Ähnlichkeiten und Verwechslungsmöglichkeiten

Man hüte sich vor oberflächlichen Diagnosen. So muss man die weiter oben zitierten kindlichen Fälle von gutartiger **okzipitaler Epilepsie mit Migräne** abgrenzen von einer simplen okzipitalen Epilepsie mit elementaren okzipitalen Halluzinationen, Sehstörungen und postiktalen Kopfschmerzen [15]. Überhaupt ist zum Beispiel bei Kindern zwar die Migräne die häufigste Kopfschmerzform, der postiktale Kopfschmerz jedoch bereits die vierthäufigste Form.

Bei den **amnestischen Episoden**, die vor allem bei jungen Migränikern vorkommen können, hat der anfallsartige Charakter der Störung immer wieder die Frage aufgeworfen, ob es

sich nicht um eine besondere Form der Epilepsie handelt. Der französische Neurologe und Epileptologe Bonduelle hat sogar dem eine ganze Monographie gewidmet. Es dürfte sich allerdings um eine vorübergehende (beidseitige) Ischämie im Bereiche des Hippocampus handeln. Möglicherweise beruht dies in manchen Fällen auf einem venösen Rückstau (bei Anstrengungen) und eine dadurch bedingte Ischämie des mesialen Schläfenlappens.

Epilepsie und Migräne können – besonders im Kindesalter – ähnliche Symptome verursachen. In erster Linie können zum Beispiel die sich ausbreitenden sensiblen Sensationen bei einer **Migräne accompagnée** («sans migraine») oft schwer von einem sensiblen Jackson-Anfall bei Epilepsie, einer «march», unterschieden werden.

Im weiteren sei an die **anfallsweisen Abdominalbeschwerden** erinnert. Nicht so selten haben Kinder, die später eine typische Migräne entwickeln, im frühen Kindesalter anfallsartiges Bauchweh und Erbrechen, eine sogenannte abdominale Migräne. Aber auch eine Abdominal-Epilepsie mit elektroenzephalographischem Korrelat kann sich im frühen Kindesalter manifestieren. Beispiele belegen die oft schwierige Differentialdiagnose.

Aber auch beim Erwachsenen kommen ähnliche Symptome bei beiden Affektionen vor, so zum Beispiel **Dysmorphopsien und Halluzinationen**, die sich als Makro- oder Mikro-Somatognosie äussern. Dies gehört zum sog. «Alice-im-Wunderland-Syndrom». Anfallsweises Erbrechen, Schwindel und Kopfweh werden oft zunächst als Ausdruck einer Migräne angesehen. In einzelnen Fällen kann dann aber ein EEG typische Epilepsie-Potentiale zeigen.

Bei gewissen Formen der Migräne stehen Verwirrtheit **und/oder Bewusstseinsstörungen** derart im Vordergrund, dass nicht so selten eine Epilepsie diagnostiziert wird.

Therapeutische Gemeinsamkeiten

Es wurden sehr früh Antiepileptika zur Behandlung der Migräne angewendet. Zunächst war es das Phenobarbital, das besonders bei der Basilaris-Migräne empfohlen wurde. In neuerer Zeit sind es vor allem das Valproat [2] und das Gabapentin, die bei beiden Erkrankungen verschrieben werden, bei der Migräne als Prophylaktikum. Die Wirksamkeit beruht möglicherweise beim Valproat darauf, dass es die Synthese der Gammaaminobuttersäure erhöht und die Freisetzung der epileptogen wirkenden Gammahydrobuttersäure vermindert. Aber auch das Topiramamat wurde bei beiden Erkrankungen angewendet.

Pathogenetische Gemeinsamkeiten

Erst in jüngerer Zeit machten es die Fortschritte der Genetik möglich, gewisse Formen der Migräne, namentlich die familiäre hemiplegische Migräne und andere anfallsartige Phänomene wie die episodische Ataxie auf eine Mutation des Alpha(LA)-Kalziumkanalgens auf dem Chromosom 19p13 zu beziehen [5, 14]. Diese Krankheiten werden demzufolge als sogenannte «Channelopathien» zusammengefasst. Bei der Tottering- und Leaner-Maus findet sich bei einer Mutation des homologen Gen-Lokus auch eine Epilepsie [17]. In einzelnen Familien findet sich eine mit Migräne assoziierte myoklonische Epilepsie. In einer Familie mit hemiplegischer Migräne hatte ein Knabe während 10 Jahren mehrere Episoden von Hemiparese und Koma, aber auch partielle epileptische Anfälle. Auch auf dem Chromosom 1q21–23 wurde eine Mutation nachgewiesen.

Gemeinsame elektro-physiologische Mechanismen

Man hat das von Leao beschriebene Fortschreiten einer Depression der hirnelektrischen Aktivität der Grosshirnrinde bei Versuchstieren im Anschluss an eine fokale Läsion derselben als Erklärung für das Wandern der Flimmerskote über das Gesichtsfeld der Migräniker herangezogen. Man hatte beobachtet, dass die Geschwindigkeit, mit welcher die elektrischen Vorgänge über den Okzipitallappen des Versuchstieres bei der «spreading depression» sich ausbreitete, mit der Raschheit korrelierte, mit welcher die Ränder des Flimmerskotos über das Gesichtsfeld eines Migränikers sich in die Peripherie bewegte. Ein solches Wandern eines elektrophysiologischen Vorganges an der Hirnoberfläche der Migräniker konnte im funktionellen MRT erst kürzlich nachgewiesen werden und damit korrelierend ein Wandern einer Aktivierung der Hirnrindenaktivität in der bildlichen Darstellung [8]. Bei zwei Patienten mit einer sensiblen Migräne accompagnée konnte durch Antiepileptika das Auftreten neuer Episoden verhindert werden.

Bei der Untersuchung jener 79 Patienten von Marks, die unter seinen 395 Epileptikern zugleich auch eine Migräne hatten [12], wiesen nur 3% eine Auslösung eines epileptischen Anfalles durch eine vorausgehende Migräne-Attacke auf. Diese hatten eine Migräne mit Aura. In einer anderen Studie fanden sich bei einer grossen Population von erwachsenen Epileptikern 17%, die auch eine Migräne aufwiesen. Von diesen insgesamt 412 Patienten hatten 1,7% epileptische Anfälle, die jeweils durch eine Migräne-Attacke – immer mit Aura – ausgelöst wurden [18].

Weitere Gemeinsamkeiten

Auch reversible Veränderungen in der **funktionalen Magnetresonanz-Untersuchung** konnten bei einem Patienten beobachtet werden, bei welchem eine Migräne-Attacke (ohne Aura) einen generalisierten Grand-mal-Anfall auslöste [6].

Quintessenz

- Migräne und Epilepsie sind beides häufige bzw. relativ häufige Erkrankungen. Ihr gleichzeitiges Vorkommen könnte deshalb durchaus als zufällig erachtet werden. Epidemiologische Studien weisen aber nach, dass das gleichzeitige Vorkommen bei ein und demselben Individuum häufiger ist als statistisch erwartet würde.
- Die Gründe für diese gehäufte Co-Morbidität sind allerdings nicht völlig klar. Immerhin sind einige Hinweise aus der sehr ausgedehnten Literatur zu entnehmen. Ein Teil der Fälle ist durch eine gemeinsame genetische Disposition zu erklären. Diese ist wohl für eine Anomalie der Kalzium- und eventuell anderer Ionenkanäle verantwortlich. Ein weiterer gemeinsamer pathogenetischer Faktor sind pathologische elektrophysiologische Vorgänge im Bereiche der Hirnrinde bei beiden Erkrankungen. Möglicherweise können auch vorausgegangene ischämische Phänomene im Rahmen der Migräne-Attacken zu fokalen Schädigungen von Hirnrindenarealen und dadurch zur Auslösung eines epileptischen Anfalles führen.
- Darüber hinaus sind zahlreiche Symptome bei beiden Erkrankungen gleichartig oder zumindest sehr ähnlich und im Einzelfall nicht leicht der einen oder der anderen Krankheit zuzuordnen. Hierzu gehören zum Beispiel anfallsweise Bewusstseinsstörungen, anfallsweise sensible und motorische Phänomene, Verwirrheitszustände und Amnesien, optische Phänomene und Dysmorphopsien.
- Schliesslich sei an die Wirksamkeit von Medikamenten erinnert, die die Membran-Eigenschaften der Zellen beeinflussen und die sowohl bei Epilepsie wie auch bei Migräne erfolgreich eingesetzt werden können.
- Migräne und Epilepsie sind zwei Krankheiten, deren gegenseitige Beziehung jeder Arzt immer sorgfältig beachten sollte. Daraus können in manchen Fällen auch nützliche therapeutische Folgerungen abgeleitet werden.

Auch die **Wirkung der Hormone** sowohl auf die Migräne wie auch auf die Epilepsie muss erwähnt werden. So können Östrogene bei der Frau eine Epilepsie auslösen. Eine Migräne sstiert bei den meisten Frauen während einer Schwangerschaft. Während der Menstruation findet sich nicht selten eine Häufung sowohl von epileptischen Anfällen (katameniale Epilepsie) wie auch von Migräne-Attacken [4, 9]. Das Absetzen eines Östrogensatzes bei der Altersmigräne wirkt therapeutisch günstig.

Ausschau

Dass grundsätzlich genetische, phänomenologische, pathophysiologische und auch therapeutische Gemeinsamkeiten zwischen Epilepsie und Migräne bestehen, ist somit erwiesen. Deren exaktes Ausmass und viele der zugrunde liegenden Mechanismen sind allerdings noch nicht genügend bekannt. Es ist hier noch viel Raum, um unter anderem mit Einsatz moderner Instrumente der Molekularbiologie und Genforschung sowie der funktionellen Hirndiagnostik weitere Erkenntnisse anzustreben. Daraus lassen sich für beide Erkrankungen wohl auch noch therapeutische Konsequenzen ableiten.

Praktische Hinweise

Der Arzt soll grundsätzlich bei Patienten mit Epilepsie nach familiärer und persönlicher Belastung mit Migräne fragen und umgekehrt. Er soll unter Berücksichtigung beider Elemente die medikamentöse Therapie entsprechend gestalten und differenziert anpassen.

Stellungnahme zu «conflict of interest»

Diesem Aufsatz liegt ein Referat an einer von der Firma Janssen-Cilag organisierten Fortbildung für Neurologen auf dem Mont Pélerin am 7.7.2001 zugrunde. Der Autor verfasste dieses Manuskript jedoch vollständig unabhängig von Firmeninteressen.

Literatur

- 1 Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: An overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998;39(Suppl.4):S9-23.
- 2 Beghi E. The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials. *CNS-Drugs* 1999;11:61-82.
- 3 Brinciotti M, Di-Sabato ML, Matricardi M, Guidetti V. Electroclinical features in children and adolescents with epilepsy and/or migraine, and occipital epileptiform EEG abnormalities. *Clin Electroencephalogr* 2000;31(2):76-82.
- 4 Ensom MHH. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: Implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:523-39.
- 5 Felix R. Channelopathies: Ion channel defects linked to heritable clinical disorders. *J Med Genet* 2000;37:729-40.
- 6 Friedenbergs S, Dodick DW. Migraine-associated seizure: A case of reversible MRI abnormalities and persistent nondominant hemisphere syndrome. *Headache* 2000;40:487-90.
- 7 Gupta SK, Parihar A, Gupta H. Electroencephalographic changes in migraine. A study of 200 cases. *JK-Pract* 1999;6:211-4.
- 8 Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Cutrer F, et al. Scintillations during migraine visual aura revealed by fMRI. Präsentation am 10. Kongress der International Headache Society, New York 2001.
- 9 Hufnagel A, Breckwoldt M, Hosli I. Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf neurologische Erkrankungen. *Aktuel Neurol* 2000;27:106-9.
- 10 Leniger T, Diener HC. Migräne und Epilepsie – ein Zusammenhang? *Aktuel Neurol* 1999;26:116-20.

- 11 Lu S, Hu F, Dang Y. Study on the diagnosis of childhood headache epilepsy. *Clin J Neurol* 1999;32:74-6.
- 12 Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43:2476-83.
- 13 Ophoff RA, Terwindt GM, Frants RR, Ferrari MD. P/Q-type Ca(2+) channel defects in migraine, ataxia and epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:121-7.
- 14 Ottman R, Lipton B. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
- 15 Ottman R, Lipton B. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996;47:918-24.
- 16 Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: Differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:536-40.
- 17 Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD. Migraine, ataxia and epilepsy: A challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. *Eur J Hum Genet* 1998;6:297-307.
- 18 Velloglu SK, Ozmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia* 1999;19:797-801.

(Weitere Literaturhinweise sind auf Anfrage beim Autor erhältlich)