

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Periiktaler und interiktaler Kopfschmerz bei Patienten mit  
Epilepsie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Beate Duchaczek, geb. Wawrzyniak

aus Myslowice (Polen)

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Holtkamp  
                          2. Priv.-Doz. Dr. med. M. von Brevern  
                          3. Priv.-Doz. Dr. Y. Weber

Datum der Promotion: 18.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2. Ziel und Hypothesen der Arbeit</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>3. Methoden</b> .....   | <b>12</b> |
| 3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....  | 12        |
| 3.2 Definitionen und Klassifikationen .....  | 12        |
| 3.3 Befragung und Datenerfassung .....   | 15        |
| 3.4 Auswertung und Statistik.....  | 16        |
| <b>4. Ergebnisse</b> .....   | <b>18</b> |
| 4.1 Studienpopulation .....  | 18        |
| 4.1.1 Demographische Charakteristika.....  | 18        |
| 4.2 Anfalls- und Epilepsiecharakteristika .....  | 18        |
| 4.2.1 Anzahl der Anfallstypen.....   | 18        |
| 4.2.2 Singuläre vs. rezidivierende epileptische Anfälle.....                                       | 19        |
| 4.2.3 Epilepsiesyndrom und Ätiologie.....  | 19        |
| 4.2.4 Charakteristika der Epilepsie .....  | 20        |
| 4.2.5 Erstmanifestation der Anfälle, letzter Anfall und Dauer der Epilepsie.....                   | 21        |
| 4.3 Periiktale und interiktale Kopfschmerzen: Überblick .....                                      | 22        |
| 4.4 Periiktale Kopfschmerzen .....   | 22        |
| 4.4.1 Häufigkeit .....   | 22        |
| 4.4.2 Kopfschmerzhäufigkeit .....  | 25        |
| 4.4.3 Demographie .....  | 26        |
| 4.4.4 Kopfschmerztyp.....  | 26        |
| 4.4.5 Kopfschmerztyp und zeitlicher Bezug zu den Anfällen .....                                    | 27        |
| 4.4.6 Stärke der periiktalen Kopfschmerzen.....  | 28        |
| 4.4.7 Dauer der periiktalen Kopfschmerzen .....  | 30        |
| 4.4.8 Lokalisation der periiktalen Kopfschmerzen .....   | 30        |
| 4.4.9 Analgetika.....  | 31        |
| 4.4.10 Risikofaktoren für die periiktalen Kopfschmerzen: univariate und multivariate Analyse ..... | 32        |
| 4.5 Interiktale Kopfschmerzen.....   | 35        |
| 4.5.1 Häufigkeit .....   | 35        |
| 4.5.2 Demographie .....  | 35        |
| 4.5.3 Kopfschmerztyp.....  | 35        |
| 4.5.4 Stärke der interiktalen Kopfschmerzen.....   | 36        |
| 4.5.5 Dauer der interiktalen Kopfschmerzen .....   | 37        |
| 4.5.6 Lokalisation der interiktalen Kopfschmerzen .....  | 37        |
| 4.5.7 Analgetika.....  | 37        |
| 4.5.8 Risikofaktoren für die interiktalen Kopfschmerzen: univariate und multivariate Analyse ..... | 38        |
| 4.6 Patienten mit chronischer Epilepsie .....  | 40        |
| 4.6.1 Häufigkeit und Demographie .....   | 40        |
| 4.6.2 Häufigkeit der periiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie.....                      | 40        |
| 4.6.3 Demographie der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen und einer chronischen Epilepsie..... | 41        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.6.4 Analgetische Behandlung der periiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie.....                             | 41        |
| 4.6.5 Risikofaktoren für periiktale Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie: univariate und multivariate Analyse.....  | 41        |
| 4.6.6 Häufigkeit und Demographie für die interiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie.....                     | 43        |
| 4.6.7 Analgetische Behandlung der interiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie.....                            | 44        |
| 4.6.8 Risikofaktoren für interiktale Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie: univariate und multivariate Analyse..... | 44        |
| <b>5. Diskussion .....</b>   | <b>46</b> |
| 5.1 Periiktale Kopfschmerzen .....   | 46        |
| 5.1.1 Epidemiologie und Kopfschmerztypen .....   | 46        |
| 5.1.2 Der iktale Kopfschmerz – Fallberichte .....  | 49        |
| 5.1.3 Vergleichbarkeit der Studien .....   | 50        |
| 5.1.4 Stärke und Dauer .....   | 52        |
| 5.1.5 Analgetika.....  | 54        |
| 5.1.6 Prädiktoren .....  | 55        |
| 5.1.7 Pathophysiologische Erklärungsansätze .....  | 56        |
| 5.2 Interiktale Kopfschmerzen.....   | 57        |
| 5.2.1 Epidemiologie und Kopfschmerztypen .....   | 57        |
| 5.2.2 Stärke und Dauer .....   | 59        |
| 5.2.3 Analgetika.....  | 59        |
| 5.2.4 Prädiktoren .....  | 60        |
| 5.3 Limitationen und Stärken der Arbeit.....   | 60        |
| 5.4 Fazit und Ausblick.....  | 61        |
| <b>6. Zusammenfassung.....</b>   | <b>62</b> |
| <b>7. Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>64</b> |
| <b>8. Abkürzungen.....</b>   | <b>69</b> |
| <b>9. Danksagung .....</b>   | <b>70</b> |
| <b>Anhang</b>  |           |

## **1. Einleitung**

Die Epilepsien gehören zu den wenigen chronischen Erkrankungen, die sich klinisch in Form paroxysmaler Veränderungen manifestieren. Bei einer Prävalenz von 7/1.000 (Hirtz et al. 2007) leiden in Deutschland daher etwa 500.000 bis 600.000 Menschen an einer Epilepsie. Das führende Symptom der Epilepsien ist der epileptische Anfall. Die Belastung besteht für die Patienten hauptsächlich darin, dass epileptische Anfälle in der Regel völlig unvorhergesehen auftreten. Zudem sind die Anfälle häufig durch eine Bewusstseinsstörung oder einen Bewusstseinsverlust charakterisiert, die zu einem Sturz oder zu anderweitigen Situationen mit Verletzungspotenzial führen und den Patienten somit enorm gefährden können.

Jenseits der iktalen Symptomatik und ihrer direkten Konsequenzen erleiden viele Patienten mit Epilepsie in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem epileptischen Anfall, also periiktal, als auch zeitlich unabhängig des epileptischen Anfalls, also interiktal, weitere Beschwerden, die zu einer erheblichen Einschränkung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens, der Bewegungsfreiheit und somit der Lebensqualität beitragen können.

Einige Patienten erleben in engem zeitlichen Zusammenhang mit einem epileptischen Anfall subjektive oder objektivierbare transiente Veränderungen, die nicht zur iktalen Symptomatik im engeren Sinne gehören. Präiktal sind so genannte „Prodromi“ (engl. „premonitory symptoms“) beschrieben, welche bis zu 24 Stunden vor einem epileptischen Anfall als Warnsymptome auftreten können (Petitmengin et al. 2006). In einer deutschen multizentrischen Studie berichteten 6% der Patienten mit generalisierter oder fokaler Epilepsie Prodromi, welche sich fast ausschließlich mit stereotyper Semiologie manifestierten und sich eindeutig von einer Aura-Symptomatik, die definitionsgemäß bereits Teil des epileptischen Anfalls ist, unterscheiden ließen (Schulze-Bonhage et al. 2006). Solche Prodromi sind oft unspezifisch und beinhalten Symptome wie das Gefühl von Unsicherheit, Ermüdung, Kopfdruck, Schwäche, Schwindel oder Konzentrationsschwierigkeit (Petitmengin et al. 2006). Weitere präiktale Veränderungen umfassen autonome Symptome wie Diarrhoe, Vomitus, Störungen von Appetit und Temperaturregulation sowie Auffälligkeiten im Verhalten, Einschränkungen der Kognition und Stimmungsschwankungen (Scaramelli et al. 2009). Die beschriebenen Symptome treten meistens schleichend auf, nehmen einen progredienten Verlauf und können bis zu mehrere Stunden andauern (Scaramelli et al. 2009; Petitmengin et al. 2006).

Die Stereotypie dieser Beschwerden erlaubt den Patienten in einem gewissen Maße, ihre epileptischen Anfälle vorauszusagen. Das Auftreten der bekannten Symptomatik war in einer großen New Yorker Studie mit einem fast vierfach erhöhten Risiko für die tatsächliche Manifestation eines epileptischen Anfalls assoziiert (Haut et al. 2007). Diese klinischen präiktalen Änderungen finden ihr Korrelat in EEG-Auffälligkeiten (Mormann et al. 2003), deren neurobiologische Relevanz hinsichtlich der sich anschließenden Manifestation eines epileptischen Anfalls nicht abschließend geklärt ist. Abzugrenzen von Prodromi sind Auren, die bereits Teil eines fokalen epileptischen Anfalls sind bzw. in isolierter Form einziger klinischer Ausdruck der iktalen synchronisierten neuronalen Entladungen sein können. Je nach Beteiligung der Hirnregion manifestieren sich Auren in Form auditorischer, autonomer, gustatorischer, psychischer, sensorischer oder visueller Symptome. In der Literatur wurden beispielsweise Auren in Form eines Gefühls von aufsteigender epigastrischer Wärme, eines Déjà vu, von Schwindel, Parästhesien, Übelkeit oder Tachykardie beschrieben (Petitmengin et al. 2006).

Weiterhin sind periiktal auftretende psychiatrische Auffälligkeiten mit psychotischen Episoden (Alper et al. 2008) und postiktale depressive, neurovegetative oder kognitive Symptome sowie Angst oder Müdigkeit bekannt (Kanner et al. 2004).

Die postiktalen Symptome zeichnen sich oftmals durch eine lange Dauer aus und können teilweise über 24 Stunden anhalten (Kanner et al. 2004). Bekannt sind darüber hinaus transiente fokal-neurologische Defizite im Sinne eines Todd'schen Phänomens, welches eine kontralateral zum epileptischen Fokus auftretende postiktale Parese oder eine dysphasische Störung beschreibt (Gallmetzer et al. 2004). Die maximale Ausprägung des postiktalen Defizits besteht im Regelfall gleich nach Ende des epileptischen Anfalls, es erfolgt dann eine kontinuierliche Restitution. Die Dauer der Todd'schen Parese wurde mit 11 Sekunden bis 22 Minuten beschrieben (Gallmetzer et al. 2004). Weitere Anfalls-bezogene Auffälligkeiten umfassen das periiktale Wassertrinken, das postiktale Nasereiben oder den postiktale Husten (Janszky et al. 2007).

All diese periiktalen Symptome haben das Potenzial, die Unannehmlichkeiten eines epileptischen Anfalls erheblich zu vergrößern.

Periiktale Kopfschmerzen (PKS) sind weitere Beschwerden, die Patienten mit Epilepsie häufig erleben, aber möglicherweise spontan nicht ohne weiteres berichten. Postiktal auftretende Kopfschmerzen wurden bereits 1885 von Gowers als „starke

holocephale Kopfschmerzen, die über mehrere Stunden andauern und oft während des Rests des Tages fortbestehen“, beschrieben (Gowers 1885). Andererseits können Kopfschmerzen auch präiktal in Form von Prodromi auftreten (Schon und Blau 1987; Young und Blume 1983). Iktale Kopfschmerzen sind im Vergleich zur prä- und postiktalen Manifestation eher selten, da sie naturgemäß nur von Patienten mit epileptischen Anfällen ohne Bewusstseinsstörung wahrgenommen werden können. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass ein PKS bei 28-59% der erwachsenen Patienten mit Epilepsie auftritt und in der Regel einen migränösen oder Spannungskopfschmerz-artigen Charakter hat (Schon und Blau 1987; Ito et al. 2004; Yankovsky et al. 2005; Leniger et al. 2001; Bernasconi et al. 2001; Syvertsen et al. 2007; Förderreuther et al. 2002; Karaali-Savrun et al. 2002; Schachter et al. 1995). Die einzige prospektive Studie beschrieb einen PKS bei 10% der Patienten, die während des 3-monatigen Beobachtungszeitraums einen epileptischen Anfall erlitten (Kwan et al. 2008). Obwohl der PKS so häufig zu sein scheint, konnten weder in der prospektiven Studie noch in den meisten retrospektiven Untersuchungen Risikofaktoren oder klinische Charakteristika aufgezeigt werden, die zum PKS prädisponieren. Der überwiegende Teil der vorliegenden Studien ist rein deskriptiv, hier wurden Prädiktoren des PKS gar nicht erst untersucht. Die Kenntnis von Risikofaktoren ist jedoch von herausragender Relevanz, damit insbesondere bei prädisponierten Patienten diesem Problem anamnestisch mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird.

Weitgehend unklar ist, ob und wie Patienten mit PKS diesen behandeln. Möglicherweise werden periiktale Kopfschmerzen oftmals durch den Anfall in den Hintergrund gedrängt. Insbesondere bei tonisch-klonisch generalisierten Anfällen mit längerer postiktaler Bewusstseinsstörung werden die begleitenden Kopfschmerzen womöglich vernachlässigt und weder dem Arzt von dem Patienten berichtet noch von dem Arzt spezifisch erfragt.

Ein in diesem Rahmen interessantes Phänomen ist die Entwicklung eines epileptischen Anfalls direkt aus einer Migräne-Attacke bzw. im engeren definitorischen Sinne aus einer Migräne-Aura heraus, welches als „Migrälepsie“ bezeichnet wird (The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition 2004). In der Literatur wird jedoch kritisiert, dass die meisten beschriebenen Fälle entweder die strengen geforderten Kriterien nicht eindeutig

erfüllen oder dass es sich womöglich um Occipitallappen-Anfälle handelt, die lediglich eine Migräne mit Aura imitieren (Sances et al. 2009).

Neben periiktalen Beschwerden bestehen bei Patienten mit Epilepsie auch interiktale Auffälligkeiten, die – sofern sie häufiger als epidemiologisch zu erwarten auftreten – als Komorbidität eingeordnet werden (Haut et al. 2006). Diese umfassen häufig psychiatrische Erkrankungen, wie affektive Störungen, Angsterkrankungen und Psychosen. Die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Patienten mit Epilepsie wurde in der Literatur mit 32% angegeben, wobei der Gebrauch von Antidepressiva und Neuroleptika 3,4- bzw. 5,8-mal höher war als in der Gesamtbevölkerung (Karouni et al. 2010). Auch die Lebenszeitprävalenz einer schweren Depression zeigte sich signifikant höher bei Patienten mit Epilepsie als in der Gesamtbevölkerung (17,4% vs. 10,7%) (Hermann et al. 2008). Affektive Störungen, Angsterkrankungen, Panikstörungen und Suizidgedanken waren ebenfalls häufiger bei Patienten mit Epilepsie als in der Gesamtbevölkerung anzutreffen (Hermann et al. 2008).

Auch Kopfschmerzen können einigen Studien zufolge eine Komorbidität bei Patienten mit Epilepsie darstellen. Interessant ist dabei das Auftreten von primären Kopfschmerzformen wie der Migräne oder dem Spannungskopfschmerz, welche nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) klassifiziert werden (The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition 2004). Diese nehmen ähnlich wie die Epilepsie oftmals einen chronischen Verlauf und manifestieren sich ebenfalls paroxysmal in Form von Kopfschmerzattacken.

Interiktale Kopfschmerzen (IKS) im Allgemeinen und die interiktale Migräne im Besonderen werden häufig als relevante Komorbidität der Epilepsie hervorgehoben, da die Prävalenz bei Patienten mit Epilepsie höher als in der Allgemeinbevölkerung eingeschätzt wird (Haut et al. 2006; Andermann und Andermann 1987).

Andererseits soll die Prävalenz der Epilepsie bei Patienten mit Migräne höher liegen als in der Gesamtbevölkerung (5,9% vs. 0,5-0,6%) (Haut et al. 2006; Andermann 1987; Hauser und Kurland 1975; Haerer et al. 1986).

Vor dem Hintergrund dieser epidemiologischen Daten werden bei den beiden chronischen neurologischen Erkrankungen mit paroxysmaler Manifestation, der Epilepsie und der Migräne, auch gemeinsame genetische Eigenschaften diskutiert (Andermann und Andermann 1987). Dies scheint insbesondere für kindliche idiopathische Epilepsien, wie die Rolando-Epilepsie (Clarke et al. 2009) und die



benigne occipitale Epilepsie (Andermann und Zifkin 1998), sowie einige Epilepsiesyndrome des Erwachsenenalters zuzutreffen (Haan et al. 2008; Ottman und Lipton 1996; Basser 1969). Überschneidungen in der sekundärprophylaktischen Behandlung mit Substanzen wie Topiramate und Valproat deuten ebenfalls auf gemeinsame pathophysiologische Mechanismen der Epilepsie und der Migräne hin (Haut et al. 2006).

Die häufig diskutierte Annahme einer Komorbidität von Epilepsie und Migräne beruht weitgehend auf einer einzelnen Studie. Diese hat bei einer Kohorte von 2.000 Patienten mit Epilepsie eine 2,4-fach erhöhte Prävalenz der Migräne im Vergleich zu der von deren Verwandten ohne Epilepsie aufzeigen können (Ottman und Lipton 1994). Neuere Studien haben dagegen widersprüchliche Ergebnisse mit Prävalenzen der Migräne bei Patienten mit Epilepsie über (Syvertsen et al. 2007) oder unter (Ito et al. 2004; Yankovsky et al. 2005; Kwan et al. 2008) den Werten der Allgemeinbevölkerung mit 11 bis 15% (Radtke und Neuhauser 2009; Robbins und Lipton 2010) aufzeigen können.

## 2. Ziel und Hypothesen der Arbeit

Ziel dieser epidemiologischen Studie ist die Untersuchung der Häufigkeit und der Charakteristika von periiktalen, d.h. Anfalls-bezogenen, und von interiktalen, d.h. der im Anfalls-freien Intervall auftretenden, Kopfschmerzen. Weiterhin sollen relevante klinische Variablen als potenzielle Risikofaktoren des peri- und interiktalen Kopfschmerzes analysiert werden.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

1. Periiktale Kopfschmerzen treten häufig bei Patienten mit Epilepsie auf.  
Patienten berichten häufig über Anfalls-assoziiert auftretende Symptome wie Zungenbiss, Unkonzentriertheit und Muskelkater. Kopfschmerzen werden dagegen selten berichtet, frühere Untersuchungen deuten jedoch auf eine relevante Prävalenz dieses periiktalen Symptoms hin. In dieser Arbeit soll systematisch bei Patienten aus einer Epilepsie-Spezialambulanz die Häufigkeit des PKS analysiert werden.
2. Interiktale Kopfschmerzen und schwere Formen der Epilepsie prädisponieren zu periiktalen Kopfschmerzen.  
Es soll zudem untersucht werden, ob ein IKS zu einem PKS prädisponiert. Ferner soll der Frage nachgegangen werden, welche anderen klinischen Variablen mit einem PKS assoziiert sind.
3. Die Manifestation periiktaler Kopfschmerzen ist abhängig vom Anfallstyp.  
Schwere Anfälle mit Bewusstseinsstörung oder –verlust sind möglicherweise häufiger als leichtere Anfälle mit einem PKS assoziiert.
4. Interiktale Kopfschmerzen, und insbesondere die interiktale Migräne, stellen eine Komorbidität der Epilepsien dar, d.h. sie manifestieren sich häufiger als dies epidemiologisch zu erwarten wäre.

Patienten mit Epilepsie haben häufig auch eine Migräne, die vorhandenen Studien haben aber bisher noch nicht eindeutig geklärt, ob hier eine Komorbidität vorliegt. Gemeinsamkeiten scheinen sich zum Teil in den pathophysiologischen Mechanismen zu finden, möglicherweise gibt es auch genetische Überschneidungen dieser beiden Erkrankungen. Die Prävalenz des IKS, und insbesondere die der Migräne, soll daher systematisch bei Patienten mit Epilepsie untersucht werden.

5. Interiktale Migräne ist mit genetisch gebundenen Epilepsiesyndromen assoziiert.

Aufgrund potenzieller genetischer Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und manchen Formen der Epilepsie haben Patienten mit einer interiktalen Migräne häufiger eine idiopathisch generalisierte Epilepsie als Patienten ohne interiktale Migräne.

6. Die Therapie von peri- und interiktalen Kopfschmerzen ist unzureichend.

Die ärztliche Behandlung von Patienten mit Epilepsie ist auf die Anfallsprophylaxe ausgerichtet, möglicherweise zeitnah oder im Anfallsintervall auftretende Kopfschmerzen treten dabei in den Hintergrund. Der Umfang und die Qualität der analgetischen Behandlung des PKS und IKS sind weitgehend unklar und sollen in der hier vorliegenden Arbeit systematisch untersucht werden.

### **3. Methoden**

Patienten mit einer Epilepsie oder einem singulären epileptischen Anfall wurden mit Hilfe eines Fragebogens einem semi-strukturierten Interview hinsichtlich des Auftretens von peri- und interiktalen Kopfschmerzen unterzogen. Die Studie ist durch die Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

#### **3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die sich von November 2006 bis Dezember 2007 in der Epilepsie-Ambulanz der Neurologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte) vorgestellt haben und bei denen mindestens ein unprovoked epileptischer Anfall aufgetreten ist oder eine sicher diagnostizierte Epilepsie vorlag.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die ausschließlich akut-symptomatische Anfälle (Aufreten innerhalb von sieben Tagen nach einer akuten Hirnschädigung, wie z.B. Eklampsie oder ein zerebrovaskuläres Ereignis, oder innerhalb von 48 Stunden nach Substanzintoxikation oder –entzug bzw. systemischen Infektionen (Hesdorffer et al. 1998)) oder ausschließlich einen Status epilepticus hatten. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, die ausschließlich oder zusätzlich unter psychogenen nicht-epileptischen Anfällen litten. Die Patienten sollten zudem adäquat auf die in dem Interview gestellten Fragen antworten können, so dass sie keine mentale Retardierung, keine kognitiven Defizite und kein mangelndes Verständnis der deutschen Sprache aufweisen durften. Gesetzlich betreute Patienten wurden per se von der Studie ausgeschlossen.

#### **3.2 Definitionen und Klassifikationen**

##### **Epilepsie**

Als Epilepsie wird das Auftreten von mehr als einem unprovoked Anfall innerhalb von 12 Monaten oder von einem einzelnen Anfall bei eindeutiger kausaler struktureller Läsion als Hinweis auf eine fokale Epilepsie oder eindeutigen interiktalen EEG-Veränderungen als Hinweis auf eine fokale bzw. idiopathisch generalisierte Epilepsie definiert (Fisher et al. 2005).

Nach der Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy - ILAE)

werden folgende Anfallstypen (Epilepsia ILAE 1981) und Epilepsiesyndrome (Epilepsia ILAE 1989) unterschieden:

#### Anfallstypen

1. Fokal (Beginn des Anfalls in einer Gehirnhemisphäre)
  - einfach-fokale Anfälle: bei erhaltenem Bewusstsein können motorische Symptome (z.B. in Form eines Jackson-Anfalls – „March“ der klinischen Symptome entsprechend der kortikalen Ausbreitung der epileptischen Aktivität) sowie Auren in Form von sensiblen, vegetativen oder psychischen Symptome (z.B. déjà-vu) auftreten
  - komplex-fokale Anfälle: Anfälle mit einer Bewusstseinsstörung und mitunter Auftreten von Automatismen wie Kauen, Schmatzen, Nesteln mit den Händen, ziellosem Umhergehen
  - sekundär generalisierte Anfälle: können sich aus den vorher genannten durch Propagation der epileptischen Aktivität über das gesamte Gehirn entwickeln; klinisch zeigen sich bilaterale tonisch-klonische Entäußerungen und ein Bewusstseinsverlust
  
2. Generalisiert (Beginn des Anfalls zeitgleich in beiden Gehirnhälften)
  - Absencen: Auftreten einer wenige Sekunden dauernden, meist leichten Bewusstseinsstörung
  - Myoklonien: beidseitige, aber teilweise irreguläre Zuckungen beider Arme oder Beine bei erhaltenem Bewusstsein, häufig morgens zeitnah nach dem Erwachen auftretend
  - tonisch-klonische Anfälle: bilaterale tonisch-klonische Entäußerungen ohne fokale Einleitung, Bewusstseinsverlust

#### Epilepsie-Syndrome

1. Generalisierte Epilepsie (in der Regel idiopathischer Genese)
2. Fokale Epilepsie (bei Erwachsenen in der Regel symptomatischer oder kryptogener Genese)
3. Nicht klassifizierbare Epilepsie - wenn das Epilepsie-Syndrom nicht eindeutig bestimmbar ist

Bei den Patienten mit Epilepsie werden folgende Subgruppen definiert:

1. Chronische Epilepsie: eine  $\geq 5$  Jahre bestehende Epilepsie, bei der unter Therapie mit mindestens einem Antiepileptikum (AED)  $\geq 1$  Anfall/Jahr auftritt
2. Pharmakoresistente Epilepsie: Epilepsie mit  $\geq 1$  Anfall/Monat unter oder nach Therapie mit zwei AED
3. Oligo-Epilepsie: Epilepsie mit  $< 1$  Anfall/Jahr

### Isolierte unprovizierte Anfälle

Als ein isolierter unprovizierter Anfall wird ein einmaliger epileptischer Anfall gewertet, der weder auf eine akute Gehirn- oder systemische Erkrankung noch auf eine im EEG oder cMRT nachweisbare dauerhafte Veränderung, die mit einem erhöhten Anfallsrezidivrisiko assoziiert ist, zurückzuführen ist.

### Status epilepticus

Anhaltende klinische Anfallsaktivität mit einer Dauer von  $> 5$  Minuten bzw. zwei oder mehrere rasch aufeinander folgende Anfälle, zwischen denen die zuvor bestehende Bewusstseinslage bzw. der neurologische Status nicht wieder erreicht wird.

### Periiktaler Kopfschmerz

Periiktale Kopfschmerzen treten in zeitlicher Nähe zu einem epileptischen Anfall auf und werden deshalb auch als Anfalls-bezogen bezeichnet (Bernasconi et al. 2001). Hierbei werden präiktale, iktale und postiktale Kopfschmerzen unterschieden.

1. Als präiktal wird jeder Kopfschmerz bezeichnet, der vor einem Anfall beginnt und mindestens bis zum Anfall anhält. Wenn der Kopfschmerz nicht bis zum Anfall anhält, muss der Kopfschmerz innerhalb 24 Stunden vor dem Anfall begonnen haben (Karaali-Savrun et al. 2002; Yankovsky et al. 2005).
2. Als iktal wird jeder Kopfschmerz bezeichnet, der gleichzeitig mit den Symptomen eines Anfalls auftritt, d.h. dieser kann nur von Patienten mit Anfällen ohne Bewusstseinsstörung oder -verlust (einfach-fokale Anfälle, Myoklonien) wahrgenommen werden (Karaali-Savrun et al. 2002).
3. Als postiktal wird jeder Kopfschmerz bezeichnet, der sich direkt nach Ende des epileptischen Anfalls manifestiert bzw. den der Patient mit

Wiedererlangung des Bewusstseins wahrnimmt (Karaali-Savrun et al. 2002; Ito et al. 2004).

### Interiktaler Kopfschmerz

Als interiktal werden alle anderen Kopfschmerzen, die nicht Anfalls-bezogen, jedoch innerhalb eines Jahres vor oder nach einem epileptischen Anfall aufgetreten sind, bezeichnet. Dies schließt auch die wenigen Patienten ein, die nur einen epileptischen Anfall erlitten haben, auch wenn der Begriff „interiktal“ hier irreführend erscheint.

### Kopfschmerztypen

Die Kopfschmerztypen werden anhand der Kriterien der International Headache Society (IHS) klassifiziert (The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. 2004; Ito et al. 2004). Beim periiktalen Kopfschmerz bleibt die Dauer als Kriterium unberücksichtigt (Ito et al. 2004), so dass hier von Spannungskopfschmerz-artigen und Migräne-artigen Kopfschmerzen gesprochen wird. Beim interiktalen Kopfschmerz werden ebenfalls Migräne und ein Spannungskopfschmerz unterschieden. Ein peri- bzw. interiktaler Kopfschmerz, der sich diesen beiden Typen nicht zuordnen lässt, wird als anderer Kopfschmerz bezeichnet.

### Stärke der Kopfschmerzen

Die Stärke der Kopfschmerzen, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) und ausgedrückt in cm (0-10), wird mit 0,5-3 cm in eine leichte, mit 3,5-6,5 cm in eine mittelschwere und mit 7-10 cm in eine schwere Form unterteilt.

## **3.3 Befragung und Datenerfassung**

Alle Patienten, die sich in der Epilepsie-Ambulanz vorstellten und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ausführlich über die Studie informiert und nach Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung einem semi-strukturierten Interview unterzogen. Es handelt sich hierbei um einen selbst entwickelten Fragebogen (siehe Anhang), der ggf. mit unterstützenden Erläuterungen so exakt wie möglich beantwortet werden sollte. Die Fragebögen wurden anonymisiert und fortlaufend nummeriert.

Der erste Teil des Fragebogens enthielt Fragen zur Demographie (Alter, Geschlecht) und zur Epilepsie-Anamnese (Anfallsbeschreibung und Zuordnung des Anfallstyps,

Dauer der Erkrankung, Anfallsfrequenz, Bezug der Anfälle zur Tageszeit und Periode, antiepileptische Therapie). Bei der Erfassung von Alter des Patienten und Dauer der Epilepsie wurde bei Patienten, bei welchen der letzte Anfall innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten ist, das Untersuchungsdatum zugrunde gelegt. Bei allen anderen Patienten wurde das Datum des letzten Anfalls für die Berechnung von Alter und Dauer der Epilepsie herangezogen. Im nächsten Teil wurden Fragen zum periiktalen, d.h. Anfalls-bezogenen, Kopfschmerz gestellt. Hierbei wurde in die präiktale, iktale und postiktale Phase unterschieden sowie ein Bezug zum betreffenden Anfallstyp hergestellt. Weiterhin wurden Daten wie Dauer, Stärke, Qualität, Lokalisation und Begleitsymptomatik des Kopfschmerzes sowie die Familienanamnese erfasst. Der Kopfschmerz wurde mit Hilfe der Kriterien der IHS einem Kopfschmerztyp zugeordnet. Die Patienten wurden auch nach der analgetischen Therapie ihrer Kopfschmerzen befragt. Sie sollten angeben, ob sie diesbezüglich einen Arzt konsultiert haben oder ob es sich um eine Selbstmedikation handelt. Die Erfassung des interiktalen, d.h. nicht Anfalls-bezogenen Kopfschmerzes, erfolgte nach den gleichen Kriterien.

Weiterhin wurden anamnestische Angaben und Befunde von Zusatzuntersuchungen (wie z.B. EEG- und MRT-Befunde) aus den Patientenunterlagen der Krankenakte entnommen, um Angaben zu Syndrom und Ätiologie der Epilepsie zu erhalten.

### **3.4 Auswertung und Statistik**

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme Microsoft Access 2000<sup>®</sup> und Microsoft Excel 2000<sup>®</sup>. Alle erfassten Daten der Patienten wurden tabellarisch in das Programm Microsoft Access<sup>®</sup> eingegeben. Die gespeicherten Daten konnten beliebig sortiert und nach bestimmten Kriterien gefiltert werden. Es konnten auch Verknüpfungen zwischen mehreren Kriterien hergestellt werden, um so die Daten mit Hilfe von Abfragen auszuwerten. Für bestimmte Variablen wie Alter des Patienten oder Dauer der Epilepsie wurde zusätzlich auch das Programm Microsoft Excel<sup>®</sup> genutzt.

Im ersten Teil der Analyse haben wir uns auf die deskriptive Auswertung der Daten konzentriert, wie demographische Eigenschaften, Häufigkeiten der jeweiligen Kopfschmerzen, Beschreibung der verschiedenen Epilepsie- und Kopfschmerzcharakteristika.



Im zweiten Teil wurden die Häufigkeitsverteilungen von klinischen Variablen bei Patienten mit und ohne periiktale bzw. interiktale Kopfschmerzen verglichen. Zusätzlich wurden auch die Häufigkeitsverteilungen bestimmter Anfallstypen bei Anfällen mit und ohne periiktale Kopfschmerzen analysiert. Ziel war die Identifikation von Risikofaktoren für den peri- und interiktalen Kopfschmerz. Die hierfür notwendigen statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS 15.0<sup>®</sup> durchgeführt. Kategoriale Variablen, für die die Häufigkeitsverteilungen analysiert werden sollten, wurden mit dem  $\chi^2$ -test (post-hoc Fisher's exact Test, 2-seitig) berechnet. Kontinuierliche Daten, wie z.B. Alter bei letztem Anfall, Alter bei Epilepsiebeginn und Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall, wurden als Mittelwert  $\pm$  SD bzw. Median angegeben und mit dem 2-seitigen T Test für unabhängige Variablen analysiert. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem  $p < 0,05$  mit einer 2-seitigen Betrachtung festgelegt. Es erfolgte zunächst die univariate und im Anschluss die multivariate Analyse mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse. In letztere wurden alle klinischen Variablen mit einem  $p < 0,2$  eingeschlossen. So konnten unabhängige Prädiktoren identifiziert werden. Diese statistischen Analysen wurden ebenfalls für die Subgruppe von Patienten mit einer chronischen Epilepsie durchgeführt, wobei auch hier demographische Daten wie auch Häufigkeitsverteilungen untersucht wurden.

## 4. Ergebnisse

### **4.1 Studienpopulation**

Insgesamt wurden 210 Patienten befragt. Von diesen 210 Patienten blieben nach nochmaligem Überprüfen der Ausschlusskriterien unter Hinzuziehung der Krankenunterlagen 201 geeignete Patienten übrig. Vier der ausgeschlossenen Patienten hatten ausschließlich akut-symptomatische Anfälle, eine Patientin hatte ausschließlich einen komplex-fokalen Status epilepticus, zwei weitere Patienten waren gesetzlich betreut, bei einem war die Diagnose Epilepsie fraglich und eine Patientin hatte in der Rückschau zu inkonzise Angaben gemacht.

#### 4.1.1 Demographische Charakteristika

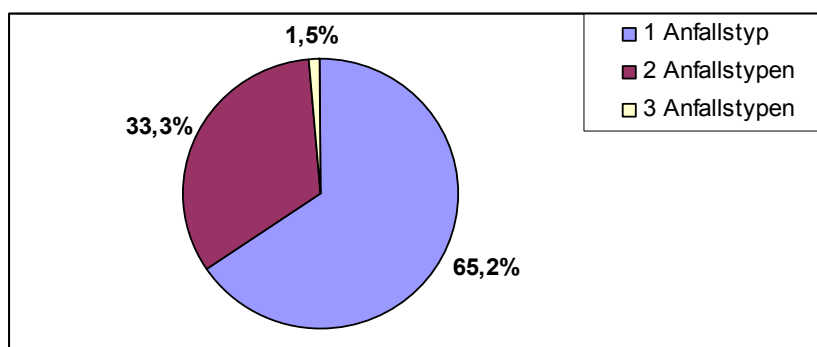
Das mittlere Alter der 201 Patienten betrug zur Zeit der Befragung  $42,8 \pm 16,2$  Jahre, der Median lag bei 42 Jahren. Der jüngste Patient war 18 und der älteste 83 Jahre alt. Das mittlere Alter beim letzten Anfall betrug  $41 \pm 16,9$  Jahre (Spanne 12 - 82; Median, 40). Fünfundneunzig Patienten waren weiblich (47,3%).

### **4.2 Anfalls- und Epilepsiecharakteristika**

#### 4.2.1 Anzahl der Anfallstypen

Bei einigen der 201 Patienten traten mehrere Anfallstypen auf (z.B. sowohl Myoklonien als auch primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle). Nur einen Anfallstyp hatten 131 Patienten (65,2%), zwei Anfallstypen 67 (33,3%) und drei Anfallstypen drei Patienten (1,5%) (Abb. 1), so dass es sich bei den 201 Patienten um 274 Anfallstyp-bezogene Fälle handelt.

**Abb. 1: Aufteilung nach der Anzahl der Anfallstypen je Patient**



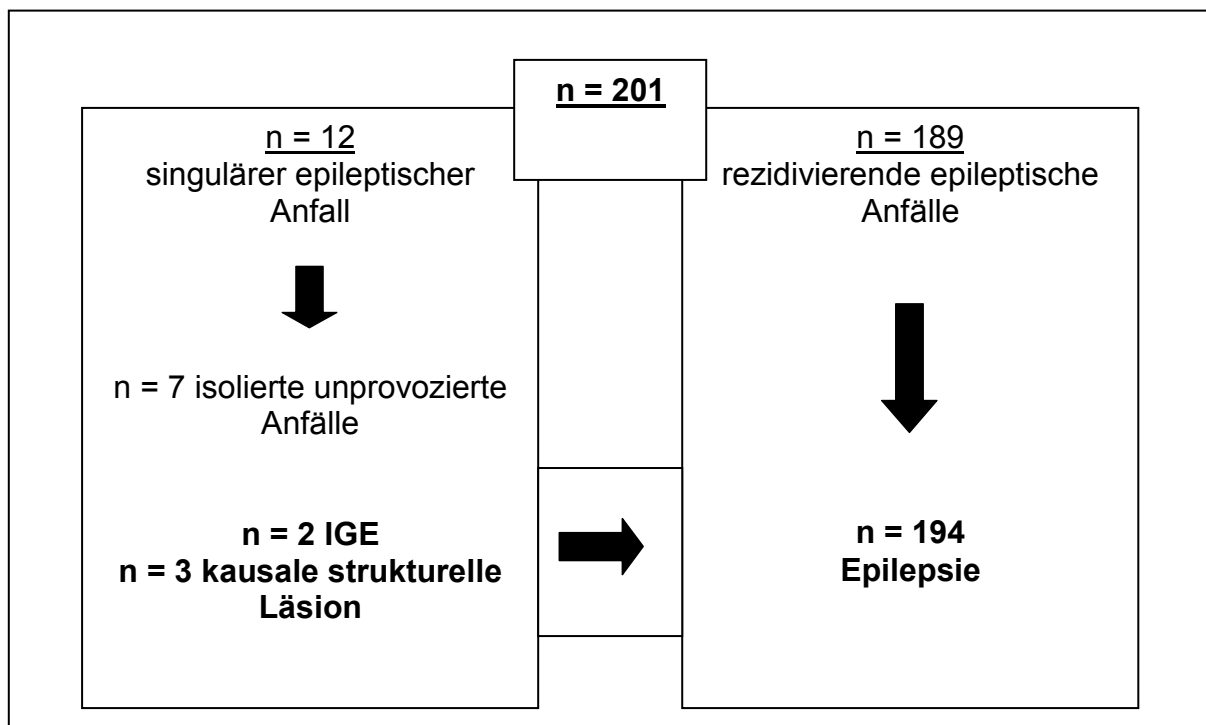
Etwa ein Drittel aller Patienten hatte mehr als einen Anfallstyp.

#### 4.2.2 Singuläre vs. rezidivierende epileptische Anfälle

Von den 201 eingeschlossenen Patienten hatten 12 einen singulären Anfall und 189 rezidivierende Anfälle.

Sieben von den 12 Patienten mit einem singulären Anfall hatten einen unprovzierten Anfall, für den sich keine Ursache finden ließ. Diese Anfälle wurden als isolierte unprovzierte Anfälle eingeordnet. Bei zwei weiteren Patienten war der singuläre Anfall auf Grund des interiktalen EEGs einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) zuzuordnen, bei drei Patienten war der eine Anfall eindeutig kausal auf eine strukturelle Hirnläsion zurückzuführen und damit einer fokalen Epilepsie zuzuordnen. Da in diesen Fällen schon nach dem ersten Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt wird (Fisher et al. 2005), lag bei insgesamt 194 Patienten eine Epilepsie vor (Abb. 2).

**Abb. 2: Singuläre vs. rezidivierende epileptische Anfälle: Überblick**

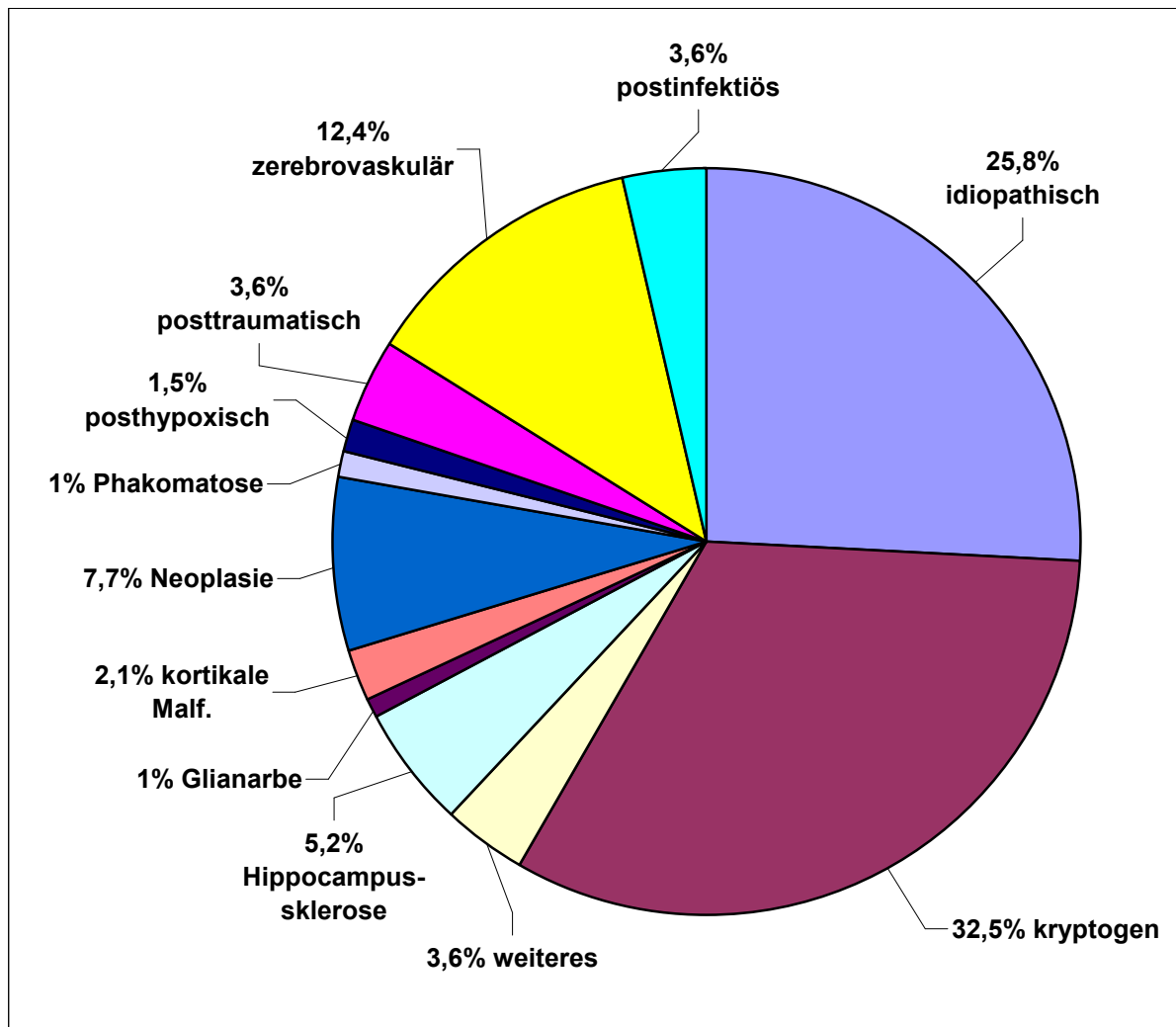


Bei der großen Mehrheit der Patienten lag eine Epilepsie mit rezidivierenden Anfällen vor.

#### 4.2.3 Epilepsiesyndrom und Ätiologie

Fünzig Patienten (25,8%) hatten eine idiopathisch generalisierte und 124 Patienten (63,9%) eine fokale Epilepsie. Bei 20 Patienten (10,3%) lag ein nicht klassifizierbares Epilepsiesyndrom vor. Die Zuordnung anhand der Ätiologie der Epilepsie ist in Abb. 3 dargestellt.

**Abb. 3: Ätiologie der Epilepsie**

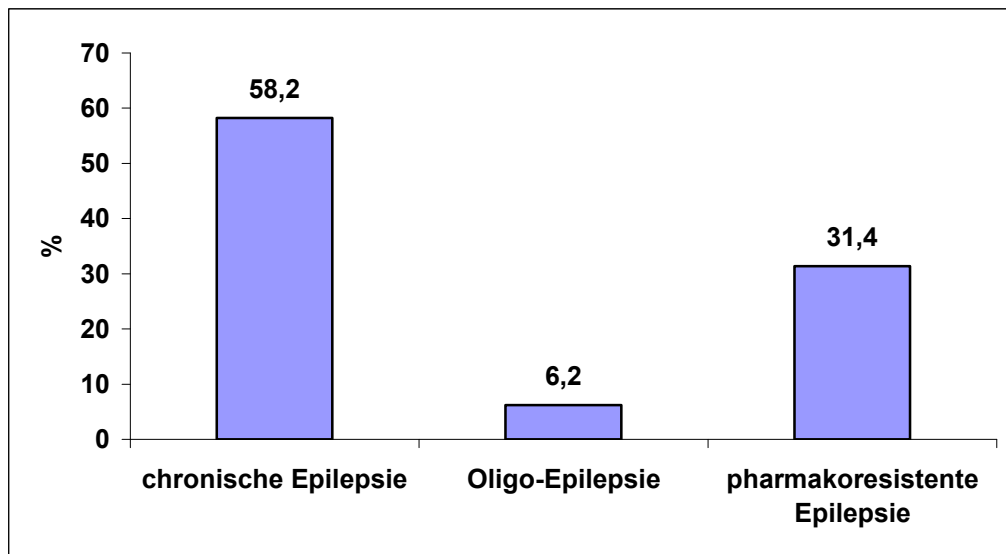


Im obigen Diagramm kann man drei Ätiologiegruppen für die Entwicklung einer Epilepsie differenzieren: 1. idiopathisch, die einen Anteil von 25,8 % ausmacht (n = 50), 2. kryptogen mit einem Anteil von 32,5% (n = 63,) und 3. symptomatisch mit einem Anteil von 41,8% (n = 81), die hier in die verschiedenen Einzelätiologien aufgeteilt wurde: postinfektiös, zerebrovaskulär, posttraumatisch, posthypoxisch, Phakomatose, Neoplasie, Malformation der kortikalen Entwicklung, Gliararbe, Hippocampus-sklerose und weitere Ursachen (Zyste, Atrophie, Hypoplasie, kindliche Enzephalopathie).

#### 4.2.4 Charakteristika der Epilepsie

Von den 194 Patienten mit der Diagnose Epilepsie hatten 113 Patienten (58,2%) eine chronische Epilepsie und 12 Patienten (6,2%) eine Oligo-Epilepsie. Eine pharmakoresistente Epilepsie (Teil der chronischen Patienten) bestand bei 61 Patienten (31,4%) (Abb. 4).

**Abb. 4: Anteil von Subgruppen in der Patientenpopulation mit Epilepsie**



Die meisten der 201 Patienten litten unter einer chronischen Epilepsie.

#### 4.2.5 Erstmanifestation der Anfälle, letzter Anfall und Dauer der Epilepsie

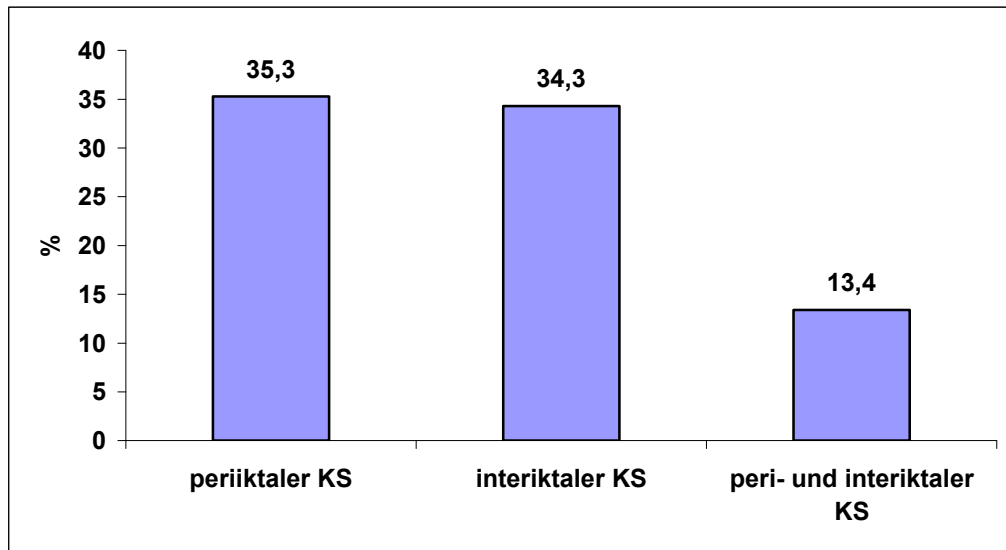
Das mittlere Alter bei Erstmanifestation der Anfälle lag für alle Patienten ( $n = 201$ ) bei  $25,7 \pm 19,4$  Jahren (Spanne, 0 - 83; Median 19). Für die Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie ( $n = 194$ ) lag dieses bei  $25 \pm 19$  Jahren (Spanne, 0 – 81; Median 18). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten ( $n = 108$ ) lag der letzte Anfall innerhalb 1 Jahres vor dem Interview. Bei den anderen Patienten ( $n = 93$ ) betrug die mittlere Latenz zwischen dem letzten Anfall und dem Untersuchungsdatum  $4,1 \pm 4,3$  Jahre (Spanne, 1 – 22; Median 2). Die mittlere Latenz für alle 201 Patienten lag bei  $1,9 \pm 3,6$  Jahren (Spanne, 0 – 22; Median 0). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug für die gesamte Studienpopulation ( $n = 201$ )  $41,0 \pm 16,9$  Jahre (Spanne, 12 – 82; Median 40) bzw. für die 194 Patienten mit Epilepsie  $40,8 \pm 16,7$  Jahre (Spanne, 12 – 82; Median 40,5).

Die mittlere Dauer der Erkrankung bis zum letzten Anfall lag für die 201 Patienten bei  $15,2 \pm 16,4$  Jahren (Spanne, 0- 72; Median 8) bzw. für die 194 Patienten mit Epilepsie bei  $15,8 \pm 16,4$  Jahren (Spanne, 0 – 72; Median 9).

### 4.3 Periiktale und interiktale Kopfschmerzen: Überblick

Insgesamt litten 56,2% (n = 113) der untersuchten Patienten an Kopfschmerzen, 35,3% (n = 71) berichteten einen PKS und 34,3% (n = 69) einen IKS. Bei 13,4% (n = 27) fanden sich beide Kopfschmerzformen (Abb. 5).

Abb. 5: Zeitlicher Bezug der Kopfschmerzen zu den epileptischen Anfälle



Etwa ein Drittel der untersuchten Patienten litt unter PKS bzw. IKS.

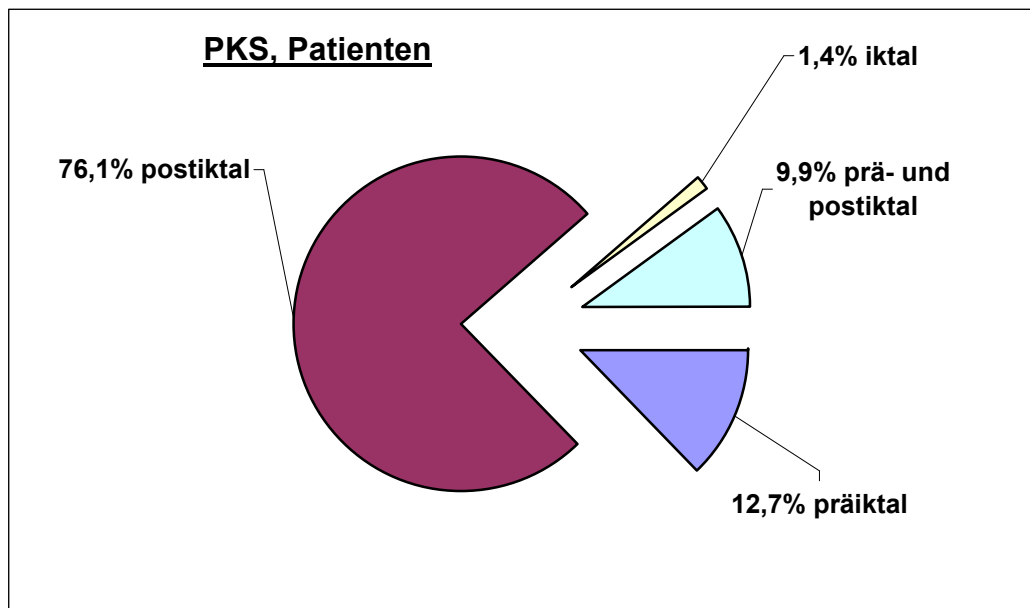
### 4.4 Periiktale Kopfschmerzen

#### 4.4.1 Häufigkeit

Patienten-bezogen fand sich in 71 von 201 Fällen (35,3 %) und Anfallstyp-bezogen in 79 von 274 Fällen (28,8 %) ein PKS.

Einen rein präiktalen Kopfschmerz hatten neun (12,7%), einen rein postiktalen 54 Patienten (76,1%) und einen rein iktalen hatte ein Patient (1,4%). Sieben Patienten (9,9%) hatten prä- und postiktale Kopfschmerzen (Abb. 6).

**Abb. 6: Patienten-bezogene Verteilung der PKS nach zeitlichem Bezug zu den epileptischen Anfällen**

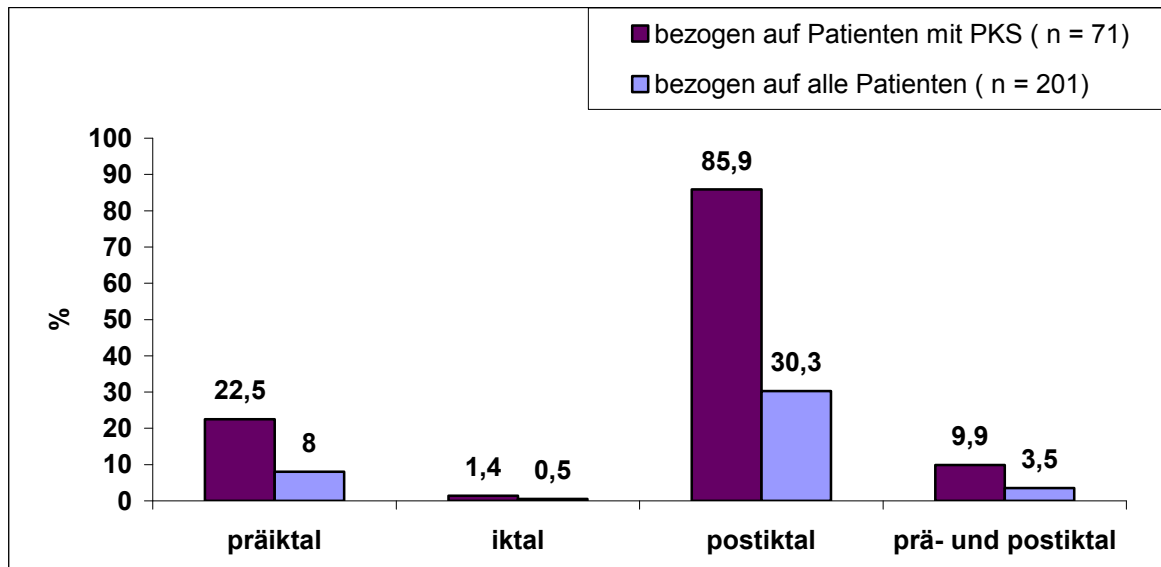


Bei den meisten Patienten trat der PKS postiktal auf.

Bezogen auf die Patienten mit PKS fand sich also ein präiktaler Kopfschmerz bei 16 (22,5%) und ein postiktaler bei 61 Patienten (85,9%). Die sieben Patienten (9,9%) mit sowohl prä- als auch postiktalen Kopfschmerzen sind in diese Gruppen miteinbezogen worden (Abb. 7).

Wenn man sich die Häufigkeitsverteilung für die Gesamtgruppe von  $n = 201$  anschaut, fanden sich ein präiktaler Kopfschmerz bei 8% der Patienten und ein postiktaler bei 30,3%. Prä- und postiktalen Kopfschmerz gaben 3,5% der Patienten an, und der eine Patient mit ikthalen Kopfschmerzen machte einen Anteil von 0,5% aus (Abb. 7).

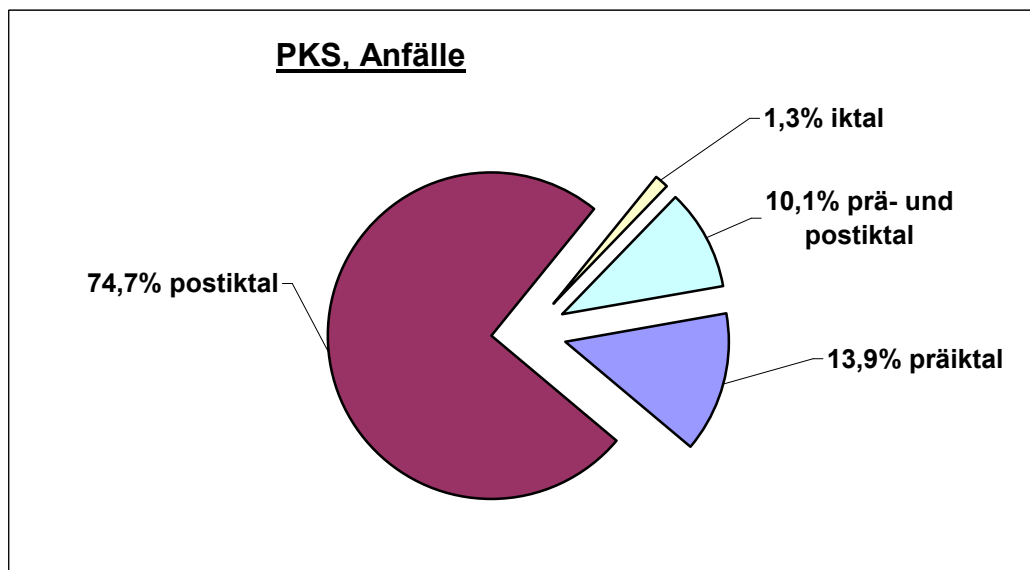
**Abb. 7: Patienten-bezogene Häufigkeitsverteilung des PKS nach zeitlichem Bezug zu den Anfällen**



Bezogen auf die gesamte Patientenpopulation hatte etwa ein Drittel der Patienten postiktale Kopfschmerzen, bezogen auf die Patienten mit PKS traten diese bei der großen Mehrheit auf. Präiktale Kopfschmerzen waren seltener und iktale konnten nur in einem Einzelfall beobachtet werden.

Auf die Anfallstypen mit PKS bezogen (n = 274) trat ein rein präiktaler Kopfschmerz in 11 Fällen (13,9%), ein rein postiktaler in 59 (74,7%) und ein rein iktaler in einem Fall (1,3%) auf. In acht Fällen (10,1%) traten ein prä- und ein postiktaler Kopfschmerz auf (Abb. 8).

**Abb. 8: Anfallstyp-bezogene Verteilung des PKS nach zeitlichem Bezug zu den epileptischen Anfällen**

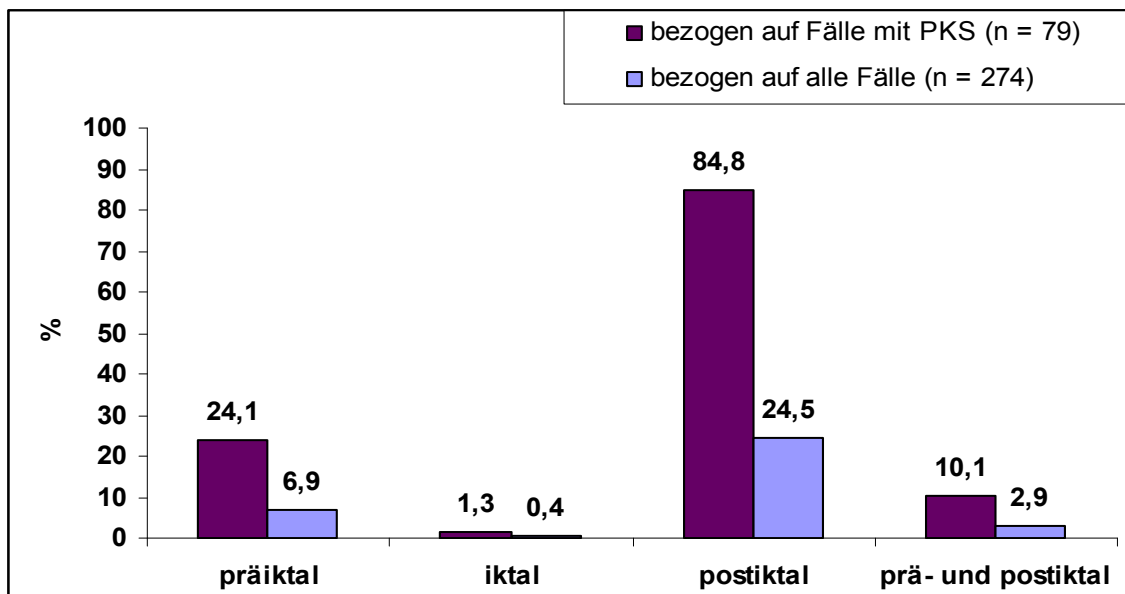


Anfallstyp-bezogen traten in über zwei Dritteln der Fälle die PKS postiktal auf.



Anfallstyp-bezogen fand sich also in 19 Fällen (24,1%) ein präiktaler und in 67 Fällen (84,8%) ein postiktaler Kopfschmerz. Prä- und postiktale Kopfschmerzen traten in 10,1% der Fälle auf. Bezogen auf alle 274 Fälle lag die Häufigkeitsverteilung für die präiktalen Kopfschmerzen bei 6,9% und für die postiktalen bei 24,5%. Prä- und postiktale Kopfschmerzen traten in 2,9% der Fälle auf. Der iktale Kopfschmerz machte einen Anteil von 0,4% aus (Abb. 9).

**Abb. 9: Anfallstyp-bezogene Verteilung des PKS nach zeitlichem Bezug zu den Anfällen**

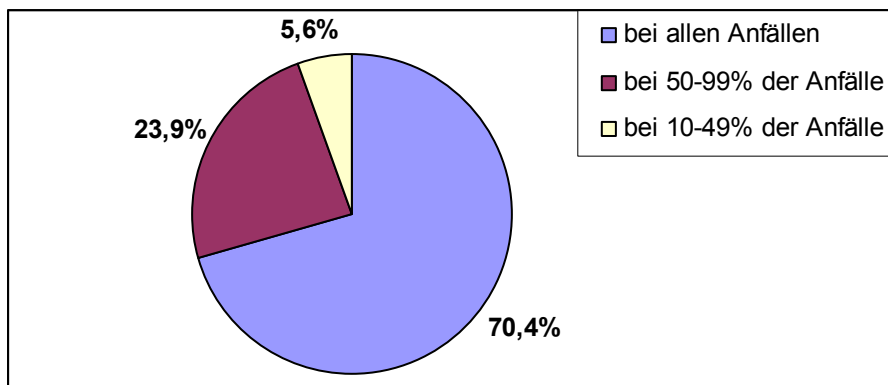


Ähnlich wie in der Patienten-bezogenen Darstellung traten auch hier in der Mehrheit der Fälle postiktale Kopfschmerzen auf. Präiktale Kopfschmerzen traten seltener auf und iktale konnten nur in einem Einzelfall beobachtet werden.

#### 4.4.2 Kopfschmerzhäufigkeit

Fünzig Patienten (70,4%) haben angegeben, dass die Kopfschmerzen bei 100% ihrer Anfälle auftreten. Bei 17 Patienten (23,9%) traten die Kopfschmerzen bei 50-99% und bei vier Patienten (5,6%) bei 10-49% der Anfälle auf (Abb. 13).

**Abb. 13: Kopfschmerzhäufigkeit**



Über zwei Drittel der Patienten gaben an, dass alle ihre Anfälle von Kopfschmerzen begleitet sind.

#### 4.4.3 Demographie

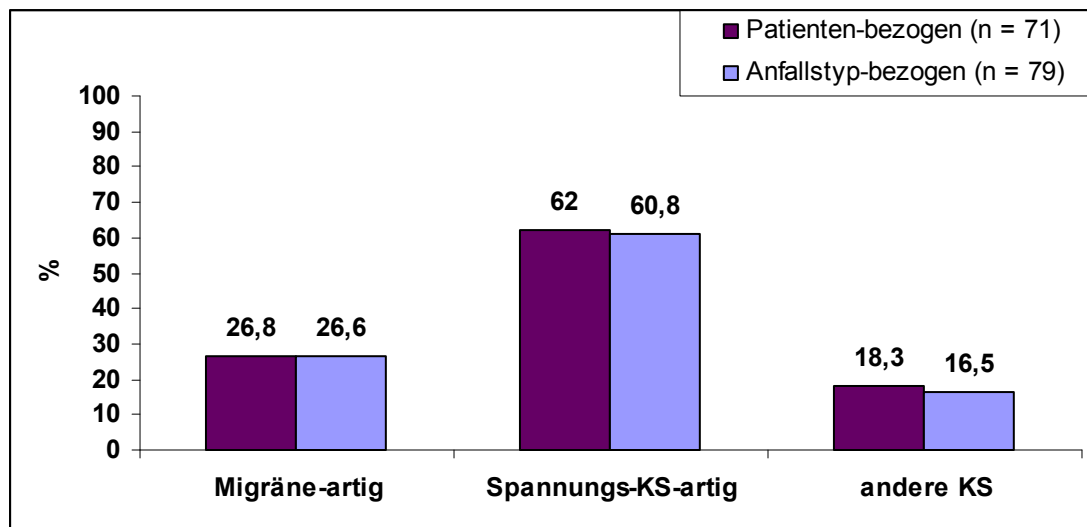
Die Patienten mit einem PKS waren im Mittel  $41,1 \pm 15,4$  Jahre alt (Spanne, 18 – 79; Median, 41). Der Anteil an Frauen betrug 59,2% (n = 42). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug  $39,6 \pm 16$  Jahre (Spanne, 15 – 78; Median 39). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall betrug  $21,6 \pm 18,9$  Jahre (Spanne, 0 – 72; Median 17).

#### 4.4.4 Kopfschmerztyp

Insgesamt war der PKS bei 19 Patienten (26,8%) Migräne-artig und bei 44 (62%) Spannungskopfschmerz-artig (Spannungs-KS-artig). Dreizehn Patienten (18,3%) hatten andere Kopfschmerzen (Abb. 10). Hier gibt es jedoch Überschneidungen, da bei fünf Patienten jeweils zwei Kopfschmerzarten aufgetreten sind: Spannungs-KS-artige und andere Kopfschmerzen bei zwei (2,8%), Spannungs-KS-artige und Migräne-artige PKS bei drei Patienten (4,2%).

Bezogen auf die Anfallstypen trat ein Migräne-artiger Kopfschmerz in 21 Fällen (26,6%), ein Spannungs-KS-artiger in 48 (60,8%) und anderer Kopfschmerz in 13 Fällen (16,5%) auf (Abb. 10). Auch hier gibt es Überschneidungen: in einem Fall (1,3%) sind sowohl Spannungs-KS-artige und andere Kopfschmerzen, in zwei Fällen (2,5%) Spannungs-KS-artige und Migräne-artige Kopfschmerzen aufgetreten.

**Abb. 10: Prävalenz der Kopfschmerztypen beim PKS**



In etwa zwei Dritteln der Fälle (Patienten- bzw. Anfallstyp-bezogen) traten Spannungs-KS-artige, in etwa einem Drittel Migräne-artige Kopfschmerzen auf.

#### 4.4.5 Kopfschmerztyp und zeitlicher Bezug zu den Anfällen

##### *Präiktaler Kopfschmerz*

Bei den 16 Patienten, die einen präiktalen Kopfschmerz hatten, war dieser bei sieben Patienten (43,8%) Spannungs-KS-artig, bei sieben (43,8%) Migräne-artig und bei zwei Patienten (12,5%) handelte es sich um andere Kopfschmerzen (Abb. 11). Eine Subanalyse der sieben Patienten mit Migräne-artigen präiktalen Kopfschmerzen zeigt, dass vier von ihnen auch an einer interiktalen Migräne litten und dass sich ihre epileptischen Anfälle direkt aus einer Migräneattacke ohne Aura heraus entwickelten. Anfallstyp-bezogen (n = 19) traten in neun Fällen (47,4%) Spannungs-KS-artige, in acht (42,1%) Migräne-artige und in zwei Fällen (10,5%) andere Kopfschmerzen auf (Abb. 11).

##### *Iktaler Kopfschmerz*

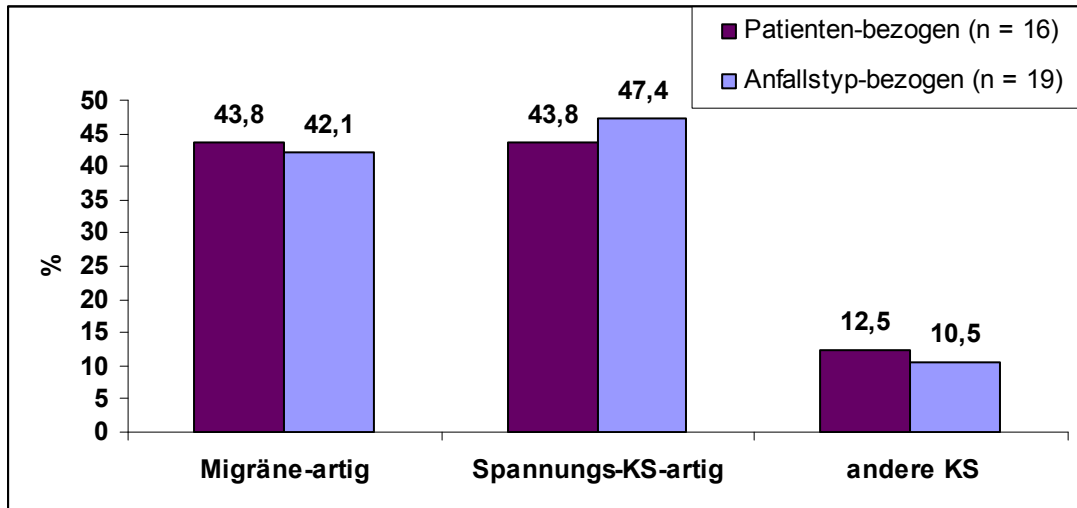
Der iktale Kopfschmerz wurde nur von einem Patienten berichtet. Dieser hatte einen Spannungs-KS-artigen Charakter.

##### *Postiktaler Kopfschmerz*

Achtunddreißig der 61 Patienten (62,3%) mit postiktalen Kopfschmerzen hatten Spannungs-KS-artige, 14 (23%) Migräne-artige und 11 (18%) andere Kopfschmerzen (Abb. 12). Die Summe ergibt nicht 61, da bei zwei der Patienten zwei unterschiedliche Kopfschmerzarten bei zwei Anfallstypen aufgetreten sind. Ein Patient hatte Spannungs-KS-artige und Migräne-artige, der andere Patient Spannungs-KS-artige und andere Kopfschmerzen. Anfallstyp-bezogen (n = 67) traten

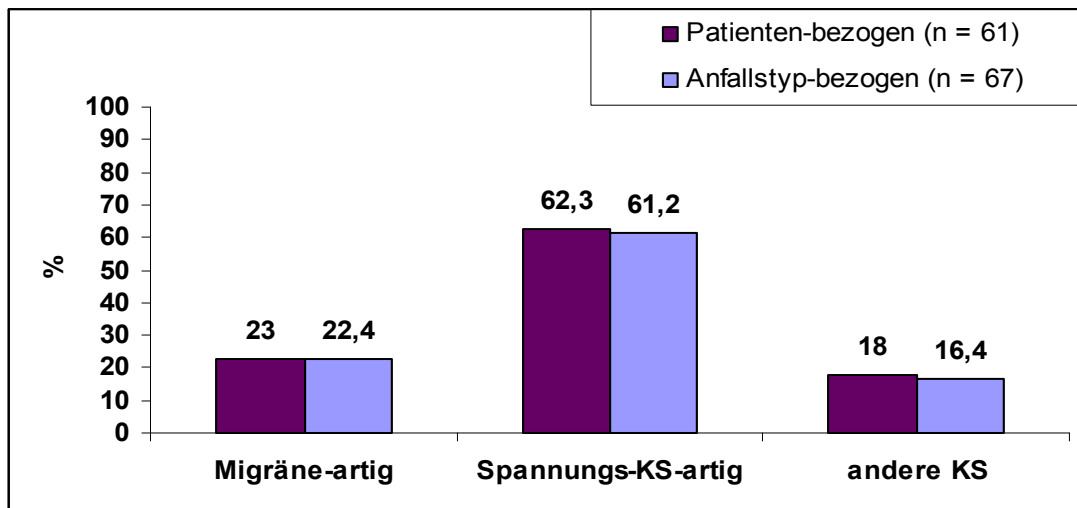
in 41 Fällen (61,2%) Spannungs-KS-artige, in 15 (22,4%) Migräne-artige und in 11 (16,4%) andere Kopfschmerzen auf (Abb.12).

**Abb. 11: Prävalenz der Kopfschmerztypen beim präiktalen Kopfschmerz**



Die präiktalen Kopfschmerzen waren in fast der Hälfte der Fälle (Patienten- bzw. Anfallstyp-bezogen) Spannungs-KS-artig bzw. Migräne-artig.

**Abb. 12: Prävalenz der Kopfschmerztypen beim postiktalen Kopfschmerz**



In etwa zwei Dritteln der Fälle (Patienten- bzw. Anfallstyp-bezogen) waren die postiktalen Kopfschmerzen Spannungs-KS-artig, in fast einem Viertel der Fälle Migräne-artig.

#### 4.4.6 Stärke der periiktalen Kopfschmerzen

##### *Präiktaler Kopfschmerz*

Die mittlere Stärke betrug für präiktale Kopfschmerzen  $6,9 \pm 1,6$  cm. Dabei schätzten die Patienten ihren Kopfschmerz in einem Fall (5,3%) als leicht, in fünf Fällen (26,3%) als mittelschwer und in 13 Fällen (68,4%) als schwer ein (Abb. 14 und 15).

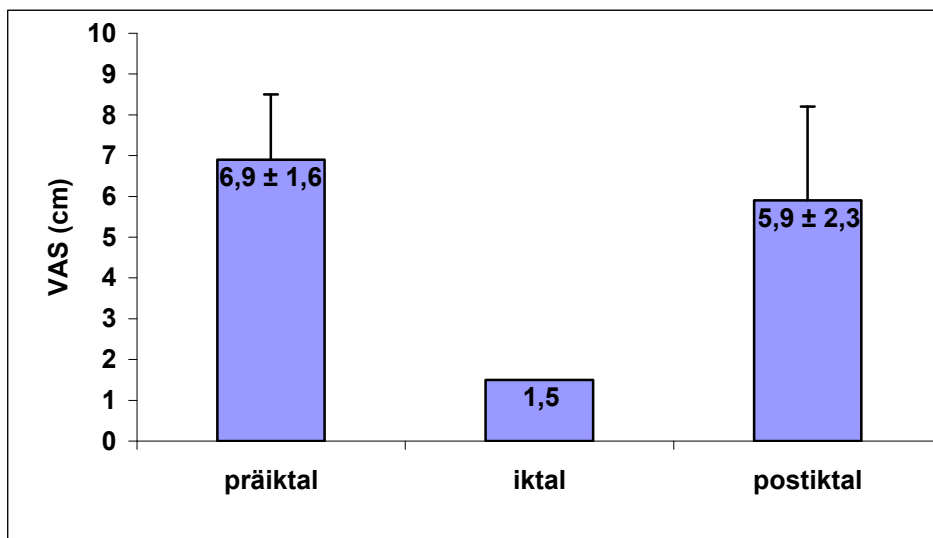
### *Iktaler Kopfschmerz*

Der eine Patient mit einem iktalen Kopfschmerz hatte diesen mit einer Stärke von 1,5 cm beschrieben (Abb. 14 und 15).

### *Postiktaler Kopfschmerz*

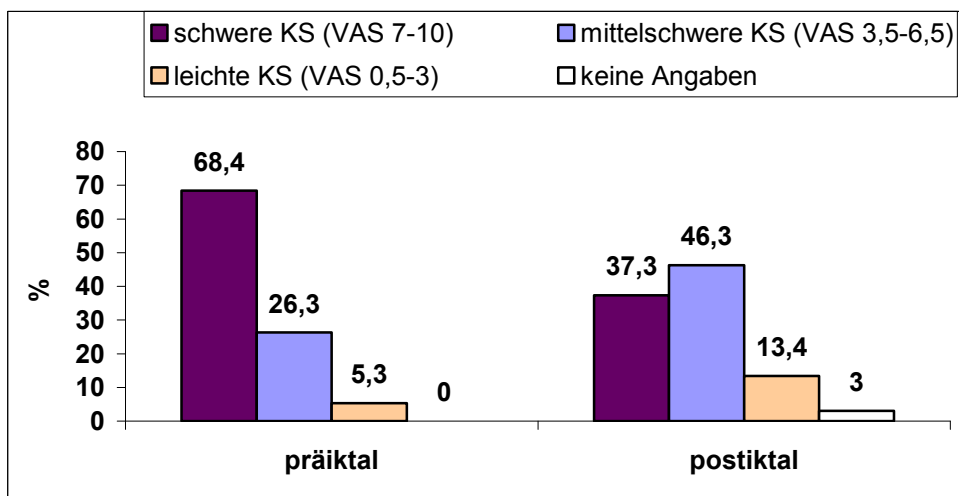
Hier lag die mittlere Stärke bei  $5,9 \pm 2,3$  cm. In neun Fällen (13,4%) traten leichte, in 31 Fällen (46,3%) mittelschwere und in 25 Fällen (37,3%) schwere Kopfschmerzen auf. In zwei Fällen konnte die Stärke nicht eingeschätzt werden (Abb. 14 und 15).

**Abb. 14: Mittlere Stärke des PKS**



Die präiktalen Kopfschmerzen waren im Mittel von ihrer Intensität her am stärksten, gefolgt von den postiktalen und den iktalen (ein Fall) Kopfschmerzen.

**Abb. 15: Kopfschmerzintensität des PKS**



Präiktale Kopfschmerzen waren meistens von schwerer Intensität (über zwei Drittel der Fälle). Im Vergleich dazu waren die postiktalen Kopfschmerzen meist entweder mittelschwer (fast die Hälfte der Fälle) oder schwer (über ein Drittel der Fälle).

#### 4.4.7 Dauer der periiktalen Kopfschmerzen

##### *Präiktaler Kopfschmerz*

Die mittlere Dauer der Kopfschmerzen betrug 1.165,3 Minuten (ca.19,4 Stunden) bei einer Standardabweichung von 2.607,5 und einem Median von 165 Minuten. Die kürzeste Kopfschmerzdauer betrug 0,25 Minuten (15 Sekunden), die längste 10.080 Minuten (7 Tage) (Abb. 16).

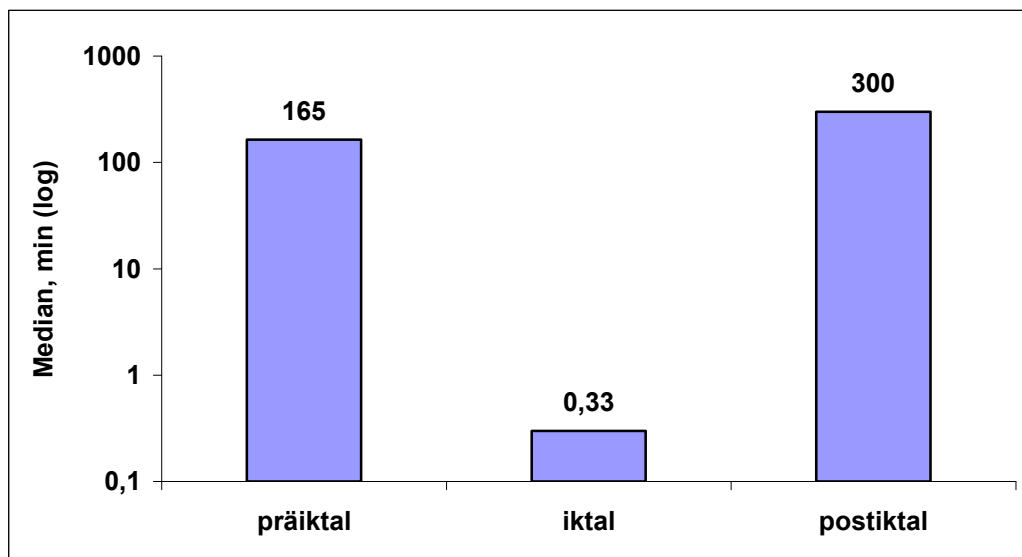
##### *Iktaler Kopfschmerz*

Die iktalen Kopfschmerzen (nur ein Fall) hielten ca. 0,33 Minuten (20 Sekunden) an (Abb. 16).

##### *Postiktaler Kopfschmerz*

Die mittlere Dauer der Kopfschmerzen betrug 909,6 Minuten (ca.15,2 Stunden) bei einer Standardabweichung von 1.680,7 und einem Median von 300 Minuten. Die kürzeste Kopfschmerzdauer betrug 15 Minuten und die längste 10.080 Minuten (7 Tage) (Abb. 16).

**Abb. 16: Dauer des PKS (Median)**



In dieser Abbildung ist jeweils die Dauer der präiktalen, iktalen und postiktalen Kopfschmerzen in einer logarithmischen Darstellung zu sehen. Die postiktalen Kopfschmerzen zeichneten sich durch die längste Dauer aus.

#### 4.4.8 Lokalisation der periiktalen Kopfschmerzen

##### *Präiktaler Kopfschmerz*

Anfallstyp-bezogen trat der Kopfschmerz in 14 Fällen (73,7%) bilateral und in fünf Fällen (26,3%) unilateral auf. In sieben Fällen (36,8%) wurde der Kopfschmerz

hauptsächlich im Bereich der Stirn, in sechs (31,6%) an den Schläfen, in vier (21,1%) am Hinterhaupt und in weiteren sechs (31,6%) im ganzen Kopf beschrieben.

#### *Iktaler Kopfschmerz*

In dem einen Fall mit ichtalen Kopfschmerzen waren diese hauptsächlich in der rechten Schläfe lokalisiert.

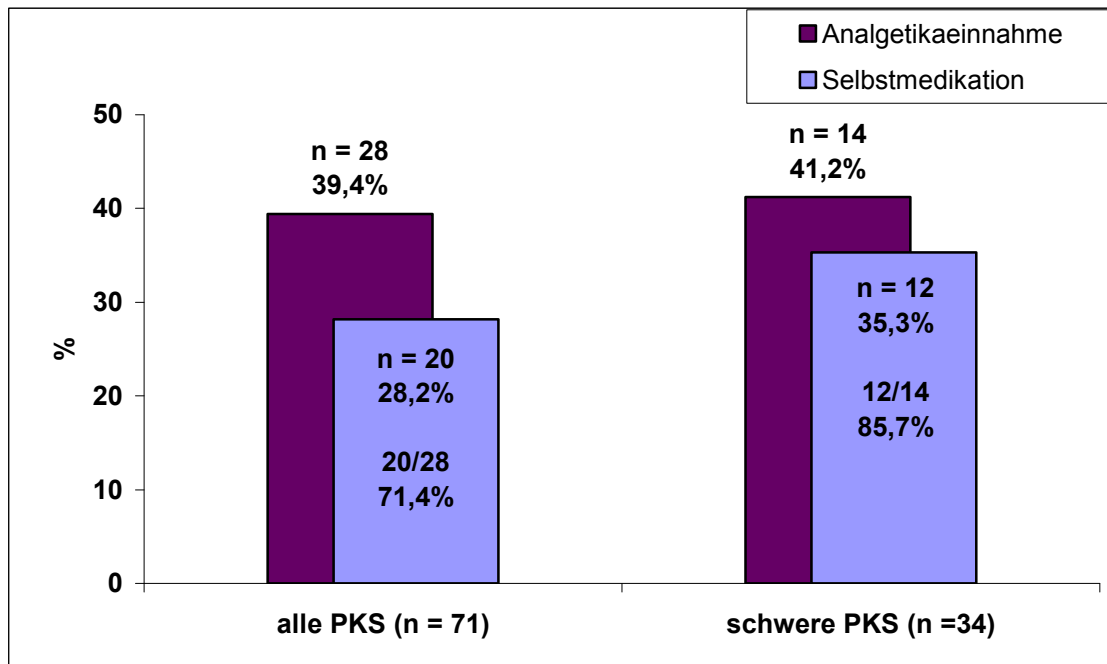
#### *Postiktaler Kopfschmerz*

Anfallstyp-bezogen war der Kopfschmerz in 56 Fällen (83,6%) bilateral und in zehn (14,9%) unilateral lokalisiert. In einem Fall konnten keine Angaben zur Lokalisation gemacht werden. Insgesamt traten die Kopfschmerz in 18 Fällen (26,9%) hauptsächlich im Bereich der Stirn, in 27 (40,3%) an den Schläfen, in neun (13,4%) am Scheitel, in 12 (17,9%) am Hinterhaupt und in weiteren 12 Fällen (17,9%) im ganzen Kopf auf.

#### 4.4.9 Analgetika

Achtundzwanzig (39,4%) der 71 Patienten mit einem PKS nahmen Analgetika ein. Eine Selbstmedikation lag bei 28,2% der Patienten mit PKS (n = 20) vor, was einen Anteil von 71,4% bezogen auf die überhaupt Analgetika-einnehmenden Patienten ausmacht (20 von 28 Patienten). Nur acht von allen Patienten mit PKS (11,3%) haben bezüglich ihrer Kopfschmerzen einen Arzt konsultiert und sich spezifisch behandeln lassen. In der Subgruppe der Patienten mit schweren PKS (n = 34) nahm weniger als die Hälfte (41,2%, n = 14) Analgetika ein. Eine Selbstmedikation lag bei 35,3% der Patienten mit schweren PKS vor, wobei der Anteil an Selbstmedikation bei den behandelten Patienten sehr hoch war und bei 85,7% (12 von 14 Patienten) lag (Abb. 17).

**Abb. 17: Analgetikaeinnahme bei PKS**



Deutlich weniger als die Hälfte der Patienten mit PKS generell bzw. mit schweren PKS nahmen Analgetika ein, wobei der Anteil an Selbstmedikation, d.h. die Einnahme von nicht durch den Arzt verschriebenen Medikamenten, in beiden Gruppen sehr hoch war.

Der analgetische Erfolg der Medikation wurde von den 28 Patienten folgendermaßen angegeben: bei 17 Patienten (60,7%) coupierten die Analgetika den Kopfschmerz immer, bei acht (28,6%) nur manchmal und bei drei (10,7%) nie.

#### 4.4.10 Risikofaktoren für die periiktalen Kopfschmerzen: univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse wurde die Häufigkeitsverteilung von klinischen Variablen bei Patienten mit (n = 71) und ohne (n = 130) PKS verglichen.

Die Patienten mit einem PKS waren bei ihrem ersten Anfall signifikant jünger ( $p < 0,001$ ) und hatten, bezogen auf den letzten Anfall, eine signifikant längere Dauer der Epilepsie ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu ergab sich kein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich des Alters beim letzten Anfall ( $p = 0,390$ ). Es fand sich ein signifikant höherer Anteil an Frauen ( $p = 0,018$ ) bei der Patientengruppe mit PKS. Signifikant häufiger war auch eine antiepileptische Polytherapie mit PKS assoziiert ( $p = 0,016$ ). Bei dem Vergleich von verschiedenen Epilepsie-Charakteristika hat sich gezeigt, dass das Epilepsiesyndrom (generalisiert, fokal, unklassifiziert, isolierte unprovizierte Anfälle) sowie die Ätiologie keine



Risikofaktoren für einen PKS darstellten. Ebenso waren die Häufigkeiten einer chronischen, einer pharmakoresistenten, einer Temporallappen- sowie einer katamenialen Epilepsie in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ein interiktaler Kopfschmerz bestand bei den Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen nicht signifikant häufiger als bei jenen ohne PKS ( $p = 0,440$ ). Bei der Analyse der Anfallstypen zeigte sich ein signifikant höheres periiktales Kopfschmerzrisiko bei den generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ( $p < 0,001$ ), dies galt sowohl für primär generalisierte ( $p = 0,022$ ) als auch für sekundär generalisierte ( $p < 0,001$ ) Anfälle. Andererseits war der Anteil der Absencen ( $p = 0,028$ ) und der einfach-fokalen Anfälle ( $p = 0,002$ ) bei Patienten ohne PKS höher. Bei komplex-fokalen Anfällen und bei Myoklonien gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PKS. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1. zusammengefasst.

**Tab. 1: Verteilung von klinischen Variablen für die PKS**

| Variable   | PKS                  | kein PKS              | p (2-seitig)      |
|--|----------------------|-----------------------|-------------------|
| <i><u>Patienten bezogen</u></i>                                    | <i><u>n = 71</u></i> | <i><u>n = 130</u></i> |                   |
| Frauen   | 42 (59,2)            | 53 (40,8)             | <b>0,018</b>      |
| Alter (Jahre)*   | 39,6 ± 16,0          | 41,7 ± 17,3           | 0,390             |
| Alter bei Epilepsiebeginn<br>(Jahre)                               | 17,9 ± 14,7          | 30,0 ± 20,3           | <b>&lt; 0,001</b> |
| Epilepsie-Dauer (Jahre)*   | 21,6 ± 18,9          | 11,7 ± 13,7           | <b>&lt; 0,001</b> |
| EPILEPSIESYNDROM   |                      |                       | 0,909             |
| idiopatisch generalisiert  | 19 (26,8)            | 31 (23,8)             |                   |
| fokal  | 44 (62,0)            | 80 (61,5)             |                   |
| unklassifiziert  | 6 (8,5)              | 14 (10,8)             |                   |
| isolierte unprovizierte Anfälle                                    | 2 (2,8)              | 5 (3,8)               |                   |
| chronische Epilepsie   | 45 (63,4)            | 68 (52,3)             | 0,140             |
| pharmakoresistente Epilepsie                                       | 23 (32,4)            | 38 (29,2)             | 0,635             |
| Temporallappenepilepsie  | 11 (15,5)            | 21 (16,2)             | 1,000             |
| ÄTIOLOGIE DER EPILEPSIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation) |                      |                       | 0,947             |
| Hippokampussklerose  | 4 (5,6)              | 6 (4,6)               |                   |
| ZNS Neoplasie  | 5 (7,0)              | 10 (7,7)              |                   |

|   |               |                |                   |
|---|---------------|----------------|-------------------|
| zerebrovaskulär   | 8 (11,3)      | 16 (12,3)      |                   |
| kryptogen   | 22 (31,0)     | 48 (36,9)      |                   |
| genetisch   | 19 (26,8)     | 31 (23,8)      |                   |
| andere  | 13 (18,3)     | 19 (14,6)      |                   |
| AED Polytherapie  | 36 (50,7)     | 43 (33,1)      | <b>0,016</b>      |
| interiktaler Kopfschmerz                                    | 27 (38,0)     | 42 (32,3)      | 0,440             |
| <u>AED Monotherapie-bezogen</u>                             | <u>n = 29</u> | <u>n = 76</u>  |                   |
| AED MONOTHERAPIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation) |               |                | 0,802             |
| Carbamazepin  | 7 (24,1)      | 21 (27,6)      |                   |
| Lamotrigin  | 8 (27,6)      | 18 (23,7)      |                   |
| Valproat  | 6 (20,7)      | 21 (27,6)      |                   |
| andere  | 8 (27,6)      | 16 (21,0)      |                   |
| <u>Frauen-bezogen</u>                                       | <u>n = 42</u> | <u>n = 53</u>  |                   |
| katameniale Epilepsie                                       | 6 (14,3)      | 4 (7,5)        | 0,329             |
| <u>Anfallstyp-bezogen</u>                                   | <u>n = 79</u> | <u>n = 195</u> |                   |
| ANFALLSTYP  |               |                | <b>&lt; 0,001</b> |
| Absencen  | 1 (1,3)       | 17 (8,7)       | <b>0,028</b>      |
| einfach-fokal   | 3 (3,8)       | 35 (17,9)      | <b>0,002</b>      |
| komplex-fokal   | 15 (19,0)     | 50 (25,6)      | 0,275             |
| Myoklonien  | 1 (1,3)       | 11 (5,6)       | 0,189             |
| generalisiert, alle   | 59 (74,7)     | 82 (42,1)      | <b>&lt; 0,001</b> |
| primär generalisiert  | 18 (22,8)     | 22 (11,3)      | <b>0,022</b>      |
| sekundär generalisiert                                      | 33 (41,8)     | 40 (20,5)      | <b>&lt; 0,001</b> |
| unklar generalisiert  | 8 (10,1)      | 20 (10,3)      | 1,0               |

n (%), wenn nicht anders angegeben; ZNS, zentrales Nervensystem; AED, antiepileptische Medikation; \*Alter und Epilepsie-Dauer beziehen sich auf den letzten Anfall; es ist zu beachten, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Absencen bzw. einfach-fokalen Anfällen und dem Fehlen von PKS gibt

In der multivariaten Analyse bei Einschluss aller Variablen mit  $p < 0,2$  stellten sich das Alter bei Beginn der Epilepsie sowie eine antiepileptische Polytherapie als unabhängige Prädiktoren für einen periiktalen Kopfschmerz dar (Tab. 2).

**Tab. 2: Ergebnisse der multivariaten Analyse für die PKS**

| Variablen                      | OR    | 95 % CI       | p       |
|--------------------------------|-------|---------------|---------|
| Alter bei Beginn der Epilepsie | 0,963 | 0,945 – 0,981 | < 0,001 |
| AED Polytherapie               | 1,943 | 1,046 – 3,612 | 0,036   |

PKS, periiktaler Kopfschmerz; AED, antiepileptische Medikation

Mit jedem niedrigeren Jahr bei Beginn der Epilepsie steigt das Risiko des PKS um 3,7% an.

## 4.5 Interiktale Kopfschmerzen

### 4.5.1 Häufigkeit

Neunundsechzig Patienten (34,3%) litten unter einem interiktalen Kopfschmerz.

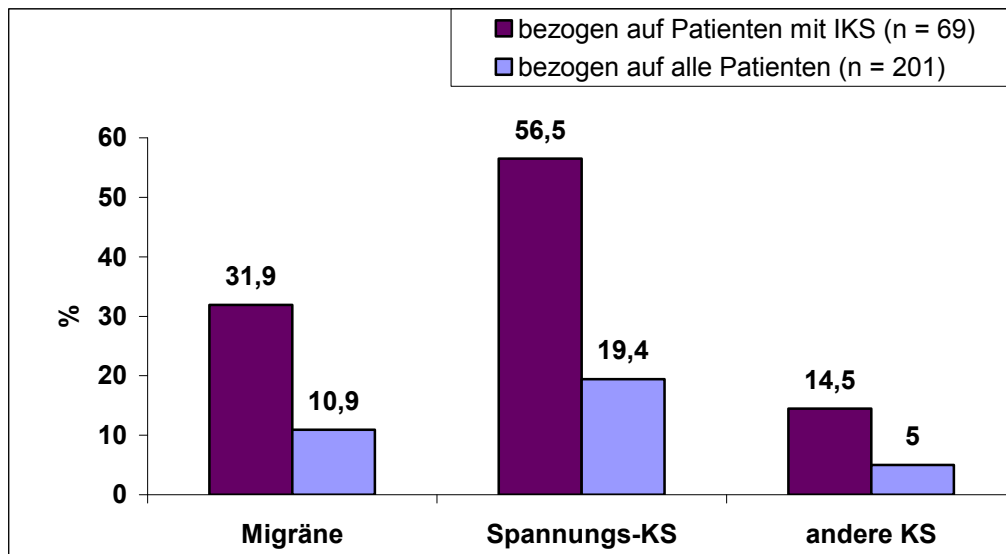
### 4.5.2 Demographie

Die Patienten mit einem IKS waren im Mittel  $43,8 \pm 16$  Jahre alt (Spanne, 18 – 79; Median 45). Der Anteil an Frauen lag bei 63,8% (n = 44). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug  $41,3 \pm 16,8$  Jahre (Spanne, 12 – 78; Median 42). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall betrug  $17,2 \pm 16,9$  Jahre (Spanne, 0 – 72; Median 12).

### 4.5.3 Kopfschmerztyp

In der Gruppe der 69 Patienten mit einem IKS fanden sich eine Migräne bei 22 Patienten (31,9%), ein Spannungskopfschmerz (Spannungs-KS) bei 39 (56,5%) und andere Kopfschmerzen bei zehn Patienten (14,5%). Zwei Patienten hatten sowohl einen Spannungs-KS als auch eine Migräne. Bezogen auf alle 201 befragten Patienten litten 10,9% an einer Migräne, 19,4% an einem Spannungs-KS und 5% an einem anderen Kopfschmerztyp (Abb. 18). In der Subgruppe der Patienten mit einer IGE (n = 50) berichteten neun Patienten (18%) über eine Migräne.

**Abb. 18: Prävalenz der Kopfschmerztypen bei IKS**

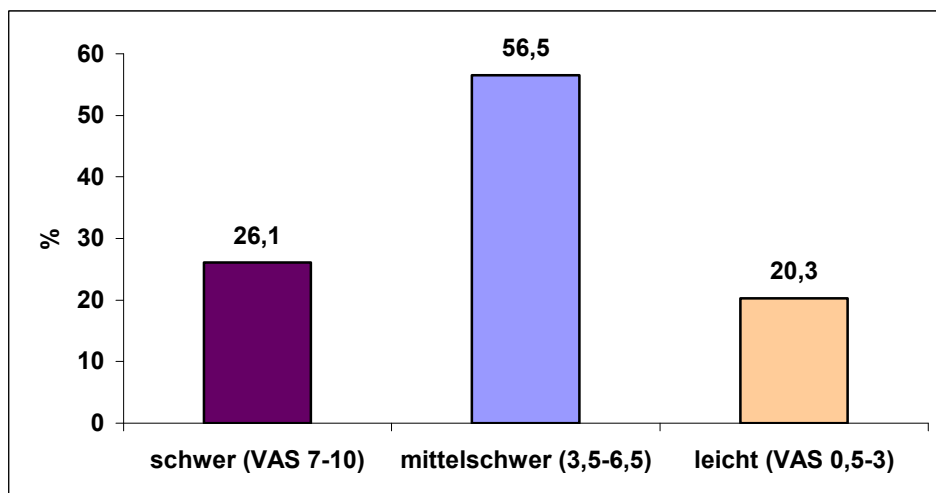


Bei über der Hälfte der Patienten mit IKS manifestierten sich diese als Spannungs-KS, ein Drittel litt unter einer Migräne. Bezogen auf die gesamte untersuchte Population lagen die Prävalenzen für die Migräne und den Spannungs-KS jeweils unter 20%.

#### 4.5.4 Stärke der interiktalen Kopfschmerzen

Die mittlere Stärke der Kopfschmerzen lag bei  $4,9 \pm 2,1$  cm. Vierzehn der Patienten (20,3%) haben den Kopfschmerz in der Regel als leicht, 39 (56,5%) als mittelschwer und 18 Patienten (26,1%) als schwer eingeschätzt (Abb. 19). Hier gab es Überschneidungen, weil einige Patienten mehrere Kopfschmerztypen mit unterschiedlicher Stärke beschrieben haben.

**Abb. 19: Kopfschmerzintensität beim IKS**



Bei über der Hälfte der Patienten mit IKS war dieser von mittelschwerer Intensität.

#### 4.5.5 Dauer der interiktalen Kopfschmerzen

Der Kopfschmerz dauerte durchschnittlich 663,2 Minuten (ca. 11 Stunden) bei einer Standardabweichung von 1.594,5 und einem Median von 180 Minuten. Der kürzeste Kopfschmerz dauerte 1 Minute, der längste 11.520 Minuten (8 Tage).

#### 4.5.6 Lokalisation der interiktalen Kopfschmerzen

Insgesamt trat ein bilateraler Kopfschmerz bei 44 Patienten (63,8%) und ein unilateraler bei 28 Patienten (40,6%) auf. Vier dieser Patienten haben je nach Kopfschmerztyp sowohl einen bilateralen als auch einen unilateralen Kopfschmerz angegeben. Ein Patient konnte hierzu keine genaue Aussage machen.

Vierundzwanzig Patienten (34,8%) haben den Kopfschmerz hauptsächlich im Bereich der Stirn, 32 (46,4%) an den Schläfen, 12 (17,4%) am Scheitel, 12 (17,4%) am Hinterhaupt und fünf (7,2%) im ganzen Kopf lokalisiert.

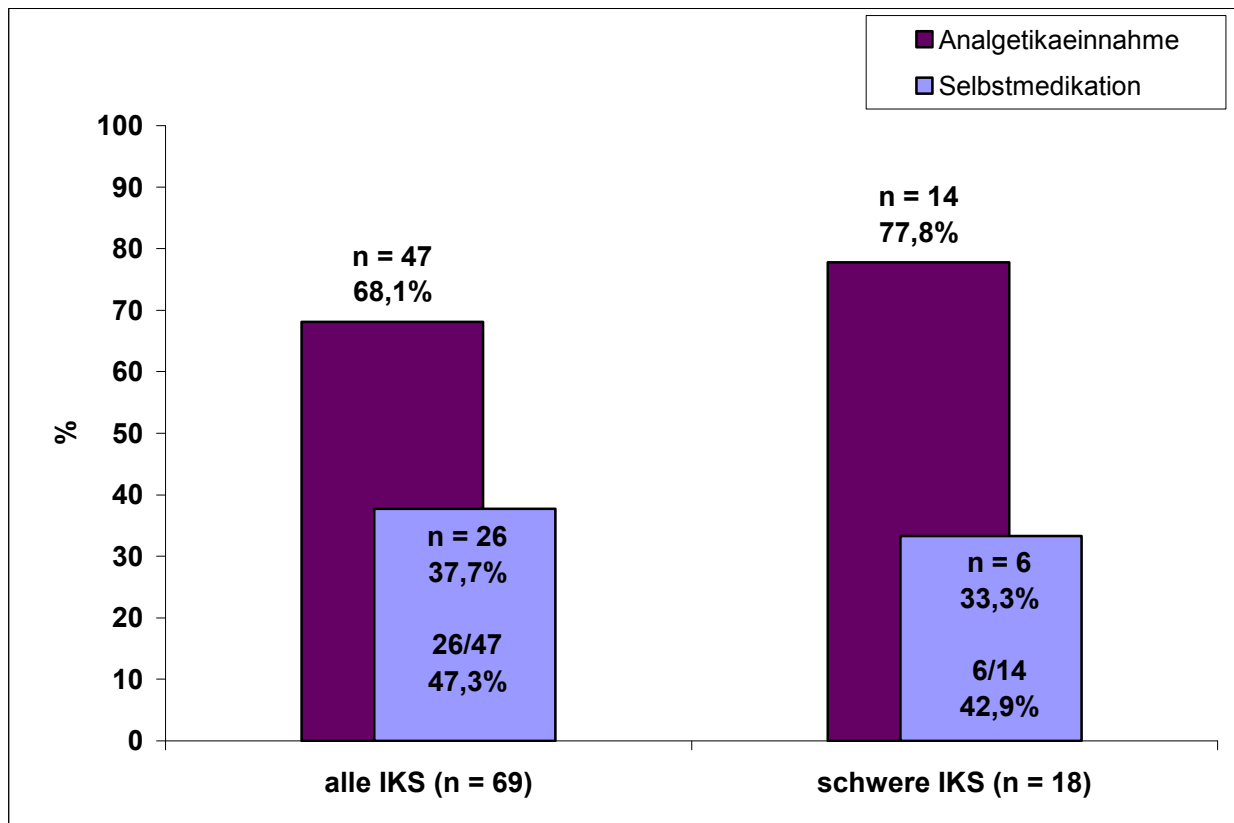
#### 4.5.7 Analgetika

Der IKS wurde von 47 aller 69 Patienten (68,1%) und von 14 der 18 Patienten (77,8%) mit schweren IKS analgetisch behandelt. Eine Selbstmedikation lag insgesamt bei 37,7% der Patienten mit IKS (n = 26) vor, was einen Anteil von 47,3% der Analgetika-einnehmenden Patienten (26 von 47 Patienten) ausmacht. Bei den Patienten mit schweren IKS handelte es sich bei 33,3% der Patienten (n = 6) um eine Selbstmedikation, wobei der Anteil an Selbstmedikation bei schweren analgetisch behandelten Kopfschmerzen bei 42,9% (sechs von 14 Patienten) lag (Abb. 20).

Die Medikamente haben bei 76,6% der Patienten (n = 36) immer, bei 21,3% (n = 10) nur manchmal und nur bei einem Patienten nie geholfen.

Bei dem Vergleich von PKS und IKS fällt auf, dass beim Anfalls-bezogenen Kopfschmerz (siehe Abb. 17 und 20) signifikant weniger Patienten Analgetika eingenommen haben (39,4% vs. 68,1%, p = 0,001), obwohl dieser signifikant stärker war als der nicht Anfalls-bezogene Kopfschmerz ( $6,1 \pm 2,2$  vs.  $4,9 \pm 2,1$ , p = 0,001). Die Dauer von PKS und IKS war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,323).

Abb. 20: Analgetikaeinnahme bei IKS



Jeweils über zwei Drittel der Patienten mit IKS bzw. schweren IKS nahmen Analgetika ein. Der Anteil an Selbstmedikation lag für die analgetisch behandelten IKS bzw. schweren IKS bei unter 50%.

#### 4.5.8 Risikofaktoren für die interiktalen Kopfschmerzen: univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse hatten Frauen ein signifikant höheres Risiko für IKS ( $p = 0,001$ ). Das Alter bei der Untersuchung wie auch das Alter beim ersten Anfall und die Dauer der Epilepsie (bezogen auf den letzten Anfall) spielten keine Rolle als Risikofaktoren. Auch bei der Analyse der verschiedenen Charakteristika der Epilepsie wie dem Epilepsiesyndrom (generalisiert, fokal, unklassifiziert, isolierter unprovoked Anfall), der Ätiologie sowie den Zuordnungen in chronisch, pharmakoresistent, katamenial und Temporallappenepilepsie fanden sich keine signifikanten Unterschiede und somit keine klinische Variable, die mit einem IKS assoziiert ist. Die verschiedenen antiepileptischen Therapiemöglichkeiten, d.h. sowohl eine Polytherapie als auch eine Monotherapie mit verschiedenen Medikamenten, stellten ebenfalls keinen Risikofaktor dar.

In der Subgruppe der Patienten mit einer interiktalen Migräne ( $n = 22$ ) hatten 40,9% eine IGE. Im Vergleich dazu fand sich in der Gruppe der Patienten ohne interiktale Migräne ( $n = 179$ ) bei nur 22,9% der Patienten eine IGE. Insgesamt zeigte sich

jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Epilepsie-Syndrom und einer interiktalen Migräne. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3: Verteilung der klinische Variablen für den IKS**

| Variablen  | IKS           | kein IKS       | p (2-seitig) |
|--|---------------|----------------|--------------|
| <u>Patienten-bezogen</u>   | <u>n = 69</u> | <u>n = 132</u> |              |
| Frauen   | 44 (63,8)     | 51 (38,6)      | <b>0,001</b> |
| Alter (Jahre)*   | 41,3 ± 16,8   | 40,8 ± 16,9    | 0,823        |
| Alter bei Epilepsiebeginn (Jahre)                                  | 24,1 ± 19,7   | 26,6 ± 19,2    | 0,401        |
| Epilepsie-Dauer (Jahre)*   | 17,2 ± 16,9   | 14,2 ± 16,1    | 0,222        |
| EPILEPSIESYNDROM   |               |                | 0,176        |
| idiopathisch generalisiert   | 23 (33,3)     | 27 (20,5)      |              |
| fokal  | 39 (56,5)     | 84 (63,6)      |              |
| unklassifiziert  | 6 (8,7)       | 15 (11,4)      |              |
| isolierte unprovoked Anfälle                                       | 1 (1,4)       | 6 (4,5)        |              |
| chronische Epilepsie   | 43 (62,3)     | 70 (53,0)      | 0,233        |
| pharmakoresistente Epilepsie                                       | 19 (27,5)     | 42 (31,8)      | 0,628        |
| Temporallappenepilepsie  | 9 (13)        | 25 (18,9)      | 0,328        |
| ÄTIOLOGIE DER EPILEPSIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation) |               |                | 0,125        |
| Hippokampusklerose   | 3 (4,3)       | 7 (5,3)        |              |
| ZNS Neoplasie  | 6 (8,7)       | 9 (6,8)        |              |
| zerebrovaskulär  | 11 (15,9)     | 13 (9,8)       |              |
| kryptogen  | 19 (27,5)     | 51 (38,6)      |              |
| genetisch  | 23 (33,3)     | 27 (20,5)      |              |
| andere   | 7 (10,1)      | 25 (18,9)      |              |
| AED Polytherapie   | 25 (36,2)     | 54 (40,9)      | 0,546        |
| <u>AED Monotherapie-bezogen</u>                                    | <u>n = 36</u> | <u>n = 69</u>  |              |
| AED MONOTHERAPIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation)        |               |                | 0,956        |
| Carbamazepin   | 9 (25,0)      | 19 (27,5)      |              |
| Lamotrigin   | 10 (27,8)     | 16 (23,2)      |              |
| Valproat   | 9 (25,0)      | 18 (26,1)      |              |
| andere   | 8 (22,2)      | 16 (23,2)      |              |

|                                 |               |                |       |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------|
| <u>Frauen-bezogen</u>           | <u>n = 44</u> | <u>n = 51</u>  |       |
| katameniale Epilepsie           | 4 (9,1)       | 6 (11,8)       | 0,748 |
| <u>Migräne-bezogen</u>          | <u>n = 22</u> | <u>n = 179</u> |       |
| EPILEPSIESYNDROM                |               |                | 0,295 |
| idiopathisch generalisiert      | 9 (40,9)      | 41 (22,9)      |       |
| fokal                           | 10 (45,5)     | 114 (63,9)     |       |
| unklassifiziert                 | 2 (9,1)       | 18 (10,1)      |       |
| isolierte unprovizierte Anfälle | 1 (4,5)       | 6 (3,4)        |       |

n (%), wenn nicht anders angegeben; ZNS, zentrales Nervensystem; AED, antiepileptische Medikation; \*Alter und Epilepsie-Dauer beziehen sich auf den letzten Anfall

Bei Einschluss aller Variablen mit  $p < 0,2$  in die multivariate Analyse, blieb das weibliche Geschlecht als einziger unabhängiger Prädiktor für einen IKS übrig (Tab. 4).

**Tab. 4: Ergebnisse der multivariaten Analyse für IKS**

| Variable | OR    | 95 % CI       | p            |
|----------|-------|---------------|--------------|
| Frauen   | 2,795 | 1,529 – 5,109 | <b>0,001</b> |

IKS, interiktaler Kopfschmerz

## 4.6 Patienten mit chronischer Epilepsie

### 4.6.1 Häufigkeit und Demographie

Unter einer chronischen Epilepsie litten 113 Patienten (56,2%). Diese Patienten waren im Mittel  $45,1 \pm 14,8$  Jahre alt (Spanne, 18 – 76; Median 45). Der Anteil an Frauen lag bei 51,3% (n = 58). Bei Beginn der Epilepsie waren die Patienten im Mittel  $19,3 \pm 16,7$  Jahre alt (Spanne, 0 – 66; Median 14). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug  $43,5 \pm 15,6$  Jahre (Spanne, 12 – 76; Median 44). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall betrug  $24,3 \pm 16,2$  Jahre (Spanne, 2 – 72; Median 22).

### 4.6.2 Häufigkeit der periiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie

PKS traten bei 39,8% (n = 45) der Patienten mit einer chronischen Epilepsie auf. Davon hatten zwei Patienten (4,4%) nur präiktale, ein Patient (2,2%) iktale,



40 Patienten (88,9%) nur postiktale und weitere zwei Patienten (4,4%) prä- und postiktale Kopfschmerzen.

Bezogen auf die Anfallstypen (in diesem Fall 173 Anfallstypen) traten in 51 Fällen (29,5%) Kopfschmerzen auf. Davon manifestierten sich diese in sechs Fällen (11,8%) präiktal und in 42 Fällen (82,4%) postiktal, wobei in drei Fällen (5,9%) die PKS sowohl prä- als auch postiktal auftraten.

#### 4.6.3 Demographie der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen und einer chronischen Epilepsie

Diese Patienten waren im Mittel  $45,6 \pm 13,6$  Jahre alt (Spanne, 21 – 74; Median 45). Der Anteil an Frauen lag bei 57,8% (n = 26). Bei Beginn der Epilepsie waren die Patienten im Mittel  $13,8 \pm 11,3$  Jahre alt (Spanne, 0 – 49; Median 12). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug für diese Patientengruppe  $44,6 \pm 14,2$  Jahre (Spanne, 16 – 74; Median 45). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall betrug  $30,8 \pm 16,9$  Jahre (Spanne, 4 – 72; Median 32).

#### 4.6.4 Analgetische Behandlung der periiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie

Siebzehn der 45 Patienten (37,8%) mit PKS nahmen Analgetika ein. Bei 14 dieser Patienten (82,4%) handelte es sich um eine Selbstmedikation, so dass nur drei Patienten aller Patienten mit einer chronischen Epilepsie und PKS (6,7%) diesbezüglich einen Arzt konsultiert haben. Bei den Patienten mit schweren PKS (n = 20), nahmen nur sieben Patienten (35%) Analgetika ein, wobei sich alle sieben Patienten durch eine Selbstmedikation behandelten.

#### 4.6.5 Risikofaktoren für periiktale Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie: univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass auch diese Patienten wie schon die Gesamtgruppe mit PKS signifikant jünger bei Beginn der Epilepsie waren ( $p = 0,004$ ) und eine signifikant länger bestehende Epilepsie aufwiesen ( $p = 0,001$ ). Ein weiterer signifikanter Risikofaktor war eine antiepileptische Polytherapie ( $p = 0,032$ ).

Keine Risikofaktoren stellten dar: das Alter beim letzten Anfall, das Geschlecht, einzelne Formen und Ätiologien der Epilepsie, katameniale Epilepsie, spezifische Antiepileptika wie auch ein zusätzlicher interiktaler Kopfschmerz.

Bezogen auf die Anfallstypen waren primär und sekundär tonisch-klonisch generalisierte Anfälle signifikant häufiger mit periiktalen Kopfschmerzen verbunden (primär generalisiert:  $p = 0,020$ ; sekundär generalisiert:  $p = 0,004$ ). Auch die generalisierten Anfälle als Gesamtheit stellten einen signifikanten Risikofaktor für periiktale Kopfschmerzen dar ( $p < 0,001$ ). Andererseits fanden sich einfach-fokale Anfälle ( $p = 0,009$ ) wie auch Myoklonien ( $p = 0,035$ ) signifikant häufiger unter den Anfällen ohne periiktalen Kopfschmerz. Für alle anderen Anfallstypen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zusammen.

**Tab. 5: Verteilung der klinischen Variablen für PKS bei chronischer Epilepsie**

| Variable   | PKS           | kein PKS      | p (2-seitig) |
|--|---------------|---------------|--------------|
| <u>Patienten bezogen</u>   | <u>n = 45</u> | <u>n = 68</u> |              |
| Frauen   | 26 (57,8)     | 32 (47,1)     | 0,337        |
| Alter (Jahre)*   | 44,6 ± 14,2   | 42,9 ± 16,6   | 0,580        |
| Alter bei Epilepsiebeginn (Jahre)                                  | 13,8 ± 11,3   | 22,9 ± 18,7   | <b>0,004</b> |
| Epilepsie-Dauer (Jahre)*   | 30,8 ± 16,9   | 20 ± 14,3     | <b>0,001</b> |
| EPILEPSIESYNDROM   |               |               | 0,835        |
| idiopatisch generalisiert  | 12 (26,7)     | 16 (23,5)     |              |
| fokal  | 31 (68,9)     | 50 (73,5)     |              |
| unklassifiziert  | 2 (4,4)       | 2 (2,9)       |              |
| isolierte unprovizierte Anfälle                                    | 0 (0)         | 0 (0)         |              |
| pharmakoresistente Epilepsie                                       | 22 (48,9)     | 35 (51,5)     | 0,849        |
| Temporallappenepilepsie  | 9 (20)        | 18 (26,5)     | 0,503        |
| ÄTIOLOGIE DER EPILEPSIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation) |               |               | 0,953        |
| zerebrovaskulär  | 4 (8,9)       | 7 (10,3)      |              |
| kryptogen  | 13 (28,9)     | 22 (32,4)     |              |
| genetisch  | 12 (26,7)     | 16 (23,5)     |              |
| andere   | 16 (35,6)     | 23 (33,8)     |              |
| AED Polytherapie   | 32 (71,1)     | 34 (50)       | <b>0,032</b> |
| interiktaler Kopfschmerz   | 16 (35,6)     | 27 (39,7)     | 0,696        |
| <u>AED Monotherapie-bezogen</u>                                    | <u>n = 12</u> | <u>n = 32</u> |              |
| AED MONOTHERAPIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation)        |               |               | 0,699        |

|                           |               |                |                   |
|---------------------------|---------------|----------------|-------------------|
| Carbamazepin              | 2 (16,7)      | 9 (28,1)       |                   |
| Lamotrigin                | 3 (25)        | 7 (21,9)       |                   |
| Valproat                  | 3 (25)        | 10 (31,3)      |                   |
| andere                    | 4 (33,3)      | 6 (18,8)       |                   |
| <u>Frauen-bezogen</u>     | <u>n = 26</u> | <u>n = 32</u>  |                   |
| katameniale Epilepsie     | 4 (15,4)      | 4 (12,5)       | 1,000             |
| <u>Anfallstyp-bezogen</u> | <u>n = 51</u> | <u>n = 123</u> |                   |
| ANFALLSTYP                |               |                | <b>&lt; 0,001</b> |
| Absencen                  | 1 (2)         | 13 (10,6)      | 0,069             |
| einfach-fokal             | 2 (3,9)       | 24 (19,5)      | <b>0,009</b>      |
| komplex-fokal             | 14 (27,5)     | 40 (32,5)      | 0,591             |
| Myoklonien                | 0 (0)         | 10 (8,1)       | <b>0,035</b>      |
| generalisiert, alle       | 34 (66,7)     | 36 (29,3)      | <b>&lt; 0,001</b> |
| primär generalisiert      | 11 (21,6)     | 10 (8,1)       | <b>0,020</b>      |
| sekundär generalisiert    | 21 (41,2)     | 23 (18,7)      | <b>0,004</b>      |
| unklar generalisiert      | 2 (3,9)       | 3 (2,4)        | 0,631             |

n (%), wenn nicht anders angegeben; ZNS, zentrales Nervensystem; AED, antiepileptische Medikation; \*Alter und Epilepsie-Dauer beziehen sich auf den letzten Anfall

Auch in der Subgruppe mit chronischer Epilepsie stellten sich in der multivariaten Analyse bei Einschluss aller Variablen mit  $p < 0,2$  das Alter bei Beginn der Epilepsie sowie eine antiepileptische Polytherapie als unabhängige Prädiktoren dar (Tab. 6.).

**Tab.6: Multivariate Analyse, PKS bei chronischer Epilepsie**

| Variable                       | OR    | 95 % CI       | p     |
|--------------------------------|-------|---------------|-------|
| Alter bei Beginn der Epilepsie | 0,957 | 0,930 – 0,985 | 0,003 |
| AED Polytherapie               | 3,073 | 1,313 – 7,192 | 0,010 |

AED, antiepileptische Medikation

Mit jedem niedrigeren Jahr bei Beginn der Epilepsie steigt das Risiko des PKS um 4,3% an.

#### 4.6.6 Häufigkeit und Demographie für die interiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie

Dreiundvierzig der Patienten mit einer chronischen Epilepsie (38,1%) berichteten einen IKS.

Diese Patienten waren im Mittel  $45,4 \pm 14,8$  Jahre alt (Spanne, 19 – 74; Median 45). Der Anteil an Frauen lag bei 65,1% (n = 28). Bei Beginn der Epilepsie waren die Patienten im Mittel  $17,6 \pm 17,1$  Jahre alt (Spanne, 0 – 66; Median 12). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des letzten Anfalls betrug  $43,3 \pm 15,9$  Jahre (Spanne, 12 – 74; Median 45). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum letzten Anfall betrug  $25,7 \pm 16,0$  Jahre (Spanne, 3 – 72; Median 26).

#### 4.6.7 Analgetische Behandlung der interiktalen Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie

Siebenundzwanzig der 43 Patienten (62,8%) mit einem IKS nahmen Analgetika ein. Bei 13 dieser Patienten (48,1%) handelte es sich um eine Selbstmedikation, so dass 14 aller Patienten (32,6%) mit einer chronischen Epilepsie und IKS diesbezüglich einen Arzt konsultiert haben. Bei den Patienten mit schweren IKS (n = 10), nahmen sechs Patienten (60%) Analgetika ein, wobei sich zwei Patienten (33,3%) durch eine Selbstmedikation behandelten.

#### 4.6.8 Risikofaktoren für interiktale Kopfschmerzen bei chronischer Epilepsie: univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse war das weibliche Geschlecht einziger signifikanter Risikofaktor für interiktale Kopfschmerzen ( $p = 0,032$ ).

Alle anderen Faktoren d.h. Alter beim letzten Anfall, Alter bei Beginn der Epilepsie, Dauer der Epilepsie bezogen auf den letzten Anfall, verschiedene Formen und Ätiologien der Epilepsie, katameniale Epilepsie sowie verschiedene Therapiecharakteristika stellten keine Risikofaktoren dar. Einen Überblick der Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

**Tab. 7: Verteilung der klinischen Variablen für IKS bei chronischer Epilepsie**

| Variable                          | IKS                  | kein IKS             | p (2-seitig) |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| <i><u>Patienten bezogen</u></i>   | <i><u>n = 43</u></i> | <i><u>n = 70</u></i> |              |
| Frauen                            | 28 (65,1)            | 30 (42,9)            | <b>0,032</b> |
| Alter (Jahre)*                    | $43,3 \pm 15,9$      | $43,7 \pm 15,6$      | 0,886        |
| Alter bei Epilepsiebeginn (Jahre) | $17,6 \pm 17,1$      | $20,3 \pm 16,5$      | 0,413        |

|  |               |               |       |
|--|---------------|---------------|-------|
| Epilepsie-Dauer (Jahre)*   | 25,7 ± 16     | 23,4 ± 16,4   | 0,480 |
| EPILEPSIESYNDROM   |               |               | 0,259 |
| idiopathisch generalisiert   | 14 (32,6)     | 14 (20)       |       |
| fokal  | 27 (62,8)     | 54 (77,1)     |       |
| unklassifiziert  | 2 (4,7)       | 2 (2,9)       |       |
| isolierte unprovokede Anfälle                                      | 0 (0)         | 0 (0)         |       |
| pharmakoresistente Epilepsie                                       | 19 (44,2)     | 38 (54,3)     | 0,336 |
| Temporallappenepilepsie  | 8 (18,6)      | 19 (27,1)     | 0,367 |
| ÄTIOLOGIE DER EPILEPSIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation) |               |               | 0,520 |
| zerebrovaskulär  | 5 (11,6)      | 6 (8,6)       |       |
| kryptogen  | 12 (27,9)     | 23 (32,9)     |       |
| genetisch  | 14 (32,6)     | 14 (20)       |       |
| andere   | 12 (27,9)     | 27 (38,6)     |       |
| AED Polytherapie   | 23 (53,5)     | 43 (61,4)     | 0,437 |
| <u>AED Monotherapie-bezogen</u>                                    | <u>n = 18</u> | <u>n = 26</u> |       |
| AED MONOTHERAPIE (insgesamt ≥ n = 10 der Studienpopulation)        |               |               | 0,547 |
| Carbamazepin   | 4 (22,2)      | 7 (26,9)      |       |
| Lamotrigin   | 6 (33,3)      | 4 (15,4)      |       |
| Valproat   | 5 (27,8)      | 8 (30,8)      |       |
| andere   | 3 (16,7)      | 7 (26,9)      |       |
| <u>Frauen-bezogen</u>  | <u>n = 28</u> | <u>n = 30</u> |       |
| katameniale Epilepsie  | 4 (14,3)      | 4 (13,3)      | 1,000 |

n (%), wenn nicht anders angegeben; ZNS, zentrales Nervensystem; AED, antiepileptische Medikation; \*Alter und Epilepsie-Dauer beziehen sich auf den letzten Anfall

In die multivariate Analyse würden nur Frauen mit einem  $p < 0,2$  eingeschlossen werden, somit ist diese in diesem Fall nicht sinnvoll.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Studie berichtete die Mehrheit der 201 untersuchten Patienten mit Epilepsie (56,2%) über das regelmäßige Auftreten von Kopfschmerzen. Die relevanten Ergebnisse dieser Studie sind: (1) über ein Drittel der Patienten leidet unter periiktalem Kopfschmerz, (2) dieser wird meist inadäquat oder überhaupt nicht behandelt. (3) Prädiktoren des periiktalen Kopfschmerzes sind jüngeres Lebensalter bei Beginn der Epilepsie und eine antiepileptische Polytherapie. (4) Weiterhin sind tonisch-klonisch generalisierte Anfälle mit periiktalen Kopfschmerzen assoziiert. (5) Ebenfalls über ein Drittel der Patienten mit Epilepsie leidet zusätzlich unter interiktalem Kopfschmerz. Interessanterweise treten der interiktale Kopfschmerz und speziell die interiktale Migräne bei Patienten mit Epilepsie nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Dieses Ergebnis stellt die verbreitete Annahme einer Komorbidität dieser zwei Erkrankungen in Frage.

### **5.1 Periiktale Kopfschmerzen**

#### **5.1.1 Epidemiologie und Kopfschmerztypen**

Periiktale Kopfschmerzen stellen ein relevantes und häufiges Problem für Patienten mit Epilepsie dar. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass jeder dritte Patient mit Epilepsie (35,3%) an periiktalen Kopfschmerzen leidet. In anderen retrospektiven Studien variierte die Häufigkeit des PKS zwischen 28% und 65,9% (Bernasconi et al. 2001; Förderreuther et al. 2002; Ito et al. 2004; Karaali-Savrun et al. 2002; Leniger et al. 2001; Schachter et al. 1995; Schon und Blau 1987; Syvertsen et al. 2007; Yankovsky et al. 2005; HELP study group 2010)

Prospektive Daten wurden nur in einer einzigen Studie aus Hong Kong erhoben (Kwan et al. 2008), hier zeigte sich eine Prävalenz für PKS von nur 4,8%. In dieser Studie wurde prospektiv in einem 3-monatigen Zeitraum das Auftreten von periiktalen und interiktalen Kopfschmerzen bei 227 Patienten untersucht. Von Nachteil war hierbei, dass fast die Hälfte der untersuchten Patienten keine Anfälle im Beobachtungszeitraum hatte. Bezogen auf die Patienten mit Anfällen im Beobachtungszeitraum lag die Häufigkeit des PKS dennoch mit 10 % deutlich niedriger als in den anderen überwiegend europäischen und nordamerikanischen Studien. Diese niedrige Inzidenz kann möglicherweise durch die asiatische

Studienpopulation erklärt werden, es wurden mehrheitlich Chinesen aus Hong Kong untersucht. In einer aktuellen multizentrischen Studie aus Süd-Korea (HELP study group 2010) mit fast 600 Patienten berichteten mit 28% weniger Patienten über PKS als in den anderen Studien bei Patienten mit ethnisch überwiegend kaukasischem Hintergrund. Da die Prävalenz von Kopfschmerzen generell in asiatischen Ländern verglichen mit Europa und Nordamerika (Jensen und Stovner 2008) und innerhalb der USA bei Asiaten (Robbins und Lipton 2010) niedriger ist, lässt sich diese geringere Suszeptibilität möglicherweise auch auf die spezifische Situation des Anfalls-bezogenen Kopfschmerzes beziehen, dies könnte die oben aufgeführten epidemiologischen Unterschiede erklären.

In der vorliegenden Studie lag bei der Mehrzahl der Patienten mit PKS ein postiktaler Kopfschmerz vor (85,9%). Präiktale Kopfschmerzen machten bei den PKS einen Anteil von 22,5% aus. Der iktale Kopfschmerz konnte nur in einem Einzelfall analysiert werden, was aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit (kann nur bei erhaltenem Bewusstsein während des Anfalls nachvollzogen werden) zu erwarten war. In anderen Studien lag der Anteil der postiktalen Kopfschmerzen zwischen 74,2% und 98% (Bernasconi et al. 2001; Förderreuther et al. 2002; Karaali-Savrun et al. 2002; Kwan et al. 2008; Leniger et al. 2001; Schon und Blau 1987; Syvertsen et al. 2007; Yankovsky et al. 2005) und der der präiktalen zwischen 7% und 30% (Bernasconi et al. 2001; Förderreuther et al. 2002; Karaali-Savrun et al. 2002; Kwan et al. 2008; Leniger et al. 2001; Schon und Blau 1987; Syvertsen et al. 2007; Yankovsky et al. 2005). Bezogen auf die Gesamtpopulation, die in der vorliegenden Studie untersucht wurde, lag der Anteil der präiktalen Kopfschmerzen bei 8% und der der postiktalen bei 30,3%. Für die präiktalen Kopfschmerzen ist dieses Ergebnis mit dem bei Bernasconi et al. (2001) angegebenen Anteil von 11% vergleichbar. Für die postiktalen Kopfschmerzen wird bei Bernasconi et al. (2001) ein Anteil von 44% angegeben. Von einem iktalen Kopfschmerz wurde auch in einer der Studien (Karaali-Savrun et al. 2002) berichtet. Dort fand sich ebenfalls eine geringe Frequenz der iktalen Kopfschmerzen, welche bei 3,4% lag.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei den Patienten mit PKS eine hohe Kopfschmerzhäufigkeit: über 70% der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen hatten bei all ihren Anfällen Kopfschmerzen, über 90% hatten diese bei  $\geq 50\%$  ihrer epileptischen Anfälle. Im Vergleich dazu waren in der Studie von Leniger et al. (2001) bei 60% der epileptischen Anfälle diese immer mit periiktalen Kopfschmerzen

assoziiert. Bei Yankovsky et al. (2005) wird für die präiktalen Kopfschmerzen eine Kopfschmerzhäufigkeit von 75% angegeben. Die postiktalen Kopfschmerzen folgten bei 45,5% der Patienten fast immer den Anfällen, bei 27,3% der Patienten nach 75% der Anfälle, bei 16% nach der Hälfte der Anfälle und bei 11,4% nach nur einem Viertel der Anfälle (Yankovsky et al. 2005). Bei Förderreuther et al. (2002) wird allein die Kopfschmerzhäufigkeit der postiktalen Kopfschmerzen angegeben. Dort traten diese bei über der Hälfte der Anfälle (>50%) bei 65% der Patienten mit fokalen Anfällen bzw. bei 62% der Patienten mit generalisierten Anfällen auf.

In der vorliegenden Studie waren die periiktalen Kopfschmerzen meist Spannungskopfschmerz-artig (62% der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen), ein Migräne-artiger Kopfschmerz fand sich bei 26,8% der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen. Im Vergleich zu anderen Studien variierte dort die Prävalenz der Migräne-artigen PKS zwischen 25,9 % und 94,1% (Bernasconi et al. 2001; Förderreuther et al. 2002; Ito et al. 2004; Leniger et al. 2001; Schon und Blau 1987; Kwan et al. 2008; Syvertsen et al. 2007), die der Spannungskopfschmerz-artigen PKS wurde mit 34% (Förderreuther et al. 2002) und 36,5% (Leniger et al. 2001) angegeben. Hier muss jedoch beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der gewählten Definitions-Kriterien eingeschränkt ist. Bei Ito et al. (2004) wurde, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, die Dauer als Kriterium für die Definition der Migräne nach IHS nicht berücksichtigt. Bei Yankovsky et al. (2005) wurde der Migräne-artige Charakter der periiktalen Kopfschmerzen weitestgehend nach den diagnostischen Kriterien der IHS bestimmt, außer dass auch hier in einigen Fällen die Dauer der Kopfschmerzen unter vier Stunden lag. Die anderen Studien haben sich entweder auf die unveränderten IHS-Kriterien bezogen (Förderreuther et al. 2002; Leniger et al. 2001; Syvertsen et al. 2007; Kwan et al 2008) oder haben keine Angaben zu der Kopfschmerzdefinition gemacht (Schon und Blau 1987).

Wenn man die Kopfschmerztypen in Bezug zu dem zeitlichen Auftreten bei den Anfällen untersucht, so dominierten in der vorliegenden Studie bei den postiktalen Kopfschmerzen die Spannungskopfschmerz-artigen Kopfschmerzen (62,3%), gefolgt von den Migräne-artigen (23%). Bei den präiktalen Kopfschmerzen hatten jeweils knapp die Hälfte der Patienten Spannungskopfschmerz-artige (43,8%) bzw. Migräne-artige Kopfschmerzen (43,8%).

Interessanterweise hatten in der vorliegenden Studie sieben von 16 Patienten mit präiktalen Kopfschmerzen einen Migräne-artigen Kopfschmerz. Vier dieser sieben



Patienten litten auch an einer interiktalen Migräne ohne Aura, wobei sich ihre epileptischen Anfälle direkt aus einer Migräneattacke heraus entwickelten. Diese Konstellation fasst man auch als Migralepsie. Streng definitionsgemäß entwickelt sich bei einer Migralepsie jedoch ein epileptischer Anfall aus einer Migräne-Aura heraus bzw. tritt innerhalb einer Stunde nach Ende der Aura auf (The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition 2004). Zuvor wurde dieses Phänomen in der Studie von Marks und Ehrenberg (1993) bei 13 von 395 erwachsenen Patienten mit Epilepsie beschrieben. In der Literatur wurden 50 Fallberichte über eine mögliche Migralepsie veröffentlicht, jedoch haben – einem systematischen Review folgend (Sances et al. 2009) – nur zwei dieser Fälle die strengen diagnostischen Kriterien einer Migralepsie erfüllt. Bei jedem Dritten dieser Patienten handelt es sich höchstwahrscheinlich um epileptische Anfälle aus dem Occipitallappen, welche eine visuelle Migräneaura vortäuschen. In unseren vier Fällen entwickelten sich die Anfälle aus einer Migräne ohne Aura heraus, was nicht den geltenden diagnostischen Kriterien für eine Migralepsie entspricht. Allerdings wurde in der Literatur über zwei weitere vergleichbare Patienten berichtet und die Definition für Migralepsie als möglicherweise zu eng gefasst diskutiert (Maggioni et al. 2008).

#### 5.1.2 Der ikhtale Kopfschmerz – Fallberichte

Aufgrund der geringen Frequenz des ikhtalen Kopfschmerzes sind für dessen Beurteilung eher Fallberichte von Interesse.

Bei unserem Patienten handelt es sich um einen 36 Jahre alten Mann mit einer symptomatischen fokalen Epilepsie auf dem Boden einer arterio-venösen Malformation. Die Epilepsie besteht bei ihm seit dem 23. Lebensjahr und manifestiert sich in Form von einfach-fokalen, visuellen Anfällen. Die Anfälle treten drei bis acht Mal im Monat auf. Bei den ikhtalen Kopfschmerzen, welche in diesem Fall bei nur 10% der Anfälle auftreten, handelt es sich um leichte (VAS von 1,5 cm), in der rechten Schläfe lokalisierte und bis zum Hinterkopf ziehende Spannungskopfschmerz-artige Kopfschmerzen. Diese dauern – vergleichbar dem Anfall - jeweils ca. 20 Sekunden an. Die ikhtalen Kopfschmerzen konnten in dem Fall leider nur anamnestisch als solche identifiziert werden. Beweisend für das ikhtale Auftreten der Kopfschmerzen wäre eine simultane EEG-Aufzeichnung. Diese ist bei Laplante et al. (1983) in den zwei nachfolgenden Fällen eines ikhtalen Kopfschmerzes gelungen.

In dem einen Fall handelt es sich um eine 17-Jährige Frau, die eine paroxysmal auftretende und kurz dauernde "schmerzvolle Leere des Kopfes" beschrieben hat.

In diesen Episoden blieb die Patientin bei Bewusstsein. Als Bestätigung des ictalen Geschehens wurden die Kopfschmerzen durch den Beginn einer epileptischen Aktivität im EEG, die simultan von beiden Temporallappen ausging, begleitet und traten nie postiktal auf. Im zweiten Fall handelt es sich um einen 28-Jährigen Patienten, der seit dem fünften Lebensjahr unter Anfällen leidet und bei welchem häufige Kopfschmerzepisoden ohne begleitende Bewusstseinsveränderung aufgetreten sind. Diese waren ebenfalls durch einen plötzlichen Beginn und eine kurze Dauer, hier 30-60 Sekunden, charakterisiert. Er empfand ein schmerzvolles Druckgefühl oder ein Zittern in der Temporalregion. Manche dieser Episoden konnten von Kaubewegungen, Ruhelosigkeit und einer Kopfdrehung nach links, selten auch von einem generalisierten Anfall gefolgt sein. In diesem Fall konnte während der paroxysmalen Kopfschmerzen eine ictale Aktivität im Bereich des rechten Hippokampus mit rascher Ausbreitung in die rechte Amygdala mittels Tiefenelektroden nachgewiesen werden.

Es handelt sich bei diesen beiden Kasuistiken um kurz andauernde Kopfschmerzen während eines einfach-fokalen Anfalls, was vergleichbar mit unserem Fall ist.

### 5.1.3 Vergleichbarkeit der Studien

Obwohl unsere Ergebnisse vergleichbar mit anderen Studienergebnissen sind, muss hier auf die jeweils unterschiedlichen Ansätze, Studienpopulationen und Definitionen, die in den verschiedenen Studien gewählt wurden, aufmerksam gemacht werden. Einige Studien untersuchten stationäre Patienten (Bernasconi et al. 2001; Ito et al. 2004), andere Patienten aus Epilepsieambulanzen (Förderreuther et al. 2002; Leniger et al. 2001). Die vorliegende Studie wurde in einer Epilepsie-Spezialambulanz durchgeführt. Hier werden mehrheitlich Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien betreut. Auch die Einschluss- und Ausschlusskriterien unterscheiden sich. Je nach Studie wurden beispielsweise Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie (Karaali-Savrun et al. 2002), Patienten mit einer idiopathischen Epilepsie oder Patienten mit Hirnerkrankungen und –verletzungen (Ito et al. 2004) ausgeschlossen bzw. es wurden ausschließlich Patienten mit einer fokalen pharmakoresistenten Epilepsie eingeschlossen (Bernasconi et al. 2001), was in dieser Studie nicht der Fall war. Zwei Studien (Ito et al. 2004; Schachter et al.

1995) haben nur Patienten mit einem postiktalen Kopfschmerz eingeschlossen, wodurch andere Aspekte, wie z.B. die Häufigkeit der periiktalen Kopfschmerzen an sich oder die Unterscheidung nach dem zeitlichen Bezug zu den Anfällen nicht untersucht wurden. Zudem waren die Analysen der Kopfschmerzcharakteristika teilweise unvollständig. Beispielsweise haben nicht alle Studien den Kopfschmerztyp untersucht oder haben sich nur speziell auf das Auftreten der Migräne konzentriert (Bernasconi et al. 2001; Ito et al. 2004; Schon und Blau 1987).

Jedoch sind es vor allem die Definitionen, insbesondere die des zeitlichen Bezugs zu epileptischen Anfällen, die hier Unterschiede aufweisen:

#### *Präiktal*

In der vorliegenden Studie wurde als präiktal jeder Kopfschmerz bezeichnet, der vor einem Anfall beginnt und mindestens bis zum Anfall anhält. Wenn der Kopfschmerz nicht bis zum Anfall anhalten sollte, so muss dieser innerhalb 24 Stunden vor dem Anfall begonnen haben. Bei Syvertsen et al. (2007) durfte ein präiktaler Kopfschmerz nicht mehr als 24 Stunden vor einem Anfall beginnen und musste bis zum Anfallsbeginn bestehen. In der Studie von Karaali-Savrun et al. (2002) wurde ein Kopfschmerz als präiktal definiert, der vor einem Anfall begonnen und bis zum Anfallsbeginn angehalten hat. Bei Yankovsky et al. (2005) wurde nach „früh-präiktal“, d.h. einem Kopfschmerz, der innerhalb 30 Minuten vor Anfallsbeginn, und „prodromal präiktal“, d.h. einem Kopfschmerz, der 24 Stunden bis 30 Minuten vor Anfallsbeginn begonnen hat, unterschieden.

#### *Iktal*

Die Definition des ikталen Kopfschmerzes ist unstrittig, dieser tritt simultan mit den Symptomen eines epileptischen Anfalls auf (Karaali-Savrun et al. 2002).

#### *Postiktal*

Ein Kopfschmerz, der sich direkt nach Ende des epileptischen Anfalls manifestiert hat bzw. den der Patient mit Wiedererlangung des Bewusstseins wahrgenommen hat, wurde hier als postiktal beschrieben. Bei Leniger et al. (2001) wird mit postiktal jeder Kopfschmerz beschrieben, der innerhalb einer Stunde nach dem Anfall beginnt, bei Karaali-Savrun et al. (2002) jeder Kopfschmerz, der sofort nach Anfallsende beginnt, und bei Ito et al. (2004) jeder Kopfschmerz, der sich innerhalb 30 Minuten nach einem Anfall manifestiert. In einer anderen Studie muss der postiktale Kopfschmerz innerhalb von drei Stunden nach einem epileptischen Anfall beginnen und innerhalb 72 Stunden nach einer Kopfschmerzattacke aufhören (Syvertsen et al. 2007).

Durch die oben genannten Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, der Selektion der untersuchten Patienten und der Heterogenität der Definitionen ist es verständlich, dass sich die Ergebnisse teilweise unterscheiden und nicht allgemeingültig sein können. Es ist wichtig, dies bei der Beurteilung der Häufigkeit von periiktalen wie auch von interiktalen Kopfschmerzen in den verschiedenen Gruppen von Patienten mit Epilepsie zu beachten.

#### 5.1.4 Stärke und Dauer

Bei der Analyse der Kopfschmerzstärke fiel auf, dass periiktale Kopfschmerzen, insbesondere die präiktalen, sehr stark sein können und damit eine relevante Belastung darstellen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei fast der Hälfte der Patienten (47,9%) mit periiktalen Kopfschmerzen diese von schwerer (VAS  $\geq 7$  cm) Intensität waren. Dabei ist interessant, dass vor allem die präiktalen Kopfschmerzen als schwer beschrieben wurden (68,4% der Fälle mit präiktalen Kopfschmerzen). Im Vergleich dazu waren die postiktalen Kopfschmerzen meist von mittelschwerer Intensität (46,3% der Fälle mit postiktalen Kopfschmerzen). Die Untersuchung der mittleren Intensität zeigte ebenfalls die höchsten Werte bei präiktalen Kopfschmerzen ( $6,9 \pm 1,6$  cm), gefolgt von den postiktalen ( $5,9 \pm 2,3$  cm) und den iktalen (ein Fall) Kopfschmerzen (1,5 cm). Andere Studien bestätigten ebenfalls die meist starke Intensität der präiktalen Kopfschmerzen. So lag beispielsweise bei Yankovsky et al. (2005) die mittlere Intensität der präiktalen Kopfschmerzen bei 7,1 cm auf der VAS. Bei Syvertsen et al. (2007) zeigte sich wiederum, dass eine starke Kopfschmerzintensität bei 57,1% der Patienten mit präiktalen Kopfschmerzen vorlag. Die postiktalen Kopfschmerzen waren hingegen nach den Ergebnissen anderer Studien meistens von mittelstarker Intensität, was ebenfalls unserem Ergebnis entspricht. Dabei lag beispielsweise bei Yankovsky et al. (2005) die mittlere Intensität für postiktale Kopfschmerzen bei 6,7 cm auf der VAS. Auch bei Förderreuther et al. (2002) waren die postiktalen Kopfschmerzen in der Mehrzahl der Fälle (60,9%) von mittelstarker Intensität.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass auch die Dauer der periiktalen Kopfschmerzen zum Teil sehr lang und dadurch auch sehr belastend für die Patienten war. Die längste Kopfschmerzdauer betrug sieben Tage (prä- als auch postiktal). Der aufgrund der Ausreißerwerte relevantere Median lag dabei für die Dauer der präiktalen Kopfschmerzen bei fast drei Stunden und der der postiktalen

bei fünf Stunden. Die iktalen Kopfschmerzen (nur ein Fall) hielten ca. 20 Sekunden an. In anderen Studien gab es keine einheitlichen Angaben zur Dauer der periiktalen Kopfschmerzen. Bei Leniger et al. (2001) wurde beispielsweise eine mittlere Dauer des PKS mit  $12,8 \pm 15,7$  Stunden angegeben. Die mittlere Dauer der präiktalen Kopfschmerzen variierte zwischen 8,4 Stunden (Karaali-Savrun et al. 2002) und  $17 \pm 26$  Stunden (Syvertsen et al. 2007). Bei Yankovsky et al. (2005) hingegen hatte die Mehrzahl der Patienten mit präiktalen Kopfschmerzen (63,6%) „früh präiktale“ Kopfschmerzen, die zwischen fünf und 30 Minuten dauerten. Im Vergleich dazu traten „prodromal präiktale“ Kopfschmerzen mit einer Dauer zwischen 30 Minuten und 24 Stunden bei 36,4% der Patienten mit präiktalen Kopfschmerzen auf (Yankovsky et al. 2005). Die kurze Dauer der iktalen Kopfschmerzen (30 bis 60 Sekunden) wurde von Karaali-Savrun et al. (2002) bestätigt.

In den Studien wird auch die oft sehr lange Dauer der postiktalen Kopfschmerzen betont. So dauerten diese bei Karaali-Savrun et al. (2002) im Mittel 5,9 Stunden und bei Syvertsen et al. (2007) sogar  $20 \pm 31$  Stunden. Bei Förderreuther et al. (2002) berichteten 76% der Patienten mit postiktalen Kopfschmerzen von einer Kopfschmerzdauer von über vier Stunden. Die maximale Dauer lag dabei bei drei Tagen. In drei weiteren Studien (Schon und Blau 1987; Schachter et al. 1995; Yankovsky et al. 2005) wird die Dauer der postiktalen Kopfschmerzen nach jeweils unterschiedlichen Zeitspannen unterteilt, wobei die Studien teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Beispielsweise hatten bei Schon und Blau (1987) die meisten Patienten mit postiktalen Kopfschmerzen (58,8%) eine Kopfschmerzdauer von sechs bis 72 Stunden und nur 37,3% der Patienten eine Kopfschmerzdauer unter sechs Stunden. Im Gegensatz dazu hatten bei Schachter et al. (1995) die meisten Patienten mit postiktalen Kopfschmerzen (81%) eine Kopfschmerzdauer bis sechs Stunden. Bei Yankovsky et al. (2005) wiederum dauerten die postiktalen Kopfschmerzen bei der Mehrzahl der Patienten (43,2%) zwischen einer Stunde und 12 Stunden. Eine kürzere Dauer zwischen fünf Minuten und einer Stunde lag bei 29,5% der Patienten vor und besonders kurze oder lange Kopfschmerzepisoden von unter fünf Minuten oder über 24 Stunden fanden sich bei immerhin 27,3% der Patienten (Yankovsky et al. 2005).

### 5.1.5 Analgetika

In dieser Studie nahmen jeweils etwa 60% der Patienten mit periiktalen Kopfschmerzen insgesamt bzw. mit schweren periiktalen Kopfschmerzen keine Analgetika ein. Bei den restlichen Patienten, die ihren Kopfschmerz behandelt haben, handelte es sich meistens um eine Selbstmedikation (71,4% der behandelten periiktalen und 85,7% der behandelten schweren periiktalen Kopfschmerzen), so dass nur 11% aller Patienten mit periiktalen und 6% der Patienten mit schweren periiktalen Kopfschmerzen diesbezüglich einen Arzt konsultiert haben. Dies ist schon deshalb verwunderlich, da, wie oben beschrieben, die Kopfschmerzen zum Teil sehr stark und lang andauernd waren und damit sicherlich eine große Belastung für die Patienten darstellten.

Zur analgetischen Behandlung der postiktalen Kopfschmerzen werden bei Förderrheuter et al. (2002) Angaben gemacht. In dieser Studie hat keiner der Patienten seine postiktalen Kopfschmerzen mit einem vom Arzt verschriebenen Medikament behandelt. Bei 41,3% der Patienten mit postiktalen Kopfschmerzen wurde der postiktale Kopfschmerz ausschließlich mit nicht-steroidalen Analgetika behandelt. Bei Patienten mit einer postiktalen Migräne wurde bei 23,9% der Patienten keine analgetische Behandlung durchgeführt (Förderrheuter et al. 2002). In der Studie von Yankovsky et al. (2005) wurden von allen vier Patienten mit „prodromal präiktalen“ Kopfschmerzen, jedoch nur von einem der sieben Patienten mit „früh präiktalen“ Kopfschmerzen regelmäßig Analgetika eingenommen. Die postiktalen Kopfschmerzen wurden von 81,8% der Patienten mit nichtverschreibungspflichtigen Analgetika behandelt. Bei Migräne-artigen periiktalen Kopfschmerzen nahm keiner der Patienten Triptane oder andere Migräne-spezifischen Medikamente ein (Yankovsky et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls keiner der 19 Patienten mit periiktalen Migräne-artigen Kopfschmerzen mit Migräne-spezifische Medikamenten behandelt. Dabei haben Studien bereits gezeigt, dass beispielsweise orale Sumatriptane bei einigen Patienten mit einer postiktalen Migräne effektiv sind (Jacob et al. 1996; Ogunyemi et al. 1998).

Eine Erklärung für die quantitative und auch qualitative Unterbehandlung der periiktalen Kopfschmerzen kann die Überschattung durch die epileptischen Anfälle sein. Vor allem bei tonisch-klonischen Anfällen, welche laut unserer Ergebnisse signifikant häufiger mit periiktalen Kopfschmerzen assoziiert sind, können die zum

Teil heftigen motorischen Entäußerungen und der dabei auftretende Bewusstseinsverlust die Kopfschmerzen im Nachhinein vergessen lassen.

Diese These bekräftigt auch der Vergleich mit den interiktalen Kopfschmerzen, welche signifikant häufiger behandelt wurden ( $p = 0,001$ ), obwohl die periiktalen Kopfschmerzen signifikant stärker waren ( $p = 0,001$ ). Man kann argumentieren, dass der interiktale Kopfschmerz häufiger behandelt und damit wahrgenommen wird, weil er nicht wie der periiktale Kopfschmerz durch die zeitliche Bindung an den Anfall in der subjektiven Wahrnehmung des Patienten untergeht.

### 5.1.6 Prädiktoren

In der multivariaten Analyse stellten das Alter bei Beginn der Epilepsie und eine AED-Polytherapie unabhängige Prädiktoren für periiktale Kopfschmerzen dar. Beim Alter bei Beginn der Epilepsie bedeutet dies, dass je jünger der Patient bei Beginn der Epilepsie ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass periiktale Kopfschmerzen auftreten. Dabei ergab sich aus der Odds Ratio, dass mit jedem niedrigeren Jahr bei Beginn der Epilepsie das Risiko von periiktalen Kopfschmerzen um 3,7% ansteigt. Dieser Prädiktor konnte interessanterweise auch in zwei anderen Studien aufgezeigt werden (Ito et al. 2000; HELP study group 2010). Eine weitere Studie (Syvertsen et al. 2007) zeigte ein niedrigeres Erkrankungsalter bei Patienten mit Epilepsie und Kopfschmerzen, jedoch war der Unterschied nicht signifikant und in der statistischen Analyse wurden PKS und IKS zusammengefasst. Insgesamt bietet sich für das jüngere Alter bei Beginn der Epilepsie keine direkte Erklärung. In der vorliegenden Studie lag der Manifestationszeitpunkt der Epilepsie bei Patienten mit PKS etwas unter 18 Jahren. Dieses Alter bei Beginn der Epilepsie kann auf spezifische Epilepsie-Syndrome wie eine idiopathisch generalisierte Epilepsie hinweisen. Ein Zusammenhang zwischen IGE und PKS konnte zwar nicht gezeigt werden, jedoch sind tonisch-klonisch generalisierte Anfälle, welche ein häufiger Anfallstyp bei IGE sind, stark mit PKS assoziiert. Dieser Zusammenhang könnte das jüngere Alter bei Beginn der Epilepsie bei Patienten mit PKS ansatzweise erklären. Der zweite Prädiktor, die AED-Polytherapie, deutet auf eine schwer behandelbare Epilepsie, da eine Monotherapie nicht ausreicht, um die Anfälle adäquat zu behandeln. Nach Kontrolle für die Variable chronische Epilepsie blieb die AED-Polytherapie jedoch ein unabhängiger Prädiktor, sodass möglicherweise supraadditive pharmakodynamische und -kinetische Interaktionen als ursächlich für

eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Anfalls-assoziierten Kopfschmerzen diskutiert werden müssen. Weiterhin sind periiktale Kopfschmerzen signifikant häufiger mit generalisierten, primären wie auch sekundären, Anfällen assoziiert. Dieser signifikante Zusammenhang wurde bereits in anderen Studien gezeigt (Karaali-Savrun et al. 2002; Förderreuther et al. 2002; Schachter et al. 1995).

#### 5.1.7 Pathophysiologische Erklärungsansätze

Die Pathophysiologie von anfallsbezogenen Kopfschmerzen ist noch nicht umfassend geklärt, es wurden jedoch einige Hypothesen aufgestellt, die ansatzweise eine Erklärung geben können.

Zum einen kann die Pathophysiologie der postiktalen Kopfschmerzen mit einer Anfalls-bedingten kortikalen Vasodilatation und der darauf folgenden Hyperämie in den großen Venen über dem sich entladendem epileptischen Herd erklärt werden. Dadurch kann es dann zu einer Reizung und Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems kommen (Bernasconi et al. 2001; Penfield und Jasper 1954; Blumenfeld et al. 2009). Weiterhin werden vasoaktive sensorische Neuropeptide ausgeschüttet, welche die Schmerzreaktion steigern (Edvinsson und Goadsby 1995; Yankovsky et al. 2005). Damit kann auch das signifikant häufigere Auftreten von periiktalen Kopfschmerzen bei tonisch-klonisch generalisierten Anfällen erklärt werden, da es dabei zu einer das ganze Gehirn betreffenden, massiven neurogenen Entladung sowie zu stärkeren Blutfluss-Veränderungen im Vergleich zu anderen Anfallstypen kommt.

Eine Erklärung für den postiktalen Kopfschmerz nach komplex-fokalen Anfällen sind die neuronalen Entladungen, die sich zum Hirnstamm und Hypothalamus ausbreiten und vaskuläre Veränderungen auslösen können. Diese Pathophysiologie der postiktalen Kopfschmerzen nach komplex-fokalen Anfällen ist ähnlich der Migräne, was durch den Kopfschmerzcharakter begründet wird. Dieser ist bei Migräne und nach komplex-fokalen Anfällen häufig von pochendem Charakter und weist so auf ein vaskuläres Geschehen hin (Andermann und Andermann 1987; Karaali-Savrun et al. 2002). Wenn man sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie anschaut, dann traten Anfallstyp-bezogen in 15 Fällen periiktale Kopfschmerzen bei komplex-fokalen Anfällen auf, wobei nur bei zweien ein Migräne-artiger Kopfschmerz aufgetreten ist. Diese Daten unterstützen die obige Hypothese nicht. Unklar ist zudem, warum der periiktale Kopfschmerz bei manchen Patienten einen Migräne- und bei anderen



Patienten einen Spannungskopfschmerz-artigen Charakter annimmt. Möglicherweise spielen hier prädisponierende genetische Faktoren eine Rolle.

## **5.2 Interiktale Kopfschmerzen**

### 5.2.1 Epidemiologie und Kopfschmerztypen

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass interiktale Kopfschmerzen häufig bei Patienten mit Epilepsie auftreten. Jeder dritte in dieser Studie befragte Patient (34,3%) hat über diese berichtet.

Dieses Ergebnis ist mit anderen Studienergebnissen vergleichbar, dort lag der Anteil der interiktalen Kopfschmerzen zwischen 18,2% und 52,3% (Bernasconi et al. 2001; Leniger et al. 2001; Karaali-Savrun et al. 2002; Kwan et al. 2008; Yankovsky et al. 2005; Syvertsen et al. 2007).

In der vorliegenden Studie hatten etwa ein Drittel der Patienten mit interiktalen Kopfschmerzen eine Migräne (31,9%) und über die Hälfte der Patienten Spannungskopfschmerzen (56,5%). Bezogen auf alle 201 befragten Patienten litten etwa 11 % an einer Migräne, knapp 20% an einem Spannungskopfschmerz und 5% an anderen Kopfschmerzen. Diese Ergebnisse kann man mit der Lebenszeitprävalenz von Kopfschmerzen bei Erwachsenen in der europäischen Gesamtbevölkerung vergleichen, wobei für die Migräne zusätzlich die Altersverteilung von Bedeutung ist. Das häufigste Alter, in dem sich eine Migräne zum ersten Mal manifestiert, liegt für die europäische Gesamtbevölkerung in der 2. und 3. Lebensdekade. Die Migräneprävalenz erreicht jedoch ihren Höhepunkt im mittleren Alter (4.Lebensdekade) (Jensen und Stovner 2008). Somit ist es von Vorteil, dass in unserer Studie Patienten mit einem mittleren Alter von 42,8 Jahren eingeschlossen wurden, da man die Daten gut mit der Migräneprävalenz in der europäischen Gesamtbevölkerung vergleichen kann.

Die mittlere 1-Jahres-Prävalenz in der europäischen Bevölkerung betrug für alle Kopfschmerzen 51% und für Migräne 14% (Stovner et al. 2006). Die Lebenszeitprävalenzen lagen je nach Land für die Migräne zwischen 12% und 27,5% und für den Spannungskopfschmerz zwischen 34,8% und 78% (Stovner et al. 2006). Große epidemiologische Studien in den USA haben eine 1-Jahres-Prävalenz von 38% für den Spannungskopfschmerz (Schwartz et al. 1998) und von 13% für die Migräne (Lipton et al. 2001) gezeigt. In der vorliegenden Studie konnte demnach

gezeigt werden, dass im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung bei Patienten mit Epilepsie kein erhöhtes interiktales Kopfschmerz- und Migränerisiko besteht.

Die weit verbreitete Annahme einer Komorbidität von Epilepsie und Migräne basiert größtenteils auf einer einzigen Studie. Hier hatten 1,948 Patienten mit Epilepsie eine doppelt so hohe kumulative Inzidenz (entspricht Prävalenz) einer Migräne wie gesunde Verwandte ohne Epilepsie (24% vs. 12%) (Ottman und Lipton 1994). In dieser Studie wurde möglicherweise die Migräneprävalenz überschätzt, da die Definition der Migräne auf nur zwei typischen Kopfschmerzepisoden basierte, was nicht mit den aktuell durch die IHS geforderten und von uns angewandten fünf Episoden als Kriterium übereinstimmt. Auf den Daten dieser Studie basiert jedoch maßgeblich das Konzept der Komorbidität von Migräne und Epilepsie (Haut et al. 2006). Unsere Daten werden unterstützt durch die Ergebnisse anderer pro- und retrospektiver Studien. Diese zeigen eine Prävalenz der interiktalen Migräne von nur 2-8% bei Patienten mit Epilepsie, was nicht höher als in der Gesamtbevölkerung ist (Ito et al. 2004; Yankovsky et al. 2005; Kwan et al. 2008). Diese Daten zeigen, dass die Prävalenz der Migräne bei Patienten mit Epilepsie möglicherweise überschätzt wird und dass das Konzept der Komorbidität dieser zwei chronischen Erkrankungen mit einer episodischen Manifestation kritisch hinterfragt werden muss.

Aus der Überlegung heraus, dass es gemeinsame genetische Merkmale zwischen einer Migräne und einigen Formen der Epilepsie geben könnte, konnte in der vorliegenden Studie eine etwas höhere Migräneprävalenz von 18% bei Patienten mit einer IGE im Vergleich zu allen Patienten mit Epilepsie und zur Allgemeinbevölkerung demonstriert werden. Obwohl 41% der Patienten mit einer interiktalen Migräne (vs. 23% der Patienten ohne interiktale Migräne) an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie litten, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Epilepsie-Syndrom und einer interiktalen Migräne gezeigt werden. Jedoch bieten möglicherweise bestimmte, speziell in der Kindheit auftretende, idiopathische Epilepsien ein erhöhtes Risiko für eine begleitende Migräne (Clarke et al. 2009; Andermann und Zifkin 1998). Interessanterweise wurde kürzlich ein Gen-Ort für eine Migräne mit Aura in einer Region identifiziert, welche im Vorfeld mit einer Occipitotemporallappen-Epilepsie mit prominenten visuellen Symptomen in Verbindung gebracht wurde (Tikka-Kleemola et al. 2010).

### 5.2.2 Stärke und Dauer

Der interiktale Kopfschmerz war mit einer mittleren Intensität von  $4,9 \pm 2,1$  cm leichter als der periiktale (siehe oben). Die meisten Patienten hatten mittelschwere (56,5%), jedoch ca. ein Viertel der Patienten (26,1%) schwere interiktale Kopfschmerzen. Der Kopfschmerz dauerte durchschnittlich 663,2 Minuten (ca. 11 Stunden). Bei der Dauer fällt auf, dass auch der interiktale Kopfschmerz, ähnlich wie es bei dem periiktalen der Fall war, mit einem Median von drei Stunden, einer mittleren Dauer von  $11,1 \pm 26,6$  Stunden und einer Maximaldauer von acht Tagen ebenfalls sehr lange dauern konnte. Es gibt kaum Studien, die Angaben zur Dauer oder Stärke der interiktalen Kopfschmerzen machen, da der Schwerpunkt meist auf den periiktalen Kopfschmerzen liegt. Bei Yankovsky et al. (2005) hatten die interiktalen Kopfschmerzen eine mittlere Intensität von 6,2 cm. Bei Syvertsen et al. (2007) war der IKS bei 35,1% der Patienten leicht, bei 28,1% mittelschwer und bei 35,1% schwer. Die Dauer betrug in der Studie von Yankovsky et al. (2005) bei 19,4% der Patienten mit IKS fünf bis 60 Minuten, bei der Mehrheit (58,1%) 60 Minuten bis 12 Stunden und bei 22,6% weniger als fünf Minuten oder länger als 12 Stunden. Bei Syvertsen et al. (2007) wird eine mittlere Dauer des IKS von  $24 \pm 37$  Stunden angegeben.

### 5.2.3 Analgetika

Im Gegensatz zu den periiktalen Kopfschmerzen wurden die interiktalen signifikant häufiger analgetisch behandelt (siehe oben). Nur knapp über 30% der Patienten mit interiktalen und knapp über 20% der Patienten mit schweren interiktalen Kopfschmerzen nahmen keine Analgetika ein. Der Anteil an Selbstmedikation war dabei mit 47,3% bei den behandelten interiktalen und mit 42,9% bei den behandelten schweren interiktalen Kopfschmerzen geringer als bei den periiktalen Kopfschmerzen. Aus den Ergebnissen geht ebenfalls hervor, dass etwa 30% der Patienten mit interiktalen und ca. 40% mit schweren interiktalen Kopfschmerzen einen Arzt diesbezüglich konsultiert haben. Im Vergleich mit den periiktalen Kopfschmerzen sind dies dreimal (alle Kopfschmerzen) bis viermal (schwere Kopfschmerzen) so viele Patienten. Dies kann zusätzlich die These stützen, dass periiktale Kopfschmerzen, welchen durch den begleitenden Anfall zu wenig Beachtung geschenkt wird, deutlich seltener als interiktale Kopfschmerzen berichtet werden.

Zur Therapie der IKS werden ebenfalls bei Yankovsky et al. (2005) Angaben gemacht. So nahmen dort 80,6% der Patienten mit IKS nichtverschreibungspflichtige Medikamente ein. Bei den Patienten mit einer interiktalen Migräne (n = 2) wurde keiner mit Triptanen oder anderen Migräne-spezifischen Medikamenten behandelt (Yankovsky et al. 2005). Zum Vergleich nahmen in der vorliegenden Studie nur zwei der 22 Patienten mit einer interiktalen Migräne Triptane ein. Bei beiden Patienten war diese Behandlung der Migräne erfolgreich. Bei Syvertsen et al. (2007) beziehen sich die Angaben zur Analgetika-Einnahme gemeinsam auf PKS und IKS. Dabei hat die Mehrheit der Patienten nichtverschreibungspflichtige Analgetika eingenommen. Nur drei der 71 Patienten (4,2%) mit Kopfschmerzen wurden mit vom Arzt verschriebenen Medikamenten behandelt. Zwei dieser Patienten hatten schwere und einer mittelschwere Kopfschmerzen. Ein Patient hat ein Triptan ausprobiert, jedoch keinen Effekt verzeichnet.

#### 5.2.4 Prädiktoren

Nach Durchführung der multivariaten Analyse blieb das weibliche Geschlecht einziger unabhängiger Prädiktor für interiktale Kopfschmerzen. Dies ist nicht verwunderlich, da auch in der Gesamtbevölkerung Frauen häufiger an Kopfschmerzen leiden. Bei der Migräne variiert das Verhältnis Männer:Frauen zwischen 1:2 und 1:3, beim Spannungskopfschmerz liegt dieses bei 4:5 (Jensen und Stovner 2008). Nach der Analyse von epidemiologischen Studien liegt die Lebenszeitprävalenz für Kopfschmerzen in Europa nur leicht höher bei Frauen (91,6% Männer vs. 96,7% Frauen), wobei die Prävalenz der Migräne bei 13% für Männer und 25,6% für Frauen und die Prävalenz des Spannungskopfschmerzes bei 46,1% für Männer und 54,7% für Frauen liegt (Stovner et al. 2006).

### **5.3 Limitationen und Stärken der Arbeit**

Eine Limitation stellt das selektionierte Patientenkollektiv dar, da die Studie in einer Epilepsie-Spezialambulanz durchgeführt wurde. Obwohl die Patientengruppe durch die verschiedenen Epilepsiesyndrome sehr heterogen war, fand durch das Befragen in einer spezialisierten Ambulanz eine Selektion hinsichtlich schwerer behandelbarer Epilepsien statt, so dass man hinsichtlich einer Verallgemeinerung der Ergebnisse auf alle Patienten mit Epilepsie zurückhaltend sein sollte. Eine weitere Limitation ist das retrospektive Design der Studie. Einige Patienten waren bei der Datenerfassung

möglicherweise in ihrer Erinnerung eingeschränkt und konnten deshalb nicht alle Fragen genau beantworten. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass nur eindeutige Antworten bzw. Aussagen in die Auswertung einbezogen wurden. Von Vorteil ist jedoch die hohe Kopfschmerzhäufigkeit bei den Anfällen. So hatten 70% der Patienten bei jedem Anfall und bis zu 95% der Patienten bei mehr als jedem zweiten Anfall periiktale Kopfschmerzen. Ein mögliches Fehlerrisiko konnte somit gering gehalten werden.

Als Stärken der Arbeit kann man zum einen die relativ große Patientenzahl von  $n = 201$  und zum anderen die systematische Auswertung hinsichtlich unterschiedlicher Epilepsiesyndrome und -ätiologien ansehen, wodurch diese Ergebnisse an Aussagekraft gewinnen. Wichtig war es ebenfalls, einerseits genaue Definitionen der zu untersuchenden Aspekte (z.B. für die Formen des periiktalen Kopfschmerzes) zu wählen und andererseits die international üblichen definitorischen Kriterien für die Anfallstypen und Epilepsiesyndrome (ILAE) sowie für die Kopfschmerztypen (IHS) zugrunde zu legen. Dadurch können die erhobenen Ergebnisse besser nachvollzogen und mit anderen Studien verglichen werden.

#### **5.4 Fazit und Ausblick**

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass vor allem Anfalls-bezogene Kopfschmerzen eine häufige zusätzliche Belastung für Patienten mit Epilepsie darstellen, wobei einige Gruppen von Patienten hier besonders prädisponiert sind.

Als behandelnder Arzt sollte man deshalb auf periiktale Kopfschmerzen, die oftmals aufgrund der Anfälle übersehen werden, achten und diese erfragen. Auch das Anbieten einer adäquaten analgetischen Therapie könnte den betroffenen Patienten Linderung verschaffen. Während nicht-steroidale Analgetika bei einem Spannungskopfschmerz-artigen PKS helfen könnten, ist bei Migräne-artigen Kopfschmerzen eine spezifische Migräne-Therapie, z.B. mit oralen Sumatriptanen notwendig. Hier sind noch weitere Studien erforderlich, insbesondere vor dem Hintergrund eines potenziell prokonvulsiven Effektes der Triptane. Interiktale Kopfschmerzen treten bei Patienten mit Epilepsie nicht häufiger als in der Gesamtbevölkerung auf, sodass die hier vorliegenden Daten das Konzept einer generellen Komorbidität nicht unterstützen können.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Frequenz, Charakteristika sowie Prädiktoren der periiktalen, d.h. Anfalls-bezogenen, und der interiktalen, d.h. der im Anfalls-freien Intervall auftretenden, Kopfschmerzen. Es wurden Patienten mit einer Epilepsie aus einer Spezialambulanz einem semi-strukturierten Fragebogen unterzogen.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie sind im Folgenden aufgeführt:

(1) Ein Drittel aller Patienten litt unter periiktalen Kopfschmerzen, dies ist mit den Daten aus anderen retrospektiven Studien vergleichbar. Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Kopfschmerzen postiktal auf. Periiktale Kopfschmerzen waren meist von Spannungskopfschmerz-artigem Charakter, bei über einem Viertel der Patienten war der Kopfschmerz Migräne-artig. Bei vier dieser Patienten bestand eine interiktale Migräne ohne Aura, die epileptischen Anfälle entwickelten sich aus einer Migräne-Attacke heraus. Dies entspricht den weitergefassten Kriterien einer Migrälepsie. (2) Unabhängige Prädiktoren für periiktale Kopfschmerzen waren das Alter bei Beginn der Epilepsie und eine antiepileptische Polytherapie. Beide Prädiktoren deuten auf eine schwerere Form der Epilepsie als Risikofaktor für PKS hin. In der weiteren Analyse blieben die Prädiktoren jedoch unabhängig von einer chronischen Epilepsie bestehen. Interiktale Kopfschmerzen konnten als möglicher Prädiktor der PKS ausgeschlossen werden. (3) Des Weiteren sind periiktale Kopfschmerzen signifikant häufiger mit primär wie auch sekundär generalisierten Anfällen assoziiert. Dies ist verständlich, da es bei diesen Anfallstypen zu einer besonders ausgeprägten Steigerung der kortikalen Durchblutung kommt, die das meningo-trigeminale Schmerzsystem stimulieren kann. (4) Interiktale Kopfschmerzen wurden von jedem dritten befragten Patient berichtet. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung fand sich kein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Epilepsie für das Auftreten von Kopfschmerzen allgemein und von Migräne speziell. Dieses Ergebnis widerspricht dem weit verbreiteten Konzept der Komorbidität von Migräne und Epilepsie. Einziger unabhängiger Prädiktor für interiktale Kopfschmerzen ist das weibliche Geschlecht, diese Variable ist nicht spezifisch für Patienten mit Epilepsie. (5) In der vorliegenden Studie konnte eine etwas höhere Prävalenz der interiktalen Migräne bei Patienten mit einer IGE im Vergleich zu allen Patienten mit Epilepsie und zur Allgemeinbevölkerung demonstriert werden. Ein signifikanter Zusammenhang

zwischen dem Epilepsie-Syndrom und einer interiktalen Migräne konnte jedoch nicht gezeigt werden. (6) Wir konnten zeigen, dass die periiktalen Kopfschmerzen von den meisten Patienten inadäquat behandelt werden. Über die Hälfte der Patienten mit periiktalen bzw. schweren periiktalen Kopfschmerzen nahm keine Analgetika ein. Die Patienten, die ihren Kopfschmerz behandelt haben, führten meist eine Selbstmedikation durch. Eine Erklärung hierfür kann die Überschattung der Kopfschmerzen durch den epileptischen Anfall sein. Vor allem bei tonisch-klonischen Anfällen können die zum Teil heftigen motorischen Entäußerungen und der dabei auftretende Bewusstseinsverlust die Kopfschmerzen in den Hintergrund drängen. Im Vergleich zu den interiktalen wurden die periiktalen Kopfschmerzen signifikant weniger häufig behandelt, obwohl die Schmerzintensität der periiktalen Kopfschmerzen signifikant höher war. So wird bei interiktalen Kopfschmerzen dreimal (alle Kopfschmerzen) bis viermal (schwere Kopfschmerzen) so häufig ein Arzt hinsichtlich einer analgetischen Medikation konsultiert.

Der behandelnde Arzt sollte Patienten mit Epilepsie nach periiktalen und interiktalen Kopfschmerzen fragen. Durch das Anbieten einer adäquaten analgetischen Therapie wie beispielsweise von Migräne-spezifischen Medikamenten bei Migräne-artigen PKS könnte den betroffenen Patienten Linderung verschafft werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; **22**: 489-501.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; **30**: 389-399.
3. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; **24 Suppl 1**: 9-160.
4. Multi-center study on migraine and seizure-related headache in patients with epilepsy. *Yonsei Med.J.* 2010; **51**: 219-224.
5. Alper, K., Kuzniecky, R., Carlson, C., Barr, W. B., Vorkas, C. K., Patel, J. G., Carrelli, A. L., Starner, K., Flom, P. L., and Devinsky, O. Postictal psychosis in partial epilepsy: a case-control study. *Ann.Neurol.* 2008; **63**: 602-610.
6. Andermann, E. and Andermann, F. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects of migraine and epilepsy. In: Andermann, F. and Lugaresi, E. (Eds.). *Migraine and Epilepsy*. Boston, MA: Butterworth, 1987, pp. 281-291.
7. Andermann, F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res.* 1987; **1**: 213-226.
8. Andermann, F. and 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.
9. Basser, L. S. The relation of migraine and epilepsy. *Brain* 1969; **92**: 285-300.
10. Bernasconi, A., Andermann, F., Bernasconi, N., Reutens, D. C., and Dubeau, F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001; **56**: 130-132.
11. Blumenfeld, H., Varghese, G. I., Purcaro, M. J., Motelow, J. E., Enev, M., McNally, K. A., Levin, A. R., Hirsch, L. J., Tikofsky, R., Zubal, I. G., Paige, A. L., and Spencer, S. S. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2009; **132**: 999-1012.
12. Clarke, T., Baskurt, Z., Strug, L. J., and Pal, D. K. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009; **50**: 2428-2433.
13. Edvinsson, L. and Goadsby, P. J. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. *Cephalalgia* 1995; **15**: 272-276.
14. Ekman, M. and Forsgren, L. Economic evidence in epilepsy: a review. *Eur.J.Health Econ.* 2004; **5 Suppl 1**: S36-S42.



15. Fisher, R. S., van Emde, B. W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J., Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; **46**: 470-472.
16. Forderreuther, S., Henkel, A., Noachtar, S., and Straube, A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache* 2002; **42**: 649-655.
17. Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., and Sillanpaa, M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur.J.Neurol.* 2005; **12**: 245-253.
18. Gallmetzer, P., Leutmezer, F., Serles, W., Assem-Hilger, E., Spatt, J., and Baumgartner, C. Postictal paresis in focal epilepsies--incidence, duration, and causes: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; **62**: 2160-2164.
19. Gowers, W. R. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: their Causes, Symptoms and Treatment.* London: Witham, Wood & Co., 1885.
20. Haan, J., Terwindt, G. M., van den Maagdenberg, A. M., Stam, A. H., and Ferrari, M. D. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2008; **28**: 105-113.
21. Haerer, A. F., Anderson, D. W., and Schoenberg, B. S. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* 1986; **27**: 66-75.
22. Halatchev, V. N. Epidemiology of epilepsy--recent achievements and future. *Folia Med.(Plovdiv.)* 2000; **42**: 17-22.
23. Hauser, W. A. and Kurland, L. T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; **16**: 1-66.
24. Haut, S. R., Bigal, M. E., and Lipton, R. B. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol.* 2006; **5**: 148-157.
25. Hermann, B., Seidenberg, M., and Jones, J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol.* 2008; **7**: 151-160.
26. Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J. F., and Hauser, W. A. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998; **50**: 735-741.
27. Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., and Zalutsky, R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007; **68**: 326-337.
28. Ito, M., Nakamura, F., Honma, H., Takeda, Y., Kobayashi, R., Miyamoto, T., and Koyama, T. Clinical factors associated with post-ictal headache in patients with epilepsy. *Acta Neurol.Scand.* 2000; **102**: 129-131.

29. Ito, M., Adachi, N., Nakamura, F., Koyama, T., Okamura, T., Kato, M., Kanemoto, K., Nakano, T., Matsuura, M., and Hara, S. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia* 2004; **24**: 23-28.
30. Jacob, J., Goadsby, P. J., and Duncan, J. S. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology* 1996; **47**: 1104.
31. Janszky, J., Fogarasi, A., Toth, V., Magalova, V., Gyimesi, C., Kovacs, N., Schulz, R., and Ebner, A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; **11**: 125-129.
32. Jensen, R. and Stovner, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008; **7**: 354-361.
33. Kanner, A. M., Soto, A., and Gross-Kanner, H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; **62**: 708-713.
34. Karaali-Savrun, F., Goksan, B., Yeni, S. N., Ertan, S., and Uzun, N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *Seizure.* 2002; **11**: 67-69.
35. Karouni, M., Arulthas, S., Larsson, P. G., Rytter, E., Johannessen, S. I., and Johannessen, L. C. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2010.
36. Kwan, P., Man, C. B., Leung, H., Yu, E., and Wong, K. S. Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study. *Epilepsia* 2008; **49**: 1099-1102.
37. Laplante, P., Saint-Hilaire, J. M., and Bouvier, G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology* 1983; **33**: 1493-1495.
38. Launer, L. J., Terwindt, G. M., and Ferrari, M. D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; **53**: 537-542.
39. Leniger, T., Isbruch, K., von den, D. S., Diener, H. C., and Hufnagel, A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 1176-1179.
40. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., and Reed, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; **41**: 646-657.
41. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T., and Jensen, R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur.J.Epidemiol.* 2005; **20**: 243-249.
42. Maggioni, F., Mampreso, E., Ruffatti, S., Viaro, F., Lunardelli, V., and Zanchin, G. Migraine: is the current definition too narrow? *Headache* 2008; **48**: 1129-1132.
43. Marks, D. A. and Ehrenberg, B. L. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993; **43**: 2476-2483.

44. Mormann, F., Kreuz, T., Andrzejak, R. G., David, P., Lehnertz, K., and Elger, C. E. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res.* 2003; **53**: 173-185.
45. Nair, D. R., Najm, I., Bulacio, J., and Luders, H. Painful auras in focal epilepsy. *Neurology* 2001; **57**: 700-702.
46. Ogunyemi, A. and Adams, D. Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan. *Can.J.Neurol.Sci.* 1998; **25**: 151-153.
47. Ottman, R. and Lipton, R. B. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; **44**: 2105-2110.
48. Ottman, R. and Lipton, R. B. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996; **47**: 918-924.
49. Penfield, W. and Jasper, H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* London: Churchill, 1954.
50. Petitmengin, C., Baulac, M., and Navarro, V. Seizure anticipation: are neurophenomenological approaches able to detect preictal symptoms? *Epilepsy Behav.* 2006; **9**: 298-306.
51. Radtke, A. and Neuhauser, H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; **49**: 79-89.
52. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., and Olesen, J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J.Clin.Epidemiol.* 1991; **44**: 1147-1157.
53. Rasmussen, B. K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; **21**: 774-777.
54. Robbins, M. S. and Lipton, R. B. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin.Neurol.* 2010; **30**: 107-119.
55. Sances, G., Guaschino, E., Perucca, P., Allena, M., Ghiotto, N., and Manni, R. Migraine: a call for a revision of the definition. *Epilepsia* 2009; **50**: 2487-2496.
56. Scaramelli, A., Braga, P., Avellanal, A., Bogacz, A., Camejo, C., Rega, I., Messano, T., and Arciere, B. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure.* 2009; **18**: 246-250.
57. Schachter, S.C., Richman, K., Loder, E., Beluk, S. Self-Reported Characteristics of Postictal Headaches. *J. Epilepsy.* 1995; **8**: 41-43.
58. Schon, F. and Blau, J. N. Post-epileptic headache and migraine. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1987; **50**: 1148-1152.
59. Schulze-Bonhage, A., Kurth, C., Carius, A., Steinhoff, B. J., and Mayer, T. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res.* 2006; **70**: 83-88.

60. Schwartz, B. S., Stewart, W. F., Simon, D., and Lipton, R. B. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; **279**: 381-383.
61. Stovner, L. J., Zwart, J. A., Hagen, K., Terwindt, G. M., and Pascual, J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur.J.Neurol.* 2006; **13**: 333-345.
62. Syvertsen, M., Helde, G., Stovner, L. J., and Brodtkorb, E. Headaches add to the burden of epilepsy. *J.Headache Pain* 2007; **8**: 224-230.
63. Tikka-Kleemola, P., Arto, V., Vepsalainen, S., Sobel, E. M., Raty, S., Kaunisto, M. A., Anttila, V., Hamalainen, E., Sumelahti, M. L., Ilmavirta, M., Farkkila, M., Kallela, M., Palotie, A., and Wessman, M. A visual migraine aura locus maps to 9q21-q22. *Neurology* 2010; **74**: 1171-1177.
64. Yankovsky, A. E., Andermann, F., and Bernasconi, A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; **46**: 1241-1245.
65. Yankovsky, A. E., Andermann, F., Mercho, S., Dubeau, F., and Bernasconi, A. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology* 2005; **65**: 1979-1981.
66. Young, G. B. and Blume, W. T. Painful epileptic seizures. *Brain* 1983; **106 (Pt 3)**: 537-554.

## **8. Abkürzungen**

|        |                                       |
|--------|---------------------------------------|
| AED    | antiepileptische Medikation           |
| bzw.   | beziehungsweise                       |
| CI     | Confidence Intervall                  |
| cMRT   | kraniale Magnet-Resonanz-Tomographie  |
| EEG    | Elektroenzephalogramm                 |
| et al. | et alii (Lateinisch für „und andere“) |
| ggf.   | gegebenenfalls                        |
| KS     | Kopfschmerz                           |
| IGE    | idiopathisch generalisierte Epilepsie |
| IHS    | International Headache Society        |
| IKS    | interiktaler Kopfschmerz              |
| ILAE   | International League Against Epilepsy |
| MW     | Mittelwert                            |
| OR     | Odds Ratio                            |
| PKS    | periiktaler Kopfschmerz               |
| SD     | Standardabweichung                    |
| TLE    | Temporallappenepilepsie               |
| VAS    | Visual Analogue Scale                 |
| vs.    | versus (Lateinisch für „gegen“)       |
| z.B.   | zum Beispiel                          |
| ZNS    | zentrales Nervensystem                |

## **9. Danksagung**

Mein Dank für die sehr gute Betreuung und die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. Martin Holtkamp. Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Epilepsieambulanz und den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Epileptologie an der Charite, vor allem bei Frau Dr. L. Ghaeni und Frau Dr. J. Matzen für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mich die ganze Zeit während meines Studiums unterstützt haben und ohne die ich nicht so weit gekommen wäre. Auch geht mein Dank an meinen Freund Daniel, der mich stets motiviert hat und für die erforderliche Abwechslung sorgte.

## Fragebogen: Kopfschmerz bei Patienten mit Epilepsie

1. Patienten-Nummer: \_\_\_\_\_

2. Alter: \_\_\_\_\_

3. Geschlecht: männlich \_\_\_\_\_ weiblich \_\_\_\_\_

4. Bitte beschreiben Sie Ihre epileptischen Anfälle

---

---

---

---

5. Seit welchem Lebensjahr treten bei Ihnen epileptische Anfälle auf?

\_\_\_\_\_

6. Wie viele Anfälle hatten Sie insgesamt in Ihrem Leben?

\_\_\_\_\_

7. Wann war Ihr letzter Anfall?

\_\_\_\_\_

8. Wie häufig treten bei Ihnen epileptische Anfälle auf?

\_\_\_\_\_/Tag  
\_\_\_\_\_/Woche  
\_\_\_\_\_/Monat  
\_\_\_\_\_/Jahr

**9. Wann treten die Anfälle im tageszeitlichen Verlauf überwiegend auf?**

- aus dem Schlaf
- < 1 Stunde nach dem Erwachen
- nachmittags
- keine tageszeitliche Bindung

**10. Nur bei Frauen:**

**Treten Anfälle gehäuft (über 50%) während Ihrer Periode auf?**

- ja
- nein

**11. Welche Antiepileptika nehmen Sie zur Zeit und in den letzten 3 Monaten ein (Substanz, Tagesdosis, Verteilung über den Tag)?**

---

---

---

**12. Welche weiteren Medikamente nehmen Sie zur Zeit und in den letzten 3 Monaten ein (Substanz, Tagesdosis, Verteilung über den Tag)?**

---

---

---

**13. Haben Sie zur Zeit und hatten Sie früher andere Erkrankungen des Gehirns als die Epilepsie (z.B. Schlaganfall, Multiple Sklerose etc.)?**

---

---

---



**14. Treten bei Ihnen Kopfschmerzen an dem Tag Ihrer epileptischen Anfälle auf?**

- ja       nein

wenn nein, bitte weiter mit Frage 29

**15. Treten diese Kopfschmerzen bei > 50% der epileptischen Anfällen auf?**

- ja       nein

**16. Wann treten diese Kopfschmerzen auf?**

- Kopfschmerzen beginnen vor dem Anfall und sind vor dem Anfall beendet
- Kopfschmerzen treten ausschließlich während des Anfalls auf
- Kopfschmerzen beginnen nach dem Anfall
- Kopfschmerzen beginnen vor dem Anfall und halten bis nach dem Anfall an

**17. Bei welchen Anfallstypen treten diese Kopfschmerzen auf?**

---

---

**18. Wie lange halten diese Kopfschmerzen an? Bitte geben Sie den Beginn und das Ende in Bezug auf den epileptischen Anfall an.**

---

**19. Bitte kreuzen Sie auf der Skala von 0 bis 10 die maximale Stärke dieser Kopfschmerzen an**

\_\_\_\_\_

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**20. Bitte beschreiben Sie die Art dieses Kopfschmerzes**

- dumpf-drückend
- stechend
- pulsierend

weiteres \_\_\_\_\_

**21. An welchem Ort Ihres Kopfes spüren Sie den Kopfschmerz hauptsächlich?**

- einseitig
  - links
  - rechts
- beidseitig
- Stirn
- Schläfe
- Scheitel
- Hinterhaupt
- im ganzen Kopf

**22. Wird der Kopfschmerz durch körperliche Betätigung stärker?**

- ja       nein

**23. Wird der Kopfschmerz von Übelkeit und Erbrechen begleitet?**

- ja       nein

**24. Ist der Kopfschmerz so unangenehm, dass Sie sich am liebsten in ein ruhiges/dunkles Zimmer zurückziehen?**

- ja       nein

**25. Gehen diesen Kopfschmerzen neurologische Beschwerden wie Sehstörungen, Sprachstörungen oder Missempfindungen im Gesicht bzw. Arm voraus?**

- ja       nein

wenn ja, bitte beschreiben (Art der Beschwerden, Seite)

---

---

**26. Behandeln Sie den Kopfschmerz mit Schmerzmedikamenten?**

- ja       nein

wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

**27. Lindern diese Medikamente den Kopfschmerz ausreichend?**

- immer       manchmal       nie

**28. Nehmen Sie diese Medikamente nach Beratung durch Ihren Arzt?**

- ja       nein

**29. Treten bei Ihnen Kopfschmerzen unabhängig von epileptischen Anfällen auf?**

- ja       nein

wenn nein, sind keine weiteren Fragen zu beantworten

**30. Wie viele Tage pro Monat leiden Sie unter Kopfschmerzen?**

\_\_\_\_\_

**31. Bitte kreuzen Sie auf der Skala von 0 bis 10 die maximale Stärke dieser Kopfschmerzen an**

\_\_\_\_\_

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**32. Wie lange hält der Kopfschmerz an?**

\_\_\_\_\_

**33. Bitte beschreiben Sie die Art dieses Kopfschmerzes**

- dumpf-drückend  
 stechend  
 pulsierend  
 weiteres \_\_\_\_\_

**34. An welchem Ort Ihres Kopfes spüren Sie diesen Kopfschmerz hauptsächlich?**

- einseitig
  - links
  - rechts
- beidseitig
- Stirn
- Schläfe
- Scheitel
- Hinterhaupt
- im ganzen Kopf

**35. Wird der Kopfschmerz durch körperliche Betätigung stärker?**

- ja       nein

**36. Wird der Kopfschmerz von Übelkeit und Erbrechen begleitet?**

- ja       nein

**37. Ist der Kopfschmerz so unangenehm, dass Sie sich am liebsten alleine in ein ruhiges/dunkles Zimmer zurückziehen?**

- ja       nein

**38. Gehen diesen Kopfschmerzen neurologische Beschwerden wie Sehstörungen, Sprachstörungen oder Missempfindungen im Gesicht bzw. Arm voraus?**

- ja       nein

wenn ja, bitte beschreiben (Art der Beschwerden, Seite)

---

---

**39. Behandeln Sie diesen Kopfschmerz mit Schmerzmedikamenten?**

- ja       nein

wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

**40. Lindern diese Medikamente diesen Kopfschmerz ausreichend?**

immer       manchmal       nie

**41. Nehmen Sie diese Medikamente nach Beratung durch Ihren Arzt?**

ja       nein

**42. Gibt es in Ihrer näheren Verwandtschaft (Eltern, Geschwister, Kinder) jemanden, der unter ähnlichen Kopfschmerzen wie Sie leidet?**

ja       nein

**43. Nur bei Frauen:**

**Treten diese Kopfschmerzen gehäuft (> 50%) während Ihrer Periode auf?**

ja       nein

## **Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## Publikationsliste

- **„Peri- and interictal headache in patients with epilepsy“**  
Beate Wawrzyniak, Leyli Ghaeni, Julia Matzen, Martin Holtkamp  
Vortrags-Präsentation der Dissertationsergebnisse auf der European Students´ Conference in Berlin, 29.09. – 03.10.2008.
- **„Frequenz, Charakteristika und Prädiktoren des peri- und interiktalen Kopfschmerzes bei Epilepsie“**  
Beate Wawrzyniak, Leyli Ghaeni, Julia Matzen, Martin Holtkamp  
Posterpräsentation auf der 6. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie in Rostock, 20.-23.Mai 2009  
2009 Epilepsia suppl. 5, **50**: 37.
- **„Interictal and periictal headache in patients with epilepsy“**  
Beate Wawrzyniak, Leyli Ghaeni, Julia Matzen, Martin Holtkamp  
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (im Review).

## **Erklärung**

„Ich, Beate Wawrzyniak, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Periiktaler und interiktaler Kopfschmerz bei Patienten mit Epilepsie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den.....