

Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Primäre Kopfschmerzen bei Patienten mit
juveniler myoklonischer Epilepsie –
Prävalenz und mögliche pathophysiologische Mechanismen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ira Marina Klaus

aus

Bayreuth

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Philip Lang
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christoph Schankin
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FCRC
Tag der mündlichen Prüfung:	22.11.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Grundlagen	8
2.1	Migräne.....	8
2.1.1	Epidemiologie	8
2.1.2	Klinik	8
2.1.3	Pathophysiologie	11
2.1.4	Genetik.....	14
2.1.5	Diagnostisches Vorgehen	14
2.1.6	Therapie.....	15
2.1.6.1	Therapie der Migräneattacke	15
2.1.6.2	Migräneprophylaxe.....	16
2.2	Spannungskopfschmerzen	17
2.2.1	Epidemiologie	17
2.2.2	Klinik	17
2.2.3	Pathophysiologie und Genetik	19
2.2.4	Diagnostisches Vorgehen	20
2.2.5	Therapie.....	20
2.3	Juvenile Myoklonische Epilepsie	22
2.3.1	Epidemiologie	22
2.3.2	Klinik	22
2.3.3	Pathophysiologie	23
2.3.4	Genetik.....	24
2.3.5	Diagnostisches Vorgehen	25
2.3.6	Therapie & Verlauf	25
3	Material und Methoden	26
3.1	Patientenkollektiv und Rekrutierung	26

3.1.1	Versand.....	26
3.1.2	Nonresponder	26
3.2	Fragebogen	27
3.3	EEG-Evaluation.....	29
3.4	Statistische Auswertung	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Studienpopulation.....	30
4.2	Prävalenz primärer Kopfschmerzen	30
4.3	Anfallssemiologie und EEG-Befunde	31
4.4	Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und JME	33
4.5	Risikofaktoren.....	34
4.6	EEG-Charakteristika und Assoziation mit Kopfschmerzen	38
5	Diskussion.....	41
5.1	Limitationen	45
6	Zusammenfassung.....	47
7	Literaturverzeichnis	48
8	Abkürzungsverzeichnis	58
9	Anhang.....	60
10	Danksagung	71

1 Einleitung

Migräne und Epilepsie zählen mit einer Prävalenz von ca. 12% (1) bzw. 0,5 – 1 % (2) zu relativ häufigen Erkrankungen innerhalb der Bevölkerung. Beide Erkrankungen gehören zur Gruppe der neurologischen Erkrankungen mit paroxysmaler Manifestation. Zwischen den einzelnen Episoden sind die Patienten häufig komplett symptom- und beschwerdefrei (3). Der Migränekopfschmerz wird zu den idiopathischen, primären Kopfschmerzen gerechnet. Sekundär bedingte Kopfschmerzen können allerdings auch einen migräneartigen Charakter annehmen (4). Bei den Epilepsien kann ebenfalls zwischen primär idiopathischen und sekundär symptomatischen Formen unterschieden werden. Bei der idiopathischen Epilepsie ist die Ursache unbekannt bzw. wird in einer genetischen Prädisposition gesehen. Symptomatische Epilepsien sind durch andere Erkrankungen, meist strukturelle Läsionen oder angeborene Veränderungen (z. B. ein Schädel-Hirn-Trauma, Tumor oder eine arteriovenöse Malformation) bzw. neurodegenerative Erkrankungen oder metabolische Störungen (4, 5) bedingt. Sowohl bei der Migräne als auch bei der Epilepsie ist pathophysiologisch in der Migräneattacke bzw. dem epileptischen Anfall eine paroxysmale Funktionsstörung des zerebralen Kortex bedeutsam (6). Als Korrelat der paroxysmalen und reversiblen neurologischen Symptome bei der Migräne mit Aura wird die sogenannte Cortical Spreading Depression (CSD) angesehen (7). Im entsprechenden Tiermodell können von einem beliebigen Punkt des Kortex, bevorzugt aber der okzipitale Kortex, aus neuronale Exzitationswellen ausgelöst werden, welche sich dann vom Entstehungsfokus konzentrisch mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm/min über den Kortex ausbreiten, jedoch meist auf eine Kortexhälfte beschränkt bleiben (8). Durch bildgebende Verfahren konnte auch beim Menschen die CSD als Mechanismus der Aura bewiesen werden (7). Interiktal besteht ein unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund. Epidemiologische Studien bezüglich Migräne und Epilepsie zeigen höhere Prävalenzen für das gemeinsame Auftreten bei einem Patienten, als es auf Grund der Einzelprävalenzen zu erwarten wäre. Daraus ergibt sich ein möglicher Zusammenhang der beiden Erkrankungen. Ottman und Lipton konnten anhand strukturierter Telefoninterviews mit 1948 Epilepsiepatienten

sowie 1411 Angehörigen zeigen, dass Migräne und Epilepsie komorbid sind. Die Migräneprävalenz betrug bei den Patienten mit Epilepsie 24% und 26% bei deren Angehörigen. In der Kontrollgruppe betrug die Migräneprävalenz unter Angehörigen ohne Epilepsie nur 15%. Epilepsiepatienten sowie deren Angehörige wiesen somit ein 2,4-fach erhöhtes Risiko auf, an einer Migräne zu erkranken (9).

Bei beiden Erkrankungen können zahlreiche gemeinsame Symptome wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheitszustände, sowie das Auftreten von reversiblen neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen (Aura) vor einem Anfall/ einer Attacke beobachtet werden. Des Weiteren kommt es zu Überschneidungen hinsichtlich der Epilepsie- und Migräneprophylaxe. Zu den häufig bei beiden Erkrankungen eingesetzten Medikamenten zählen Valproinsäure und Topiramate. Auch ähnliche Risiko- und Triggerfaktoren können bei beiden Erkrankungen beobachtet werden. So können Schlafmangel, Alkoholkonsum, Hormonschwankungen oder Stress bei entsprechender Prädisposition einen epileptischen Anfall (10) oder eine Migräneattacke (11) auslösen. Ferner gibt es Hinweise auf eine schlechtere Prognose der Epilepsie, z. B. durch schlechteres Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie, bei einer bestehenden Komorbidität von Epilepsie und Migräne (12).

Eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie beider Erkrankungen wird derzeit einer kortikalen Übererregbarkeit beigemessen (13). Die erhöhte zerebrale Erregbarkeit des Kortex kann auf Mutationen von Ionenkanälen beruhen. Genetische Analysen zeigten u. a. Mutationen von Natriumkanälen (14). Es konnten jedoch auch Mutationen in Kalzium-, Chlorid- und Kaliumkanälen lokalisiert werden (6, 15, 16). Ferner spricht die International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) hinsichtlich Epilepsie und Migräne u. a. auch von einer Sonderform, welche als Migrälepsy bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um epileptische Anfälle, welche durch Migräneattacken getriggert werden sollen (4). Weiterhin ist gut bekannt, dass epileptische Anfälle auch für das Auslösen von Kopfschmerzattacken verantwortlich sein können (postiktaler Kopfschmerz, (17)). Veränderungen im EEG können sowohl bei epileptischen Anfällen (Polyspikes und Spike-Wave-Komplexe) als auch – jedoch viel seltener und unspezifischer – bei

Migräneattacken (paroxysmale oder generalisierte Dysrhythmie) aufgezeichnet werden (15, 18).

Damit bestehen multiple Überschneidungen und Ähnlichkeiten zwischen Migräne und Epilepsie in Bezug auf Risiko- und Triggerfaktoren, Medikamente zur Prophylaxe sowie pathophysiologische Mechanismen. Die Untersuchung der Häufigkeit von primären Kopfschmerzen (Migräne) bei Patienten mit einem klinisch und genetisch eng definierten generalisierten Epilepsiesyndrom soll in dieser Arbeit derartige Überlappungen untersuchen und mögliche gemeinsame Mechanismen erarbeiten.

Dabei sind wir folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Wie häufig sind primäre Kopfschmerzen bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME), einer Unterform der idiopathischen generalisierten Epilepsien?
- Sind die Kopfschmerzprävalenzen bei Patienten mit JME höher als in der Normalbevölkerung?
- Welches sind Risikofaktoren für das Auftreten von Migräne (Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura) und Spannungskopfschmerzen bei Patienten mit JME?
- Finden sich bei Patienten mit JME Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer primären Kopfschmerzerkrankung und den pathologischen Veränderungen im interiktalen EEG?
- Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Migräneattacke und einem epileptischen Anfall?

2 Grundlagen

2.1 Migräne

2.1.1 Epidemiologie

Die Migräne zählt neben den Spannungskopfschmerzen zu den häufigsten primären Kopfschmerzkrankungen. Die Prävalenz der Migräne beträgt 6 – 8% für Männer und 16 – 24 % für Frauen (1, 19). Die Lebenszeitprävalenz für Frauen liegt bei über 30%; für Männer bei ca. 13 % (20). Migräneattacken dauern bei Frauen meist länger und treten häufiger auf (21), was u. a. zu einer Überrepräsentation von Frauen in vielen Studien führt. Der Beginn liegt meist in der Pubertät. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne ca. 4 – 5%, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken wird zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr erreicht (22). Nach der Menopause sowie für die Mehrzahl der Patientinnen während der Schwangerschaft nimmt die Häufigkeit und Dauer der Migränekopfschmerzen wieder ab (23).

Man unterscheidet zwei Arten von Migräneattacken, die Migräne ohne Aura und die Migräne mit Aura. Ca. 15 - 25 % aller Migränepatienten haben Auren, wobei Patienten sowohl Attacken mit als auch ohne Aura haben können.

2.1.2 Klinik

Die Migräne wird von der International Headache Society (IHS) in der International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) als Erkrankung mit rezidivierenden Kopfschmerzattacken (mindestens 5 an der Zahl) definiert, die zwischen vier und 72 Stunden anhalten (4). Es handelt sich typischerweise oft um pulsierend-pochende, einseitige Kopfschmerzen („pulsierende Hemikranie“), wobei die Seite der Kopfschmerzlokalisierung von Attacke zu Attacke bzw. auch während einer Attacke wechseln kann. Die Schmerzen finden sich v. a. orbital (67,1%), temporal (58%) oder frontal (55,9%) (24). Die Patienten berichten von sehr stark ausgeprägten Schmerzen, welche sich unter körperlicher Belastung verstärken (25). Bei einem Drittel der Patienten bestehen holozepale Kopfschmerzen (26).

Im Weiteren sind für die Diagnosestellung der Migräne bedeutsam das Auftreten von Übelkeit oder Appetitlosigkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit mit Rückzugstendenz in dunkle ruhige Räume sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl (4).

Tabelle 1 Diagnosekriterien für Migräne ohne Aura

IHS 1.1 Migräne ohne Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen**
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 – 72 Stunden anhalten**
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:**
 - 1. einseitige Lokalisation**
 - 2. pulsierender Charakter**
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität**
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung**
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:**
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen**
 - 2. Photophobie und Phonophobie**
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen**

Quelle: (4)

Bei ca. 15 – 25 % der Migränepatienten kommt es vor der eigentlichen Kopfschmerzattacke zu reversiblen neurologischen Positiv- und /oder Negativphänomenen (Migräneaura). Treten diese Symptome auf, spricht man von einer Migräne mit Aura (Migraine accompagnée oder klassische Migräne). Typisch und auch am häufigsten ist die visuelle Aura, die mit visuellen Symptomen wie Gesichtsfelddefekte (Flimmerskotom) und gezackten Figuren (Fortifikationen) einhergeht. Es können aber auch halbseitige

Sensibilitätsstörungen, Paresen oder Schwindel sowie Sprach- und Sprechstörungen auftreten (27). Die Aura entwickelt sich häufig innerhalb von fünf bis 20 Minuten und hält maximal 60 Minuten an. Erst danach setzen in der Mehrzahl der Betroffenen die eigentlich Kopfschmerzen ein (4). Gerade bei älteren Patienten können die Aurasymptome aber auch isoliert ohne Kopfschmerzen auftreten (28).

Tabelle 2 Diagnosekriterien für Migräne mit Aura

IHS 1.2 Migräne mit Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen**
- B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche**
 - 1. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
 - 2. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
 - 3. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- C. Wenigstens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt**
 - 1. homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome
 - 2. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf
 - 3. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an
- D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten**
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen**

Quelle: (4)

Biologische Faktoren und Umwelteinflüsse können bei entsprechender Prädisposition eine Migräneattacke auslösen. Zu solchen Triggerfaktoren gehören u. a. Hormonschwankungen, z. B. im Rahmen der Menstruation, vorheriger Alkoholgenuss, Änderung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Stress sowie auch Entstressung, Abfall des Koffeinspiegels bei sonst regelmäßigem Kaffeekonsum oder - dieses ist aber umstritten - bestimmte Nahrungsmittel (Rotwein, Schokolade, bestimmte Käsesorten und Zitrusfrüchte). Weiterhin werden von den Patienten häufig Wettereinflüsse v. a. Föhnwindbrüche in Süddeutschland als Erklärung gegeben (18, 29). Hoffmann et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Wettereinflüssen und dem Auftreten von Migräneattacken zeigen. Vor allem eine niedrige Außentemperatur, sowie eine hohe relative Feuchtigkeit trugen zur Entstehung von Migräneattacken bei (30).

Neben den oben genannten möglichen Triggerfaktoren können Prodromalsymptome mehrere Stunden vor der eigentlichen Migräneattacke auftreten. Die Patienten berichten u. a. von Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Nackensteifigkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, verschwommenem Sehen, Gähnen oder Blässe (4, 31).

2.1.3 Pathophysiologie

Generell handelt es sich bei der Migräne um eine Kopfschmerzkrankung mit systemischer Manifestation (Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Photosensitivität etc.), dessen Ursache nur schwer zu entschlüsseln ist. Die ursprüngliche Idee war ein vaskulär bedingter Kopfschmerz. Man geht inzwischen jedoch davon aus, dass vaskuläre Veränderungen nur eine Begleiterscheinung darstellen und es sich möglicherweise eher um eine neuronale Fehlfunktion handelt (32). Da das Gehirn an sich schmerzempfindlich ist, wird den Hirnhäuten (Meningen) eine besondere Bedeutung am Mechanismus der Schmerzentstehung innerhalb der Migräneattacke zugewiesen (33, 34). Für die Entstehung von Migränekopfschmerzen werden derzeit verschiedene Faktoren diskutiert.

Eine Erklärungsmöglichkeit zur Entstehung der Migräne liefert das Modell der Cortical Spreading Depression (CSD). Dabei handelt es sich um von einem

beliebigen Punkt des Kortex tierexperimentell durch Injektion von hochkonzentrierter KCl-Lösung (35) auslösbare neuronale Exzitationswellen, welche sich vom Entstehungsfokus aus konzentrisch mit einer Geschwindigkeit von 2 – 3 mm/min über den Kortex ausbreiten. Die Exzitationswelle bleibt dabei in der Regel auf eine Kortexhälfte beschränkt. Sowohl Skotome, Fortifikationen als auch die Minderdurchblutung bei Migränepatienten („spreading oligoema“) (36) während einer Migräneaura breiten sich mit einer ähnlichen Geschwindigkeit wie die oben erwähnten neuronalen Exzitationswellen über den Kortex aus. Somit scheint die CSD ein Korrelat für die Migräneaura (35) zu sein. Weiterhin liefert das Model der CSD Hinweise auf eine Übererregbarkeit des Kortexes (37). Durch die neuronale Übererregung kommt es zu einem Austritt von Kaliumionen aus den Zellen, welches wiederum nozizeptive trigeminale Afferenzen in den Hirnhäuten aktiviert bzw. auch sensibilisiert.

Im weiteren kommt es dann zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Substanz P, NO, aber auch Serotonin. Dies führt u. a. zu einer lokalen neurogenen Entzündung der Meningen, sowie zur Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems (38). Zhang et al. konnten erstmals am Rattenmodell zeigen, dass die Induktion einer CSD tatsächlich zur Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems führen kann und so an der Entstehung des Migränekopfschmerzes mitbeteiligt ist. Interessanterweise führt die CSD im Rattenmodell in den meisten Fällen (68%) ungefähr 14 Minuten nach Induktion zur Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems (39). Diese verzögerte Aktivierung könnte relevant sein für das verzögerte Auftreten des Migränekopfschmerzes, welcher typischerweise häufig ca. 20 Minuten nach Beginn der ersten Aurasymptome auftritt.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein weiterer möglicher Ansatzpunkt. Es wurden bei Migränepatienten u. a. Störungen im Serotoninhaushalt gefunden. Diese kennzeichnen sich v. a. durch alternierende Serotonin-Plasma-Spiegel, welche interiktal erniedrigt sind und während den Migräneattacken deutlich ansteigen (40). Das neuronal freigesetzte Serotonin wird entweder nach Freisetzung wieder in Speichervesikel aufgenommen oder unter Beteiligung der Monoaminoxidase A zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut. Deren Konzentration im Urin verhält sich entgegengesetzt zur Serotonin-

Plasma-Konzentration bei Migränepatienten (41). Weiterhin ist die Serotonin-Konzentration in Thrombozyten während einer Migräne ohne Aura reduziert (40, 42).

Spezielle Migränemedikamente (Triptane) beruhen auf einem Agonismus an 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptoren), welche an inhibitorische G-Proteine gekoppelt sind. Durch Regelung von spannungsabhängigen Kaliumkanälen tragen diese zur Steuerung des Membranpotentials und somit zur Erregbarkeit der Zelle bei. Die Rezeptoren sind auf duralen nozizeptiven Afferenzen und an Neuronen des Hirnstamms lokalisiert (43, 44). 5-HT_{1B/D}-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. das Migräneprophylaktikum Methysergid senken die Antwort nozizeptiver trigeminaler Neurone und reduzieren so die Freisetzung von Substanz P aus den Endigungen der primären Afferenzen (45, 46).

Als wirksam für die Akuttherapie der Migräne haben sich Medikamente erwiesen, welche auf einem 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren-Agonismus beruhen (47). Dazu gehört v. a. die Substanzklasse der Triptane wie z. B. das Sumatriptan als Leitsubstanz.

Es gibt weiterhin Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Mutationen am P-/Q-Kalziumkanal und der Entstehung eines Migränekopfschmerzes. Man weiß von Genmutationen auf Chromosom 19 (19p13.1) (16), welche für einen P-/Q-Kalziumkanal (CACNA1A: α 1A-Untereinheit des spannungsgesteuerten neuronalen P/Q-Typ-Kalziumkanals) kodieren und bei der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) als Sonderfall der Migräne mit Aura eine Rolle spielen. CACNA1A wird prä- und postsynaptisch in allen migränerelevanten Strukturen (Kortex, N. trigeminus, Hirnstamm) exprimiert (48). Die pathologisch veränderten Kalziumkanäle öffnen bereits bei relativ geringer Depolarisation und zeigen über einen breiten Spannungsbereich einen verstärkten Einstrom von extrazellulärem Kalzium in das Zytoplasma der Zelle. Dies könnte durch eine erhöhte neuronale Exzitabilität (sog. „gain-of-function“) (49) zu einer „Instabilität“ im Nervensystem führen. Durch geeignete Triggerreize kann dieses „instabile Nervensystem“ aus dem Gleichgewicht gebracht werden. Diese Theorie scheint eine mögliche Erklärung für das attackenartige Auftreten der Migräne, sowie die Entstehung bzw. Begünstigung einer CSD zu sein (50). Der P-/Q-Kanal könnte weiterhin die Sensitivität des

nozizeptiven Systems steuern und Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen) durch abnormale P-/Q-Kanäle im Hirnstamm oder Hypothalamus erklären. Ähnliche pathophysiologische Mechanismen lassen sich bei anderen Formen der FHM für SCN1A (kodiert für einen spannungsabhängigen Natriumkanal auf Chromosom 2 (2q24)) und eine Mutation in der Na⁺-K⁺-ATPase (ATP1A2) auf Chromosom 1 (1q21-23) etablieren (51). Die das Membranpotential beeinflussenden Membranproteine, insbesondere Ionenkanäle, spielen damit offenbar eine besondere Rolle in der Pathophysiologie der Migräne.

2.1.4 Genetik

Genetisch handelt es sich in der großen Mehrzahl der Betroffenen um einen komplexen Erbgang, welcher bis dato noch nicht vollständig entschlüsselt werden konnte. Zwillings- und Familienstudien konnten vor allem für die Migräne mit Aura eine genetische Komponente zeigen. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Migräne mit Aura scheinen ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für Migräne mit Aura bzw. ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für Migräne ohne Aura zu haben (52, 53). Für die relativ seltene familiäre hemiplegische Migräne konnte für einige Familien eine Mutationen am P-/Q-Kalziumkanal (CACNA1A) auf Chromosom 19 (19p13.1), am spannungsabhängigen Natriumkanal SCN1A auf Chromosom 2 (2q24) oder an der Na⁺-K⁺-ATPase (ATP1A2) auf Chromosom 1 (1q21-23) gezeigt werden.

2.1.5 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird klinisch anhand der Kriterien der IHS gestellt. Neben passender Anamnese findet sich ein unauffälliger neurologischer und internistischer Untersuchungsbefund. In begründeten Fällen bzw. wenn Zweifel an der Diagnose bestehen kann zudem eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT) zur Diagnosestellung erforderlich sein.

2.1.6 Therapie

Entsprechend den klinischen Beschwerden der Patienten gestaltet sich die Akuttherapie der Migräneattacke und es ergibt sich die Notwendigkeit einer Prophylaxe bei häufigen Migräneattacken.

2.1.6.1 Therapie der Migräneattacke

Bei leichten bis mäßigen Migränekopfschmerzen sind Analgetika wie Acetylsalizylsäure (1000mg), Paracetamol (1000mg) oder Ibuprofen (200 – 600mg) Mittel der ersten Wahl.

Sofern es unter oben genannter Therapie zu keiner merklichen Besserung der Symptome kommt, sowie bei schweren Migräneattacken, sollte die Einnahme von Triptanen (5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten) erwogen werden. Dabei handelt es sich um spezifische Migränepräparate, die bei anderen Kopfschmerzarten wie z. B. Spannungskopfschmerzen keine Wirksamkeit zeigen.

Triptane wirken am besten zu Beginn einer Migräneattacke. Allerdings kann die Wirkung bei langandauernden Migräneattacken nach einer gewissen Zeit nachlassen, was möglicherweise zum Auftreten von erneuten Kopfschmerzen (sog. Wiederkehrkopfschmerz) nach initial erfolgreicher Therapie führen kann. Durch eine zweite Medikamentengabe kann eine erneute Besserung der Symptome erreicht werden (54).

Meist wird die Migräneattacke begleitet von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen. Durch die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon kann eine Linderung der Begleitsymptomatik erreicht werden. Ferner führt Metoclopramid über die Anregung der Magenperistaltik zu einer verbesserten Resorption und somit Wirkung der Analgetika (55).

2.1.6.2 Migräneprophylaxe

Ziel ist die Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken, sowie ein besseres Ansprechen auf die Akutmedikation. Eine Reduktion der Attackenhäufigkeit, -intensität und –dauer von 50% gilt als erstrebenswert.

Die medikamentöse Prophylaxe soll zudem das Auftreten eines analgetikainduzierten Dauerkopfschmerzes verhindern (56).

Die nicht-medikamentöse Therapie beinhaltet vor allem die Einhaltung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus, sowie die Vermeidung von individuellen Triggerfaktoren wie z. B. Schokolade, Rotwein oder Käse. Ein gezieltes Stressmanagement z. B. durch Erlernen der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson kann weiterhin zu einer Reduktion der Migräneattacken beitragen.

Treten mehr als drei Migräneattacken pro Monat auf oder lassen sich die Schmerzen durch Schmerzmittel nicht ausreichend behandeln, sollte eine medikamentöse Migräneprophylaxe erwogen werden. Ferner gilt dies auch für Patienten mit subjektiv unerträglichen Schmerzen, sowie bei Patienten mit Migräne mit Aura, wenn beeinträchtigende neurologische Ausfälle auftreten. Zur Prophylaxe von Migräneattacken geeignete Medikamente sind die nicht-selektiven β -Blocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin, sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramid. Handelt es sich um eine Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerz kann zur Prophylaxe Amitriptylin – ein trizyklisches Antidepressivum – versucht werden (26).

2.2 Spannungskopfschmerzen

2.2.1 Epidemiologie

Spannungskopfschmerzen (SK) sind mit einer Prävalenz von 30 – 78% (4) die mit Abstand am häufigsten diagnostizierten Kopfschmerzen in der Bevölkerung und somit einer der häufigsten Gründe für einen Arztbesuch. Die Lebenszeitprävalenz ist mit 88% bei Frauen etwas erhöht gegenüber 69% bei Männern (57). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 25 und 30 Jahren. Ein genauer Bezug zu einer Altersgruppe ist allerdings nicht herstellbar, da Spannungskopfschmerzen in allen Altersgruppen vertreten sind.

Spannungskopfschmerzen werden unterteilt in episodische (entweder selten, also maximal ein Kopfschmerztag pro Monat oder häufig mit mehr als einem bis maximal 14 Kopfschmerztagen pro Monat) und chronische Spannungskopfschmerzen (mehr als 15 Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten) (4).

2.2.2 Klinik

Charakteristischerweise handelt es sich um einen Kopfschmerz ohne autonome Begleiterscheinungen mit einer Dauer zwischen 30 Minuten und sieben Tagen. Die Patienten berichten über dumpf-drückende, bilaterale, holozepale Kopfschmerzen von milder bis mittlerer Intensität. Eine Verstärkung der Kopfschmerzen durch körperliche Aktivität – wie sie typisch für den Migränekopfschmerz ist – besteht nicht. Somit sind die Arbeitsfähigkeit sowie die Verrichtung von Alltagstätigkeiten im Normalfall nicht eingeschränkt. Als Begleitsymptome können Phono- oder Photophobie, sowie leichte Übelkeit bei chronischem Spannungskopfschmerz auftreten (4).

Tabelle 3 Diagnosekriterien für Spannungskopfschmerzen

IHS 2 Spannungskopfschmerzen

Diagnostische Kriterien:

- A. Mindestens 10 Episoden, welche die Kriterien B-D erfüllen und durchschnittlich an <1 Tag/ Monat (<12 Tage/ Jahr) auftreten**
- B. Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und 7 Tagen**
- C. Wenigstens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt**
 - 1. beidseitige Lokalisation**
 - 2. Schmerzqualität drückend oder beengend, nicht pulsierend**
 - 3. leichte bis mittlere Schmerzintensität**
 - 4. keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen**
- D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten**
 - 1. Keine Übelkeit oder Erbrechen (Appetitlosigkeit kann auftreten)**
 - 2. Photophobie oder Phonophobie, nicht jedoch beides kann vorhanden sein**
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen**

Quelle: (4)

Die Intensität und Häufigkeit des Spannungskopfschmerzes korreliert mit einer eventuell vorhandenen perikraniellen Druckschmerzhaftigkeit (Tenderness). 87% der Patienten mit chronischem sowie 66% der Patienten mit episodischem Spannungskopfschmerz weisen einen erhöhten „total tenderness score“ auf. Dieser nimmt während einer Kopfschmerzphase bei vielen Patienten zu (58). Die perikranielle Tenderness wird durch manuelle Palpation der Muskeln mit dem zweiten und dritten Finger ausgeführt und kann während der Kopfschmerzattacke exazerbieren. Es werden die Mm. frontalis, temporalis, pterygoideus, masseter, sternocleidomastoideus, splenius und trapezius palpirt. Pro Muskel werden je nach Schmerzhaftigkeit bei der Palpation ein Punktwert zwischen 0

und 3 vergeben. Diese werden dann am Ende zusammengezählt und ergeben den „total tenderness score“ (4, 58).

Als Auslöser für Spannungskopfschmerzattacken gelten v. a. Stress, mentale Angespanntheit, muskuläre Fehlbelastungen, fieberhafte Infekte, sowie Rauchen und Wetteränderungen (59, 60).

Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass episodische Spannungskopfschmerzen oft gleichzeitig zur Migräne ohne Aura existieren. Bisher nicht geklärt ist, ob es sich dann wirklich um die Koexistenz von zwei Kopfschmerzformen („Kombinationskopfschmerz“) oder um Migräneattacken mit schwererem und leichterem Verlauf handelt. Bei Verdacht auf ein Vorliegen von beiden Erkrankungen sollte der Patient über einen gewissen Zeitraum ein Kopfschmerztagebuch führen. Nur so ist es möglich beide Kopfschmerztypen genau zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln (4).

2.2.3 Pathophysiologie und Genetik

Spannungskopfschmerzen weisen eine vielfältige inter- sowie intraindividuelle Dynamik auf. Zum einen variieren sie sehr stark von Mensch zu Mensch, können aber auch von einer Attacke zur nächsten von unterschiedlicher Intensität, Lokalisation und/ oder Charakter sein. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen konnten bis heute noch nicht komplett entschlüsselt werden. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, wobei Umweltfaktoren wie psychosozialer Stress und psychiatrische Erkrankungen wie Angst, Depression und somatoforme Störungen u. a. eine Rolle zu spielen scheinen. Es konnte gezeigt werden, dass 64 - 85% der Patienten mit psychischen Störungen auch unter Spannungskopfschmerzen leiden (61).

Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen scheinen eine generalisiert erniedrigte Schmerzschwelle bzw. erhöhte Schmerzsensibilität zu haben, welche bei der Entstehung von Spannungskopfschmerzen eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Ursache dafür könnte eine zentrale Fehlinterpretation der Schmerzinformation im Hinterhorn des Rückenmarks, sowie im Nucleus trigeminus sein. Ausgelöst wird diese durch erhöhte nozizeptive Stimuli aus

perikraniellem myofasziellem Gewebe, welche als Schmerz fehlinterpretiert werden (62, 63).

Zudem tritt die bereits erwähnte erhöhte Muskeltenderness bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen signifikant häufiger auf als in der Normalbevölkerung und scheint eine Aktivierung von peripheren Nozizeptoren zu bewirken (62-64).

Verwandte ersten Grades haben ein dreifach erhöhtes Risiko ebenfalls an chronischen Spannungskopfschmerzen zu leiden (52, 65). Hereditäre Faktoren scheinen beim episodischen Spannungskopfschmerz jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen. Man geht somit von einer multifaktoriellen Genese in Kombination mit Umweltfaktoren als Trigger aus. Beim häufigen episodischen, sowie chronischen Spannungskopfschmerz scheinen genetische Faktoren eine größere Rolle zu spielen (66, 67).

2.2.4 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose erfolgt anhand der von der IHS aufgestellten Kriterien für Spannungskopfschmerzen. Neben einer typischen Anamnese findet sich ein unauffälliger neurologischer wie internistischer Untersuchungsbefund. Spezifische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose existieren nicht. Eine kraniale Bildgebung ist meist nicht indiziert. Als wichtigste Differenzialdiagnose kommt der Medikamenten-induzierte Kopfschmerz in Betracht, welcher aber durch die Medikamentenanamnese sowie ein vom Patienten geführtes Kopfschmerztagebuch (häufige Einnahme von Migränemitteln und/ oder Analgetika) gut differenziert werden kann (4).

2.2.5 Therapie

Zur medikamentösen Therapie des akuten Spannungskopfschmerzes haben sich 1000mg Acetylsalicylsäure oral bewährt. Des Weiteren können nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen 400mg zur Besserung der Kopfschmerzen beitragen. Bewährt haben sich unter anderem auch Kombinationspräparate mit Koffein z. B. 250mg Paracetamol plus 250mg

Aspirin sowie 65mg Koffein oder 500mg Paracetamol plus 65mg Koffein. Als Mittel der zweiten Wahl gilt Paracetamol 1000mg (60, 68).

Bei chronischen Spannungskopfschmerzen haben sich trizyklische Antidepressiva wie z. B. Amitriptyllin (25-150mg/Tag) als Dauermedikation zur Prophylaxe bewährt. Mirtazapin (15-30mg/Tag), Valproinsäure (500-1500mg/Tag), sowie Topiramat (25-100mg/Tag) werden des Weiteren zur Prophylaxe bei chronischen Spannungskopfschmerzen eingesetzt. Gezieltes Stressmanagement durch Stressbewältigungstraining oder progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, sowie physikalische Therapie können weiterhin zur Linderung der Beschwerden beitragen. Empfohlen wird zudem ein regelmäßiges Ausdauertraining (2 – 3-mal pro Woche Joggen, Schwimmen, Radfahren etc.). Eine Prophylaxe ist zudem bei Patienten mit Progredienz der Kopfschmerzhäufigkeit, sowie bei sehr langer Dauer der Kopfschmerzen anzustreben (60, 69).

Eine zu häufige Einnahme von Schmerzmitteln (mehr als 15 Tage im Monat) sollte vermieden werden, da dies wiederum Kopfschmerzen induzieren kann. Patienten mit einer Migränekomorbidität sollten deshalb geschult werden, die Kopfschmerzart richtig zu erkennen und zu behandeln. So kann das Risiko eines Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes verringert werden (4).

2.3 Juvenile Myoklonische Epilepsie

2.3.1 Epidemiologie

Die juvenile myoklonische Epilepsie (Impulsiv-Petit-Mal, Janz-Syndrom, JME) ist eine der häufigeren idiopathischen generalisierten Epilepsien (5, 70). Ungefähr 4 – 10 % der an Epilepsie erkrankten Personen leiden an juveniler myoklonischer Epilepsie (71). Die Neuerkrankungsrate der JME liegt bei 35 – 124 pro 100 000 Einwohner pro Jahr (15). Der Erkrankungsgipfel befindet sich in der zweiten Lebensdekade (72), wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind.

2.3.2 Klinik

Kennzeichnend für die JME sind bilaterale Myoklonien der oberen Extremität, welche meist morgens nach dem Aufwachen auftreten. Des Weiteren haben ca. 80% der Patienten (73) generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle (GTKA), sowie etwa ein Drittel zusätzlich auch Absencen (74, 75). Normalerweise kommen die Patienten bei myoklonischen Anfällen nicht zu Fall. Die tonisch-klonischen Anfälle entwickeln sich z. T. aus immer stärker werdenden Myoklonien und treten meist erst im späteren Krankheitsverlauf (durchschnittlich nach ca. 3 Jahren) (10) auf.

Schlafmangel, plötzliches Geweckt werden, Müdigkeit, Alkoholkonsum oder -entzug, Stress, Menstruation, sowie Photostimulation (bei 40% der Patienten) können myoklonische Anfälle begünstigen (76).

Die klinisch-neurologischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren zeigen normalerweise keine Auffälligkeiten. Der Intelligenzstatus der Patienten erweist sich als normal (10).

Als klassische EEG-Veränderungen gelten generalisierte bilateral symmetrische Polyspikes (4 – 6 Hz), Spike-wave-Komplexe, sowie gelegentlich auch photoparoxysmale Reaktionen (77). Das interiktale EEG zeigt symmetrische hochfrequente (10 – 16 Hz) Spikes übergehend in Slow-Waves mit einer Frequenz von 3 bis 5 Hz (78). Eine Betonung findet man im frontalen oder

zentralen Kortex (70). Die Anzahl (5 - 20) und Amplitude der Spikes (150 – 300 μ V) sind variabel (10).

2.3.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der JME konnte bisher nicht abschließend entschlüsselt werden. Im Allgemeinen geht man bei den generalisierten Epilepsien von einer gesteigerten Erregbarkeit einzelner Nervenzellen bzw. einer erhöhten Synchronisationsneigung des neuronalen Netzwerkes aus (79). Aktionspotentiale zählen zu den physiologischen Depolarisationen (Entladungen) der Nervenzellen. Prolongierte Depolarisationen, sogenannte Bursts, können sowohl physiologischer als auch pathologischer Natur sein. Paroxysmale Depolarisationen (paroxysmal depolarisation shifts, PDS) scheinen auf zellulärer Ebene eine Rolle bei der Entstehung epileptischer Aktivität zu haben. Die Steuerung der Erregbarkeit erfolgt dabei v. a. durch synaptische Prozesse. Mit epileptischer Aktivität assoziiert scheinen zum einen Glutamat-Rezeptoren und zum anderen Gamma-Aminobuttersäure (GABA) – Rezeptoren zu sein. Glutamat ist in der Lage mit unterschiedlichen Rezeptortypen zu interagieren. V. a. die Veränderungen des N-methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptors scheinen bei epileptischer Aktivität eine Rolle zu spielen (80).

Über diese allgemeinen pathophysiologischen Vorstellungen hinaus konnte bei Patienten mit JME ein reduziertes Bindungspotential am Dopamintransporter in der Substantia nigra und im Mittelhirn (81), sowie diskrete „Mikrodysgenesien“ im Sinne von leichten Malformationen der kortikalen Entwicklung nachgewiesen werden (70). Letzteres wurde in Autopsiestudien bei ungefähr 40% der JME-Patienten gefunden, wogegen zu Lebzeiten die Auswertung von MRT-Daten keine Auffälligkeiten ergaben (73). Die Rolle dieser Mikrodysgenesien konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden.

2.3.4 Genetik

Mindestens 40% der Patienten mit diagnostizierter JME haben einen familiären Hintergrund (82). Auszugehen ist wahrscheinlich von einem polygenen Erbgang. Die genetische Architektur ist weitgehend ungeklärt. Es werden Veränderungen in Genen im Zusammenhang mit JME vermutet, die für verschiedene Ionenkanäle, Acetylcholinrezeptoren, lysosomale Membranen und Apoptoseregulationsmechanismen kodieren (15, 82). Die bei der Entstehung der JME möglicherweise eine Rolle spielenden Gene können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4 Erkrankungsgene bei juveniler myklonischer Epilepsie

Genfamilie	Gen	Chromosomenregion
Kaliumkanal	KCNN3	1q21
	KCNQ3	8q24
Kalziumkanal	CACNB4	2q22-23
Chloridkanal	CLCN2	3q26
GABA _A -Rezeptor	GABRA1	5q34
Nicht-Ionen-Kanäle	Myoklonin/ EFHC1	6p12 – p11
lysosomale Membranen	PAQR8	6p12
Transkriptionsregulatoren	BRD2 (RING3)	6p21
GABA _B -Rezeptor	GABRB1	6p21.3
Glutamatrezeptor	GRM4	6p21.3
Natriumkanal	SCN1B	11q23
Acetylcholin-Rezeptor	CHRNA7	15q13 – 14

Quelle: (15)

Die Manifestation der JME an sich hängt stark von Interaktionen von einem oder mehreren Genen in Zusammenspiel mit genetischen Faktoren sowie Umweltfaktoren ab, so dass die einzelnen Gene selbst wahrscheinlich nur eine geringe Rolle spielen (83). Ein defektes Myoklonin/EFHC1-Gen z. B. kann bei ca. 9% der JME-Patienten nachgewiesen werden. Myoklonin/EFHC1 seinerseits führt zu einer Membrandestabilisation durch direkte Interaktion mit

dem R-Typ-Kalziumkanal $Ca_v2.3$. Physiologischerweise kommt es durch die Interaktion zu apoptotischen Effekten bei der Entwicklung des Gehirns. Folge einer Mutation des Myoklonin/ EFHC1-Gens könnten diskrete Entwicklungsstörungen des Gehirns (Mikrodysgenesien) sein, welche die Beeinträchtigung der zerebralen Erregungsregulation erklären könnte (84).

2.3.5 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik erfolgt anhand der typischen Anamnese sowie durch den Nachweis entsprechender epilepsietypischer Potentiale im EEG. Obwohl es sich bei der JME um ein sehr häufiges Epilepsiesyndrom handelt, wird die JME meist zu selten diagnostiziert und in Folge dessen oft inadäquat behandelt (85, 86).

2.3.6 Therapie & Verlauf

Nach Diagnosestellung ist eine lebenslange Einnahme von Antiepileptika (Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramal, Levetiracetam) erforderlich (15). Unter der regelmäßigen Medikamenteneinnahme und dem strikten Vermeiden der oben genannten Triggerfaktoren werden die meisten Patienten anfallsfrei.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten mit JME erfolgte retrospektiv anhand der Arztbriefe aus der Epilepsieambulanz der neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern. Einschlusskriterium war eine in der Epilepsieambulanz des Klinikums Großhaderns diagnostizierte JME. Diese wurden unter Zuhilfenahme der Datenbanken-Suchfunktion auf die Diagnose „juvenile myoklonische Epilepsie“ und „JME“ im Zeitraum vom 1999 bis 2008 hin durchsucht. Die so aufgelisteten Arztbriefe wurden nochmals anhand der Kriterien der International League Against Epilepsy (ILAE) auf die richtige Diagnose überprüft, bevor zu den entsprechenden Patienten telefonisch Kontakt aufgenommen wurde.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität befürwortet (Kopfschmerz bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen Nr. 145-10).

3.1.1 Versand

Sofern der Patient telefonisch seine Bereitschaft zum Ausfüllen des Fragebogens zugesichert hatte, wurde ihm innerhalb der nächsten Tage der standardisierte Kopfschmerzfragebogen zugesandt.

In jedem Umschlag befanden sich ein Anschreiben, in dem die Patienten über die Studie und deren Ablauf informiert wurden, sowie der Fragebogen. Des Weiteren lag dem Schreiben ein frankierter und adressierter Rückumschlag bei.

3.1.2 Nonresponder

Patienten, welche den ausgefüllten Fragebogen nicht zurückschickten, wurden nach etwa vier bis acht Wochen erneut telefonisch kontaktiert. Sofern keine grundsätzliche Ablehnung gegenüber dem Ausfüllen des Fragebogens bestand, wurde diesen Patienten der Fragebogen erneut zugeschickt. Wurde telefonisch

der Wunsch geäußert nicht an der Studie teilnehmen zu wollen, wurde der Kontakt beendet.

3.2 Fragebogen

Bei dem hier verwendeten Fragebogen (siehe Anhang), handelt es sich um einen nach den Kriterien der International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) validierten Fragebogen zur Erfassung der primären Kopfschmerzen Migräne mit und ohne Aura, Spannungskopfschmerz und trigemino-autonome Kopfschmerzen sowie deren chronischen Verlaufsformen. Dieser aus 66 Items bestehende Fragebogen wurde komplett übernommen. Entsprechend den Kriterien der ICHD-II wurde jeder Kopfschmerz, welcher von den Patienten angegeben wurde, getrennt diagnostiziert und dokumentiert. Dies führt teilweise dazu, dass pro Patient mehr als eine Diagnose gestellt wurde. Ergänzt wurde der Fragebogen durch Fragen zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und dem Auftreten eines epileptischen Anfalls sowie der Familienanamnese. Zusätzlich wurden persönlichen Angaben (Alter, Geschlecht, Familienanamnese bezüglich Migräne und JME, sowie Migräne und JME bei Verwandten ersten Grades) sowie die Medikation des Patienten erfragt. Die von den Patienten angegebenen Medikamente wurden wie folgt klassifiziert: Antiepileptika (Valproinsäure, Topiramate, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Ethosuximid, Primidon, Lacosamid, Clonazepam), Antihypertensiva (β -Blocker, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten), Nicht-Opioid-Analgetika, Triptane und Antidepressiva.

Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen nur für solche Kopfschmerzen auszufüllen, welche in keinem zeitlichen Zusammenhang mit den epileptischen Anfällen stehen, um etwaige Überschneidungen mit postiktalen Kopfschmerzen zu vermeiden. Kopfschmerzen, welche bis zu drei Stunden nach einem Anfall auftraten, wurden als postiktal klassifiziert.

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, zeitliche Zusammenhänge zwischen den Kopfschmerzattacken und den Anfällen zu notieren. Zur Auswahl standen: kein Zusammenhang, Kopfschmerzen vor, während oder nach einem Anfall.

Die Anfallsaktivität wurde zum einen telefonisch erfragt und zum anderen anhand der Arztbriefe der Patienten innerhalb der letzten sechs Monate ermittelt. Die Anfallshäufigkeit wurde entweder als anfallsfrei, gering (weniger als ein Anfall pro Monat) oder als häufig (mindestens ein Anfall pro Monat) kategorisiert.

Die erwartete Häufigkeit von Migräne mit und ohne Aura in einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe wurde anhand der Daten von Lampl et al. (87) simuliert: Die Anzahl (n) der Patienten jeder Geschlechts- und Alterszugehörigkeit (16-29, 30-49 und älter als 50) in unserer Gruppe wurde identifiziert. Die Prävalenz von Migräne mit oder ohne Aura (p) für jede Geschlechts- und Altersgruppe (16-29, 30-49 und älter als 50) wurde der Literatur entnommen. Die erwartete Anzahl an Patienten mit Migräne ohne und mit Aura pro Altersgruppe in der Normalbevölkerung wurde nun anhand von Multiplikation der Anzahl unserer Patienten mit der Prävalenz aus der Literatur ($n \times p$) berechnet. Ähnlich wurde vorgegangen bei der Ermittlung der Häufigkeit von Spannungskopfschmerzen. Die Häufigkeit von Spannungskopfschmerzen in der Normalbevölkerung in München wurde anhand der kürzlich veröffentlichten Daten der DMKG Kopfschmerzstudie (88) durch Mittelung der Prävalenzen von Spannungskopfschmerzen von Patienten in Dortmund und Augsburg abgeschätzt. Die Wahl der Städte erfolgte anhand der Lokalisation und Größe, um so etwaige Unterschiede bezüglich Region und Größe der Stadt zu minimieren.

Bei der Berechnung der zu erwartenden Kopfschmerzhäufigkeiten anhand der Normalbevölkerung war die Migräne mit Aura mit nur einem Patienten vertreten. Die Anzahl von einem Patienten mit Migräne mit Aura in der Normalbevölkerung schien uns zu gering, um eine aussagekräftige Berechnung der zu erwartenden Kopfschmerzhäufigkeiten vorzunehmen. Wir entschieden uns deswegen zur Verdoppelung der Normalbevölkerung von 75 auf 150 Patienten. Durch die Verdoppelung der Normalbevölkerung konnten wir eine Anzahl von drei Patienten mit Migräne mit Aura erzielen und so eine realistischere Patientenzahl für die statistische Analyse erreichen.

3.3 EEG-Evaluation

Die EEG–Daten wurden der Datenbank der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern entnommen und erneut von einem erfahrenen EEG-Experten ausgewertet.

Interiktale epilepsietypische Potentiale wurden klassifiziert als generalisierte oder fokale Spikes oder generalisierte Polyspikes. Photoparoxysmale Reaktionen wurden notiert. Verlangsamungen wurden eingeteilt in Kontinuierliche Verlangsamung Generalisiert (KVG), Kontinuierliche Verlangsamung Regional (KVR), Intermittierende Verlangsamung Generalisiert (IVG) sowie Intermittierende Verlangsamungen Regional (IVR mit Lokalisationsangabe). Die Lokalisation wurde beschrieben als frontal, temporal, parietal oder okzipital. Ferner wurden die EEGs hinsichtlich exzessives Beta sowie Photic Driving (physiologische rhythmische Aktivität über den posterioren Hirnregionen unter repetitiver Photostimulation in Frequenzen zwischen 5 und 30 Hz (89)) ausgewertet.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der klinischen Daten erfolgte mittels SPSS 16.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nominale und metrische Variablen wurden mit Chi-Quadrat- oder Fisher's exact test (im Falle einer Häufigkeit von < 5 in einer der Gruppen) und zweiseitigem t-Test analysiert, um signifikante Zusammenhänge zu ermitteln. Wenn angemessen wurden die Daten mit +/- Standardabweichung (SD) oder als Relatives Risiko (RR) angegeben. Das Signifikanzniveau p wurde auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

138 Patienten mit diagnostizierter JME wurden ermittelt. Davon waren 16 Patienten nicht erreichbar. Den anderen 122 Patienten wurde anschließend an das Telefongespräch der Fragebogen zugesendet. Insgesamt 75 Patienten schickten uns den kompletten Fragebogen zurück, was einer Rücklaufquote von 61% entspricht. Erneute telefonische Kontaktaufnahme hatte keinen weiteren Effekt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 33,4 +/- 12,4 Jahre. 57% der Patienten waren Frauen (Tabelle 5). Der Erkrankungsbeginn in unserer Studienpopulation für JME betrug im Mittel 15 Jahre.

4.2 Prävalenz primärer Kopfschmerzen

47 (63%) unserer Patienten mit JME berichteten über rezidivierende interiktale Kopfschmerzen.

Mithilfe des Kopfschmerzfragebogens konnte bei 31 (41%) Patienten eine Migräne diagnostiziert werden. Darunter befanden sich 20 Patienten mit einer Migräne ohne Aura und 11 mit einer Migräne mit Aura (8 mit visueller Aura und drei mit anderen Aura-Symptomen). Bei fünf Patienten lag eine chronische Migräne vor, wobei bei einem Patienten davon ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch nicht klar abzugrenzen war. Bei 14 (19% von 75 Patienten) Patienten konnte zusätzlich zur Migräne ein Spannungskopfschmerz (SK) diagnostiziert werden.

Weiterhin ergab die Auswertung des Kopfschmerzfragebogens bei einem Patienten einen trigemino-autonomen Kopfschmerz (TAC), sowie bei einem Patienten den Verdacht auf einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH).

16 (21%) Patienten mit JME hatten einen Spannungskopfschmerz ohne zusätzliche Migräne. Zusammen mit den Patienten, welche Migräne und Spannungskopfschmerzen aufwiesen, hatten also 30 (40%) einen SK, 29 hatten einen episodischen und ein Patient einen chronischen SK. (Tabelle 5).

28 (37%) JME Patienten gaben an keine interiktalen Kopfschmerzen zu haben.

Ergebnisse

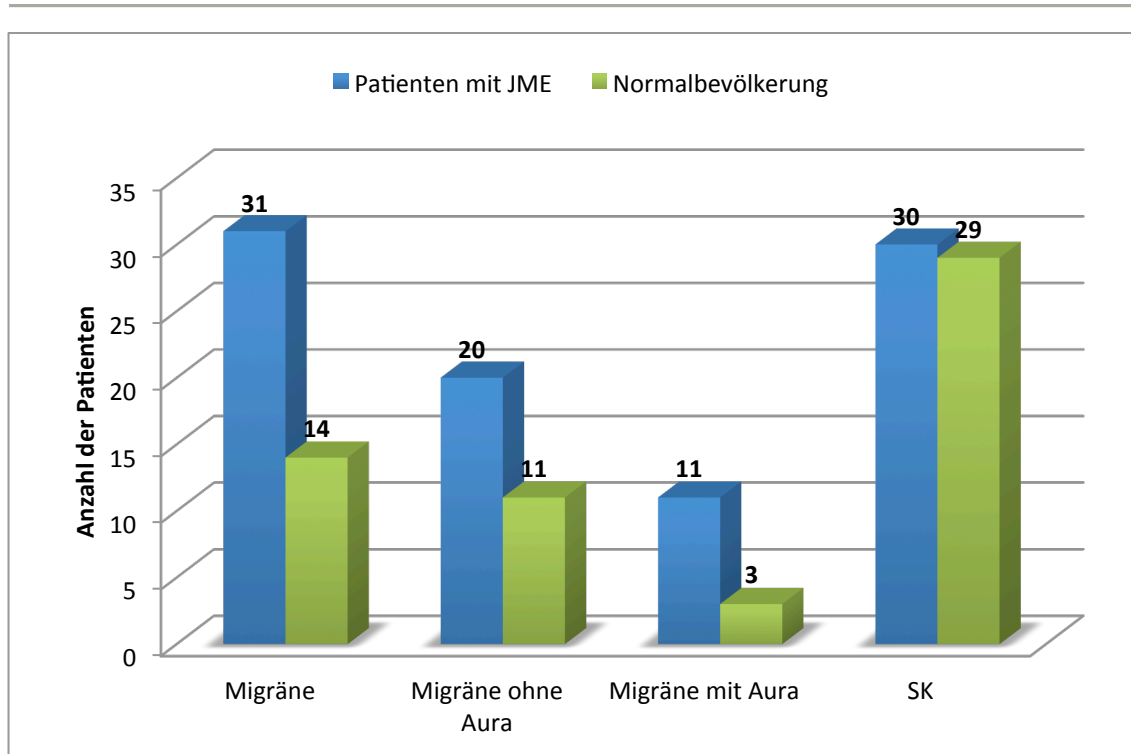


Abbildung 1 Prävalenz primärer Kopfschmerzen

4.3 Anfallssemiologie und EEG-Befunde

Die Anfallsarten verteilten sich in unserer Studienpopulation wie folgt: Myoklonische Anfälle fanden sich bei allen Patienten. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) traten bei 66 (88%) und Absencen bei 29 (39%) der Patienten auf. Bei 48 Patienten mit JME wurde ein EEG durchgeführt. Alle Patienten nahmen Antiepileptika ein. Davon fanden sich bei 26 (52% von 48 Patienten) Patienten keine epilepsietypischen Potentiale. Sonst fanden sich generalisierte sharp-wave Komplexe, fokale Spikes, generalisierte Polyspikes sowie photoparoxysmale Reaktionen einzeln bzw. in Kombination. Um einem möglichen Selektionsbias aufgrund der Rücklaufquote von 61% Rechnung zu tragen, wurden die Responder und Non-Responder (n=47) hinsichtlich Epilepsiecharakteristika, sowie weiterer Parameter von denen man weiß, dass sie mit dem Auftreten von Kopfschmerzen assoziiert sind, verglichen. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den beiden Gruppen nicht nachgewiesen werden - weder hinsichtlich Geschlecht (weiblich: 43 Responder vs. 23 Non-Responder, $p=0,43$), Alter (durchschnittlich 36 ± 12 vs. 33 ± 12 , $p=0,24$), antiepileptischer Medikation noch Anfallstyp oder Anfallshäufigkeit.

Ergebnisse

Tabelle 5 Studienpopulation und Prävalenz von primären Kopfschmerzen

	JME		Normalbevölkerung		Statistik	
	N°	%	N°	%	P	RR
N=	75		150			
Geschlecht (weiblich = 1)	43	57%	86		1	
Alter +/- SD	33,4 +/- 12,4	<i>n.a.</i>	32,6 +/- 12,5	<i>n.a.</i>	0,66	
rezidivierende interiktale Kopfschmerzen	47	63%				
keine Kopfschmerzen	28	37%				
Migräne	31	41%	14	9%	<0,001*	4,4
Migräne ohne Aura	20	27%	11	7%	<0,001*	3,6
Migräne mit Aura	11	15%	3	2%	<0,001*	7,3
SK	30	40%	29	19%	0,001*	3,4
Migräne und SK	14	19%	<i>n.a.</i>			
episodischer SK	29	39%	<i>n.a.</i>			
chronischer SK	1	1%	<i>n.a.</i>			
chronische Migräne	5	7%	<i>n.a.</i>			
Kopfschmerz durch v.a. Medikamentenüber- gebrauch (MOH)	2	3%	<i>n.a.</i>			
Trigemino- autonomer Kopfschmerz (TAC)	1	1%	<i>n.a.</i>			

* $p < 0,05$

4.4 Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und JME

Von den 47 Patienten mit JME, bei denen anhand des Fragebogens Kopfschmerzen ermittelt wurden, konnten 33 Patienten Aussagen über den zeitlichen Beginn der beiden Erkrankungen treffen. Zehn (30% von 33) Patienten hatten Kopfschmerzen bevor die ersten epileptischen Anfälle auftraten. Dreizehn (~ 40%) hatten zuerst die JME und bei zehn (30%) Patienten traten beide Erkrankungen in ungefähr dem gleichen Alter auf.

Von den elf Patienten mit Migräne mit Aura erinnerten sich sechs an den Beginn der Erkrankungen: Drei erkrankten zuerst an JME und bei dreien traten beide Erkrankungen ungefähr zeitgleich auf.

18 Patienten berichteten über Kopfschmerzen in engem zeitlichem Zusammenhang mit den epileptischen Anfällen. Von diesen Patienten berichtet einer von Kopfschmerzen ausschließlich vor und 13 Patienten ausschließlich nach einem epileptischen Anfall. Die restlichen vier Patienten hatten entweder Kopfschmerzen vor und nach oder während und nach (jeweils zwei Patienten) einem epileptischen Anfall.

In Tabelle 5 werden zudem die erwarteten Häufigkeiten von Kopfschmerzen in der virtuellen Kontrollgruppe (nach Daten von Lampl et al. (87) für Migräne und Pfaffenrath et al. (88) für SK) dargestellt.

Sowohl Migräne als auch Spannungskopfschmerzen traten signifikant ($p < 0,001$ oder $p = 0,001$) häufiger bei Patienten mit JME auf. Das relative Risiko (RR) für Migräne betrug 4,4, für Migräne ohne Aura 3,6, für Migräne mit Aura 7,3 und für Spannungskopfschmerzen 3,4.

4.5 Risikofaktoren

Risikofaktor für die Entstehung sowohl der Migräne ($p=0,01$, RR 1,6) als auch der Migräne ohne Aura ($p=0,03$, RR 1,7) war weibliches Geschlecht. Darüber hinaus haben Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Migräne bei Verwandten ersten Grades selbst ein erhöhtes Risiko an einer Migräne mit Aura ($p=0,02$, RR 5,3) zu erkranken (Tabelle 6).

Patienten mit Migräne mit Aura nahmen signifikant häufiger Triptane ein. Patienten mit Migräne ohne Aura und Spannungskopfschmerzen hingegen gaben signifikant häufiger an, Nicht-Opioid-Analgetika einzunehmen. Patienten, deren Begleitmedikation gleichzeitig Migräneprophylaktika waren (Valproinsäure, Topiramate, β -Blocker), hatten seltener Migräne ($p=0,04$, RR 0,7) bzw. Migräne mit Aura ($p=0,04$, RR 0,6) (Tabelle 7). In Tabelle 7 aufgeführt wurden nur Antiepileptika (Valproinsäure, Topiramate) und Antihypertensiva (β -Blocker), welche von unseren Patienten in ausreichender Häufigkeit eingenommen wurden.

Bei Patienten mit einer guten Anfallsprophylaxe (anfallsfrei oder weniger als ein Anfall pro Monat) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und Kopfschmerzen (Tabelle 8). Migräne und Migräne mit Aura traten gehäuft bei Patienten auf, welche mehr als einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall (GTKA) pro Monat hatten ($p=0,02$, RR 8,5 und $p=0,02$ und RR 12,0). Patienten mit Migräne ohne Aura hatten mehr als eine Absence pro Monat ($p=0,03$, RR 5,5). Spannungskopfschmerzen waren tendenziell gehäuft bei Patienten mit mehr als einer Absence pro Monat ($p=0,05$).

Ergebnisse

Tabelle 6 Risikofaktoren für das Auftreten von Migräne und Spannungskopfschmerzen

	Migräne				Spannungskopfschmerz				Migräne ohne Aura				Migräne mit Aura			
	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR
	n=31	n=44			n=30	n=45			n=20	n=44			n=11	n=44		
Alter	32,4	34,2	0,55		34,0	33,0	0,75		30,0	34,2	0,22		36,7	34,2	0,55	
+/-	+/-	+/-			+/-	+/-			+/-	+/-			+/-	+/-		
SD	12,3	12,5			11,7	12,9			11,9	12,5			12,4	12,5		
weibliches Geschlecht	23	20	0,01*	1,6	20	23	0,18		15	20	0,03*	1,7	8	20	0,18	
Migräne i. d. Familie	10	8	0,16		8	10	0,66		6	8	0,29		4	8	0,23	
Verwandte 1. Grades	7	3	0,08		6	4	0,19		3	3	0,37		4	3	0,02*	5,3
JME i. d. Familie	5	5	0,55		5	5	0,49		4	5	0,44		1	5	1	
Verwandte 1. Grades	0	1	1		0	1	1		0	1	1		0	1	1	

* $p < 0,05$

Ergebnisse

Tabelle 7 medikamentenassoziierte Risikofaktoren für Migräne und Spannungskopfschmerz

	Migräne				Spannungskopfschmerz				Migräne ohne Aura				Migräne mit Aura			
	Ja n=31	Nein n=44	p	RR	Ja n=30	Nein n=45	p	RR	Ja n=20	Nein n=44	p	RR	Ja n=11	Nein n=44	p	RR
Migräne-Prophylaktika AED	17	31	0,17		17	31	0,28		12	31	0,41		5	31	0,12	
Valproinsäure	15	28	0,19		14	29	0,13		10	28	0,3		5	28	0,32	
Topiramant	3	3	0,69		3	3	0,68		3	3	0,37		0	3	1	
Migräne-Prophylaktika	17	34	0,04*	0,7	19	32	0,48		12	34	0,15		5	34	0,04*	0,6
β-Blocker	1	3	0,64		2	2	1		1	3	1		0	3	1	
Nicht-Opioid-Analgetika	19	14	0,01*	1,9	18	15	0,02*	1,8	13	14	0,01*	2,0	6	14	0,16	
Triptane	2	0	0,17		1	1	1		0	0	n.a.		2	0	0,04*	n.a.
Anti-depressiva	2	1	0,57		2	1	0,56		2	1	0,23		0	1	1	

* $p < 0,05$

Ergebnisse

Tabelle 8 anfallsassoziierte Risikofaktoren für Migräne und Spannungskopfschmerz

	Migräne				Spannungskopfschmerzen				Migräne ohne Aura				Migräne mit Aura			
	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR
	n=31	n=44			n=30	n=45			n=20	n=44			n=11	n=44		
anfallsfrei	13	12	0,49		11	24	0,16		9	22	0,71		4	22	0,51	
Myoklonien < 1/Monat	1	2	1		0	3	0,27		1	2	1		0	2	1	
Myoklonien > 1/Monat	9	19	0,21		14	14	0,17		5	19	0,16		4	19	0,75	
Absencen < 1/Monat	0	1	1		0	1	1		0	1	1		0	1	1	
Absencen > 1/Monat	6	2	0,06		6	2	0,05		5	2	0,03*	5,5	1	2	0,5	
GTKA < 1/Monat	3	6	0,73		4	5	1		2	6	1		1	6	1	
GTKA > 1/Monat	6	1	0,02*	8,5	3	4	1		3	1	0,09		3	1	0,02*	12,0

* $p < 0,05$

4.6 EEG-Charakteristika und Assoziation mit Kopfschmerzen

Migräne mit Aura korreliert signifikant mit dem Auftreten von intermittierenden Verlangsamungen ($p=0,04$, RR 2,4) im EEG, wenn generalisierte und regionale intermittierende Verlangsamungen gemeinsam betrachtet werden. Für kontinuierliche generalisierte Verlangsamungen oder die einzelnen intermittierenden Verlangsamungen konnte dies nicht gezeigt werden. Kontinuierliche Verlangsamungen Regional (KVR) fanden sich nicht. Andere pathologische Veränderungen im EEG im Sinne epilepsietypischer Potenziale (generalisierte oder fokale Spikes, generalisierte Polyspikes, photoparoxysmale Reaktionen oder fokale interiktale epilepsietypische Potenziale) konnten aufgezeichnet werden, wobei sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Kopfschmerzen fand.

Auch photoparoxysmale Reaktionen überwogen weder bei Patienten mit Migräne (ein Patient mit photoparoxysmalen Reaktionen von 21 Patienten mit Migräne, für die ein EEG ausgewertet werden konnte), Migräne ohne Aura (einer von 17 Patienten mit MO), Migräne mit Aura (0 von vier Patienten mit MA) oder Spannungskopfschmerzen (einer von 20 Patienten mit SK) verglichen mit den JME-Patienten ohne Kopfschmerzen.

Weitere pathologische EEG-Befunde waren exzessives Beta sowie Photic Driving. Ein Zusammenhang mit Kopfschmerzen konnte auch hier nicht gezeigt werden (Tabelle 9).

Ergebnisse

Tabelle 9 Korrelationen von Kopfschmerz-Subtypen mit Auffälligkeiten im EEG

	Migräne				Spannungskopfschmerzen				Migräne ohne Aura				Migräne mit Aura			
	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR	Ja	Nein	p	RR
EEG: n= 48	n=21	n=27			n=20	n=28			n=17	n=27			n=4	n=27		
epilepsietypische Potentiale (ETP)	8	15	0,23		10	13	0,81		7	15	0,35		1	15	0,33	
generalisierte Sharp-Wave	7	14	0,2		9	12	0,88		6	14	0,28		1	14	0,6	
Fokale Spikes	4	4	0,72		4	4	0,7		3	4	1		1	4	0,53	
lokalisierte ETP																
frontal	6	12	0,26		8	10	0,76		6	12	0,75		0	12	0,14	
temporal	0	2	0,5		2	0	0,17		0	2	0,52		0	2	1	
parietal	1	0	0,44		0	1	1		0	0	n.a.		1	0	0,13	
okzipital	2	1	0,57		0	3	0,26		1	1	1		1	1	0,25	

Ergebnisse

generalisierte Polyspikes	0	2	0,5		1	1	1		0	2	0,52		0	2	1	
photoparoxysmale Reaktionen	1	3	0,62		1	3	0,63		1	3	1		0	3	1	
KVG	2	2	1		2	2	1		2	2	0,63		0	2	1	
IVR	5	4	0,48		4	5	1		3	4	1		2	4	0,16	
IVG	3	2	0,64		0	5	0,07		2	2	0,63		1	2	0,35	
Verlangsamungen jeglicher Art	9	6	0,13		6	9	0,88		6	6	0,34		3	6	0,06	
intermittierende Verlangsamungen (IVR + IVG)	8	5	0,13		4	9	0,51		5	5	0,4		3	5	0,04*	2,4
exzessives Beta	0	1	1		0	1	1		0	1	1		0	1	1	
Photic Driving	1	0	0,44		1	0	0,42		1	0	0,39		0	0	n.a.	

KVG = Kontinuierliche Verlangsamung Generalisiert

* $p < 0,05$

IVR = Intermittierende Verlangsamung Regional

IVG = Intermittierende Verlangsamung Generalisiert

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es anhand eines Kopfschmerzfragebogens die Prävalenz von Spannungskopfschmerzen und Migräne bei Patienten mit gesicherter JME zu ermitteln. Ferner gingen wir der Frage nach, welche Faktoren bei Patienten mit JME das Auftreten von Kopfschmerzen begünstigen und ob möglicherweise ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Kopfschmerzattacke und dem eines epileptischen Anfalles sowie spezifischen EEG-Veränderungen besteht.

Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass die Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit JME signifikant höher liegt als man anhand von Studien in der Normalbevölkerung erwarten würde (87, 88). Eine erhöhte Prävalenz von Kopfschmerzen wurde auch in früheren Studien mit Epilepsiepatienten beschrieben. Dort lag die Prävalenz der Migräne bei Epilepsiepatienten allgemein zwischen acht und 24% (90-92). Diese liegt deutlich unter der von uns ermittelten Migräneprävalenz (41%) bei JME. Nur bei Syvertsen et al. (93) lag die Kopfschmerzprävalenz mit 52% bei Patienten mit Epilepsie in ähnlichen Größenordnungen. Die Migräneprävalenz an sich war jedoch mit 20% ebenfalls deutlich niedriger als bei uns (41%). Auch unsere Daten zur Prävalenz der Spannungskopfschmerzen sind mit 40% höher als man anhand der Daten der virtuellen Kontrollgruppe erwarten konnte, wobei die Zahlen denen in anderen Arbeiten entsprechen. Sowohl Sjaastad et al. als auch Jensen et al. konnten in ihren epidemiologischen Studien zu Kopfschmerzen vom Spannungstyp eine Prävalenz von 34% (94) bzw. 38% (95, 96) ermitteln.

Die Ergebnisse zu den Risikofaktoren: positive Familienanamnese der Migräne und weibliches Geschlecht für Migräne, Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura entsprechen den bekannten Risikofaktoren der Migräne und verwundern demnach nicht. Die häufigere Einnahme von Nicht-Opioid-Medikamenten bei Migräne- und Migräne ohne Aura- Patienten (Tabelle 7) ist unklar und lässt sich nicht isoliert erklären. Die Alternativmöglichkeit, dass die Kopfschmerzen durch die Einnahme von Schmerzmitteln verursacht werden, ist statistisch gesehen zwar denkbar jedoch eher unwahrscheinlich, da unsere Patienten nicht die Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch erfüllen

(Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen pro Monat mit Analgetikaeinnahme an ebenfalls mehr als 15 Tagen pro Monat). Darüber hinaus präsentiert sich ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz klinisch meist ähnlich dem des Spannungskopfschmerzes (4). Aufgrund dessen ist die Annahme, dass die Kopfschmerzen unserer Patienten allein Folge einer erhöhten Medikamenteneinnahme sind höchst unwahrscheinlich. Es kann demzufolge eher von einer vermehrten Einnahme durch Selbstmedikation der Patienten zur Behandlung von häufigeren Kopfschmerzattacken ausgegangen werden.

Die Prävalenz der Migräne mit Aura in unserer JME-Population ist deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Weiterhin konnte anhand der hier vorliegenden Ergebnisse gezeigt werden, dass Migräne im Allgemeinen sowie Migräne mit Aura im Speziellen häufiger bei Patienten mit mehr als einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall pro Monat auftritt. Diese Ergebnisse entsprechen den Befunden von Brodtkorb et al. (97), der dies an 1656 Patienten zeigen konnte.

Spezielle Vorsicht bei der Interpretation der Daten ist jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl in den einzelnen Gruppen geboten. Man kann allerdings darüber spekulieren, ob Epilepsiepatienten mit Migräne bezüglich ihrer epileptischen Anfälle schwieriger zu behandeln sind als Patienten ohne Migränekomorbidität. Andererseits könnte auch eine inadäquate Therapie der epileptischen Anfälle mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzattacken einhergehen. Darüber hinaus wurden Migräneprophylaktika wie Topiramate, Valproinsäure und Betablocker insgesamt von den Patienten unserer Stichprobe ohne Migräne mit/ohne Aura signifikant öfter benutzt, so dass möglicherweise einige von diesen Patienten bei Umstellung auf ein nicht migränewirksames Medikament auch über Kopfschmerzen berichten würden. Dies könnte auf einen migräneprotektiven Effekt der Medikamente auch bei Patienten mit JME hindeuten.

Eine erhöhte Migräneprävalenz bei Patienten mit JME könnte auf folgenden Zusammenhängen beruhen:

Die Cortical Spreading Depression (CSD) - möglicher Schlüsselmechanismus bei der Entstehung der Migräne mit sowie ohne Aura (35) - könnte eine

denkbare Erklärung für das vermehrte Auftreten von Migräneattacken bei Epilepsiepatienten sein. Die hohe Prävalenz der Migräne mit Aura bei JME-Patienten könnte daher auf ein vermehrtes Auftreten der CSD verglichen mit der Normalbevölkerung hindeuten. Epileptogene Foci und die CSD könnten sich so gegenseitig begünstigen. Beispielsweise ist es möglich, dass epileptische Veränderungen – mit oder ohne zusätzliche kortikale epileptische Symptome – eventuell das Auftreten einer CSD erleichtern, welche dann wiederum das trigemino-vaskuläre System aktiviert und so schließlich zur Kopfschmerzentstehung führt (98). Denkbar ist auch, dass eine beiden Erkrankungen gemeinsame Änderung der Membranfunktion von Nervenzellen vorliegt.

Weiterhin könnte die Photosensitivität, welche bei Patienten mit JME regelmäßig beobachtet werden kann (78), einen möglichen Zusammenhang zwischen der JME und insbesondere der Migräne mit Aura erklären. Diese pathologisch erhöhte Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Lichtpulsen kann das Auftreten von epileptischen Anfällen begünstigen (76) und – wenn auch weniger auffällig – zu Abnormalitäten im EEG während einer Migräneattacke (90) führen. Durch Photostimulation (z. B. mittels Flackerlicht) ausgelöste Anfälle treten bemerkenswerter Weise besonders bei Frauen auf (99). Eine Dominanz des weiblichen Geschlechts (1, 19) sowie rezidivierende positive visuelle Phänomene finden sich auch bei Migräneattacken mit Aura.

Auch bei Patienten mit idiopathischer photosensitiver Okzipitallappenepilepsie (IPOE) konnte eine Photosensitivität nachgewiesen werden. Die IPOE manifestiert sich in Form von farbigen visuellen Auren und tonischen Kopf- und Augenbewegungen. Darüber hinaus geht die IPOE typischerweise mit v. a. postiktalen Kopfschmerzattacken einher (100, 101). Taylor et al. (102) konnten zeigen, dass derartige motorische Anfälle, visuelle epileptische Auren und die Photosensitivität auch bei Patienten mit JME auftreten können. Dies könnte für eine gemeinsame genetische Basis der IPOE und JME sprechen und Ansatz für weitere Studien liefern.

In Patienten mit JME konnten des Weiteren Genmutationen entschlüsselt werden, die für verschiedene Ionenkanäle (15), Kalziumkanäle (CACNB4, (103)) sowie Natriumkanäle (SCN1B, (104)) kodieren. Passend dazu konnten

auch bei der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) – eine seltene Unterform der Migräne mit Aura - Genmutationen an Kalzium- (CACNA1A, (16)) und Natriumkanälen (SCN1A, (105)) nachgewiesen werden. Obwohl alle drei monogenen Formen der FHM mit epileptischen Anfällen assoziiert sind, konnten bisher noch keine gemeinsamen Allele für JME- und Migränepatienten identifiziert werden (6).

Aufgrund der starken genetischen Komponente der JME (positive Familienanamnese bei 40% (82)) in Kombination mit einer hohen Migräneprävalenz bei Patienten mit JME, sollte ein möglicher genetischer Zusammenhang der beiden Erkrankungen weiter untersucht werden.

Die Anzahl an Kopfschmerzattacken in Zusammenhang mit den Anfällen bei JME-Patienten ($18/75 = 75\%$) war geringer als in der Literatur bisher beschrieben (17, 106). Das Auftreten von postiktalen Kopfschmerzen ($13/18 = 72\%$) jedoch stimmt (70% und 91%) mit den Angaben aus der bisherigen Literatur überein. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in dieser Studie die individuellen Kopfschmerzattacken, welche in zeitlicher Beziehung zu den Anfällen stehen, nicht näher charakterisiert wurden.

Es werden in der Literatur verschiedene interiktale Veränderungen im EEG bei Patienten mit Migräne angegeben. Berichtet wird u. a. von fokalen Verlangsamungen, sowie Grundrhythmusverlangsamungen während einer visuellen Aura (107, 108). In unserer Studie konnten wir einen Zusammenhang hinsichtlich intermittierenden Verlangsamungen und Migräne mit Aura beobachten. Einige Autoren berichteten hingegen von unauffälligen EEG-Befunden bei Migränepatienten (108, 109). Berücksichtigt man diese kontroversen Befunde in der Literatur sowie die insgesamt geringe Fallzahl in unserer Studie, könnte man aber spekulieren, dass fokale und generalisierte intermittierende Verlangsamungen ein Korrelat regionaler oder generalisierter Hirnfunktionsstörungen darstellen und bei Patienten mit Migräne mit Aura und JME die erhöhte Wahrscheinlichkeit von CSD reflektieren.

5.1 Limitationen

Eine Einschränkung der Arbeit ist sicherlich die Rekrutierung der Patienten mit JME ausschließlich an einem Haus der Maximalversorgung (Klinikum der Universität München – Großhadern). Es besteht dabei die Möglichkeit, dass sich Patienten mit komplexeren Krankheitsverläufen oder mit mehr als einer einzigen Erkrankung überzufällig häufig vorstellen, was die Prävalenz der Migräne bei JME-Patienten beeinflussen könnte. Es ist daher möglich, dass es sich bei unserer Studienpopulation nicht um eine repräsentative Stichprobe aller Patienten mit JME handelt, wobei sich ansonsten für diese Annahme keine weiteren Hinweise finden.

Die Aussagefähigkeit unserer Arbeit ist des Weiteren aufgrund der relativ geringen Patientenzahl (75 Patienten mit JME) eingeschränkt. Dies ist u. a. durch die Rücklaufquote der Fragebögen mit 61% bedingt, die aber im Bereich anderer Studien liegt (z. B. 69% bei Yoon et al. (110), 68,3% bei Lipton et al. (111), 66,9% bei Khil et al. (112)).

Ferner wurde der hier zugrunde liegende Fragebogen von unseren JME-Patienten selbstständig zu Hause ausgefüllt. Eine Kontrolle der Kopfschmerzdiagnose durch ein persönliches Interview erfolgte nicht. Die Sensitivität und Spezifität des Fragebogens beträgt für Kopfschmerzen vom Spannungstyp 0,6 bzw. 0,88 und für Migräne jeweils 0,85 (113). Es bleibt daher offen, ob die unterschiedliche Prävalenz der Migräne bei Patienten mit JME und Patienten anderer Epilepsiesyndrome auf der Anwendung verschiedener Methoden zur Klassifikation von Kopfschmerzsyndromen beruht.

Bei der recht niedrigen Rücklaufquote bleibt zu bedenken, dass Patienten mit JME und Kopfschmerzen den Fragebogen möglicherweise signifikant häufiger zurückgeschickt haben als Patienten mit JME ohne Kopfschmerzen. Dies ist jedoch eher unwahrscheinlich, da sich die Responder und Non-Responder nicht in den untersuchten demographischen oder klinischen Faktoren unterscheiden, in denen sich Patienten mit primären Kopfschmerzen typischerweise von Nicht-Kopfschmerzpatienten unterscheiden würden. Selbst in der Annahme, dass alle Patienten, welche den Fragebogen nicht zurückgeschickt haben, keine Kopfschmerzen hätten, wäre die sich daraus ergebende Prävalenz mit 25% (31/

122) für Migräne, 16% (20/ 122) für Migräne ohne Aura, 9% (11/ 122) für Migräne mit Aura und 25% (30/ 122) für Spannungskopfschmerzen immer noch höher als in der Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung, würde sich aber mit den Häufigkeiten bei Patienten mit Epilepsien im Allgemeinen decken (z. B. Ottman und Lipton (9)).

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Arbeit wurden die Prävalenzen sowie Risikofaktoren für die primären Kopfschmerzen Migräne und Spannungskopfschmerz bei 75 Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) untersucht.

Die Klassifizierung der Kopfschmerzen erfolgte anhand eines validierten Fragebogens. Die Kopfschmerzprävalenzen wurden mit den Prävalenzen in der Normalbevölkerung aus der Literatur verglichen.

Bei 47 der 75 Patienten mit JME fanden sich interiktal rezidivierende Kopfschmerzen. 31 Patienten hatten Migräne. Das relative Risiko (RR) im Vergleich zur Normalbevölkerung betrug 4.4. Zwanzig Patienten hatten Migräne ohne Aura (RR 3.6) und 11 Migräne mit Aura (RR 7.3). Bei 14 Patienten mit Migräne fanden sich zusätzlich auch Spannungskopfschmerzen. 16 Patienten litten ausschließlich unter Spannungskopfschmerzen. Das relative Risiko für Spannungskopfschmerzen betrug 3.4.

Risikofaktor für Migräne im Allgemeinen und Migräne ohne Aura war weibliches Geschlecht; für Migräne mit Aura eine Migräne bei Verwandten ersten Grades. Für Migräne und Migräne mit Aura fand sich eine Assoziation mit mehr als einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall pro Monat. Migräne ohne Aura hingegen war mit häufigen Absencen assoziiert. Die Auswertung der EEGs ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen JME-Patienten mit Kopfschmerzen und den Patienten ohne Kopfschmerzen. Limitierender Faktor bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse stellt die geringe Patientenzahl von 75 JME-Patienten bei einer Rücklaufquote von 61% dar.

Wesentliches Ergebnis unserer Studie ist die signifikant erhöhte Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit JME. V. a. die Prävalenz der Migräne ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Die Ergebnisse lassen einen gemeinsamen – bisher nicht näher bekannten – pathophysiologischen und genetischen Mechanismus der JME und Migräne vermuten.

7 Literaturverzeichnis

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. 1994;44(6 Suppl 4):S17-S23.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
3. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):148-57.
4. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
6. Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia*. 2008;28(2):105-13.
7. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(8):4687-92. Epub 2001/04/05.
8. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7(6):359 - 90.
9. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44(11):2105-10.
10. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1957;176:346-86.
11. Iversen HK. Human migraine models. *Cephalalgia*. 2001;21(7):781-5.
12. Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*. 2005;25(7):528-35.

13. Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(8):1241-5.
14. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(5):400-8. Epub 2004/04/22.
15. Welty TE. Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, pathophysiology, and management. *PaediatrDrugs*. 2006;8(5):303-10.
16. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van ER, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
17. Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002;42(7):649-55.
18. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. [Migraine: clinical aspects, diagnosis and pharmacotherapy]. *Internist (Berl)*. 2000;41(4):390-8.
19. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995;15(1):45-68.
20. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999;53(3):537-42.
21. Slater S, Crawford MJ, Kabbouche MA, LeCates SL, Cherney S, Vaughan P, et al. Effects of gender and age on paediatric headache. *Cephalalgia*. 2009;29(9):969-73.
22. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*. 1994;34(6):319-28.
23. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23(3):197-205. Epub 2003/03/29.
24. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache*. 2005;45(8):1038-47.

25. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology*. 2004;63(3):427-35.
26. Diener HC, Eikermann A, Pageler L. [Migraine]. *FortschrNeurolPsychiatr*. 2005;73(1):44-56.
27. Kelman L. The aura: a tertiary care study of 952 migraine patients. *Cephalalgia*. 2004;24(9):728-34.
28. Donnet A, Daniel C, Milandre L, Berbis J, Auquier P. Migraine with aura in patients over 50 years of age: the Marseille's registry. *Journal of neurology*. 2012. Epub 2012/02/04.
29. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402. Epub 2007/04/04.
30. Hoffmann J, Lo H, Neeb L, Martus P, Reuter U. Weather sensitivity in migraineurs. *Journal of neurology*. 2011;258(4):596-602. Epub 2010/10/26.
31. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-40. Epub 2003/03/26.
32. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *AnnNeurol*. 1990;28(6):791-8.
33. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1940;41:813-56.
34. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry*. 1940;44:43-75.
35. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117 (Pt 1):199-210.
36. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *NEnglJMed*. 1994;331(25):1689-92.

37. Aurora SK, Welch KM. Brain excitability in migraine: evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol*. 1998;11(3):205-9.
38. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5(3):159-77.
39. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Annals of neurology*. 2011;69(5):855-65. Epub 2011/03/19.
40. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989;39(9):1239-42.
41. Sicuteri F. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *International archives of allergy*. 1961;19:55 - 8.
42. Schwedt TJ. Serotonin and migraine: the latest developments. *Cephalalgia*. 2007;27:1301 - 7.
43. Bonaventure P, Voorn P, Luyten WH, Jurzak M, Schotte A, Leysen JE. Detailed mapping of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function. *Neuroscience*. 1998;82(2):469-84.
44. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, et al. Differential distribution of 5HT_{1D}- and 5HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia*. 1997;17(8):833-42.
45. Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. The effects of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonists on trigeminal nociceptive neurotransmission in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol*. 1998;362(1):43-6.
46. Messlinger K, Ebersberger A, Schaible HG. Release of immunoreactive substance P in the brain stem upon stimulation of the cranial dura mater with low pH - inhibition by the serotonin (5-HT₁) receptor agonist CP 93,129. *Br J Pharmacol*. 1998;125(8):1726-32.
47. Ebersberger A. [Pathophysiology of migraine: models to explain the generation of migraine headache]. *Anaesthesist*. 2002;51(8):661-7.

48. Freilinger T, Dichgans M. [Genetics of migraine]. *Nervenarzt*. 2006;77(10):1186, 8-, 95.
49. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, et al. A *Cacna1a* knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron*. 2004;41(5):701-10.
50. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *AnnNeurol*. 2004;55(2):276-80.
51. Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *CurrOpinNeurol*. 2004;17(3):289-93.
52. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995;311(7004):541-4.
53. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):521-32.
54. Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A. [Therapy of the acute migraine attack and migraine prophylaxis. Recommendation of the "Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft]. *Schmerz*. 2000;14(4):269-83.
55. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *British journal of clinical pharmacology*. 1975;2(1):57-63. Epub 1975/02/01.
56. Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. *Practical neurology*. 2007;7(6):383-93. Epub 2007/11/21.
57. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *JClinEpidemiol*. 1991;44(11):1147-57.
58. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999;19(6):602-21.
59. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Mampreso E, Perin C, Maggioni F. Osmophobia in primary headaches. *JHeadache Pain*. 2005;6(4):213-5.

60. Straube A, May A, Kropp P, Katsarava Z, Haag G, Lampl C, et al. [Therapy of primary chronic headache: chronic migraine, chronic tension type headache and other forms of daily chronic headache]. *Schmerz*. 2008;22(5):531-40, 42.
61. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000;40(10):818-23.
62. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508. Epub 2000/10/19.
63. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain*. 2008;137(3):623-30.
64. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain*. 2007;129(1-2):113-21.
65. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999;19(4):207-10.
66. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. *BMJ*. 1997;314(7087):1092-3.
67. Russell MB. Genetics of tension-type headache. *JHeadache Pain*. 2007;8(2):71-6.
68. Haag G. [Self-medication of primary headaches]. *MMWFortschrMed*. 2009;151(48):45-7.
69. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1203-8.
70. Alfradique I, Vasconcelos MM. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4B):1266-71.

71. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo ClinProc.* 1996;71(6):576-86.
72. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984;34(3):285-94.
73. Koeppe MJ. Juvenile myoclonic epilepsy--a generalized epilepsy syndrome? *Acta NeurolScandSuppl.* 2005;181:57-62.
74. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure.* 2001;10(5):374-8.
75. Gordon N. Review: juvenile myoclonic epilepsy. *Child Care Health Dev.* 1994;20(2):71-6.
76. Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30 Suppl 4:S1-S7.
77. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association.* 2000;9(2):108-11. Epub 2000/06/14.
78. Canevini MP, Mai R, Di MC, Bertin C, Minotti L, Pontrelli V, et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure.* 1992;1(4):291-8.
79. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, Symms MR, Thompson P, Kumari V, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain.* 2011;134(Pt 6):1710-9. Epub 2011/05/28.
80. Köhling R. Pathomechanismen der Epilepsie. *Zeitschrift für Epileptologie.* 2007;20:1-14.
81. Ciumas C, Wahlin TB, Jucaite A, Lindstrom P, Halldin C, Savic I. Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008;71(11):788-94.
82. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, Serratosa JM, Zhang QW, Alonso ME, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *AmJMedGenet.* 1996;63(3):438-46.

83. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(2):147-53.
84. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, Duron RM, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2137-44.
85. Rémi J, Noachtar S. Die juvenile myoklonische Epilepsie wird häufig inadäquat behandelt. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2008;21:2-5.
86. Bittermann HJ, Steinhoff BJ. [Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). A well-known epilepsy syndrome?]. *Nervenarzt*. 1998;69(2):127-30.
87. Lampl C, Buzath A, Baumhackl U, Klingler D. One-year prevalence of migraine in Austria: a nation-wide survey. *Cephalalgia*. 2003;23(4):280-6.
88. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S, et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*. 2009;29(1):48-57.
89. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. Glossar der meistgebrauchten Begriffe in der klinischen Elektroenzephalographie und Vorschläge für die EEG-Befunderstellung. *Klin Neurophysiol*. 2004;1(35):5-21.
90. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*. 1987;1(4):213-26.
91. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology*. 1996;47(4):918-24.
92. Velioglu SK, Ozmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*. 1999;19(9):797-801.
93. Syvertsen M, Helde G, Stovner LJ, Brodtkorb E. Headaches add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain*. 2007;8(4):224-30.
94. Sjaastad O, Bakketeig L. Tension-type headache: comparison with migraine without aura and cervicogenic headache. The Vaga study of headache epidemiology. *Funct Neurol*. 2008;23(2):71-6.

95. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-61.
96. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007;27(3):193-210. Epub 2007/03/27.
97. Brodtkorb E, Bakken IJ, Sjaastad O. Comorbidity of migraine and epilepsy in a Norwegian community. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2008;15(12):1421-3. Epub 2008/12/04.
98. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine.* 2002;8(2):136-42. Epub 2002/02/01.
99. Waltz S, Stephani U. Inheritance of photosensitivity. *Neuropediatrics.* 2000;31(2):82-5.
100. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Bonanni P, Ferrari AR, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36(9):883-91.
101. Yalcin AD, Kaymaz A, Forta H. Reflex occipital lobe epilepsy. *Seizure.* 2000;9(6):436-41.
102. Taylor I, Marini C, Johnson MR, Turner S, Berkovic SF, Scheffer IE. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain.* 2004;127(Pt 8):1878-86.
103. Escayg A, De WM, Lee DD, Bichet D, Wolf P, Mayer T, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *AmJHumGenet.* 2000;66(5):1531-9.
104. Haug K, Sander T, Hallmann K, Rau B, Dullinger JS, Elger CE, et al. The voltage-gated sodium channel beta2-subunit gene and idiopathic generalized epilepsy. *Neuroreport.* 2000;11(12):2687-9.
105. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2005;366(9483):371-7.

106. Leniger T, Isbruch K, von den DS, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(9):1176-9.
107. Facchetti D, Marsile C, Faggi L, Donati E, Kokodoko A, Poloni M. Cerebral mapping in subjects suffering from migraine with aura. *Cephalalgia*. 1990;10(6):279-84. Epub 1990/12/01.
108. Lauritzen M, Trojaborg W, Olesen J. EEG during attacks of common and classical migraine. *Cephalalgia*. 1981;1(2):63-6.
109. Westmoreland Bf KDWDDD. EEG in the evaluation of headaches. Current practic of clinical electroencephalography New York: Raven Press. 1979:381-94.
110. Yoon MS, Obermann M, Fritsche G, Slomke M, Dommes P, Schilf C, et al. Population-based validation of a German-language self-administered headache questionnaire. *Cephalalgia*. 2008;28(6):605-8.
111. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-57. Epub 2001/09/14.
112. Khil L, Pfaffenrath V, Straube A, Evers S, Berger K. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2012;32(4):328-36. Epub 2011/11/26.
113. Fritsche G, Hueppe M, Kukava M, Dzagnidze A, Schuerks M, Yoon MS, et al. Validation of a german language questionnaire for screening for migraine, tension-type headache, and trigeminal autonomic cephalgias. *Headache*. 2007;47(4):546-51.

8 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AED	antiepileptic drugs
AT	Angiotensin
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CSD	Cortical Spreading Depression
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EEG	Elektroenzephalogramm
etc.	et cetera
ETP	epilepsietypische Potenziale
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
G-Protein	Guanylnucleotid-bindendes Protein
GABA	Gammaaminobuttersäure
GTKA	generalisiert tonisch-klonischer Anfall
Hz	Hertz
i. d.	in der
ICHD-II	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
ILAE	International League Against Epilepsy
IPOE	idiopathische photosensitive Okzipitallappenepilepsie
IVG	Intermittierende Verlangsamung Generalisiert
IVR	Intermittierende Verlangsamung Regional
JME	juvenile myoklonische Epilepsie
K ⁺	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
KVG	Kontinuierliche Verlangsamung Generalisiert
KVR	Kontinuierliche Verlangsamung Regional
MA	Migräne mit Aura
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
Mm.	Muskuli
MO	Migräne ohne Aura
MOH	medication overuse headache
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium

Abkürzungsverzeichnis

NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
p	Signifikanzniveau
PDS	paroxysmal depolarisation shift
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SK	Spannungskopfschmerz
sog.	sogenannt
TAC	Trigemino-autonome Cephalgie
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
µV	Mikrovolt

9 Anhang

Fragebogen zu Kopfschmerzen

Bitte ausfüllen und zurückschicken

1. Hatten Sie im letzten Jahr Kopfschmerzen ?

- Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 2
- Ja ₂
 - Wenn ja, seit wie vielen Jahren haben Sie Kopfschmerzen : seit |__||__| Jahren
 - Wenn ja,
 - im Durchschnitt an weniger als 1 Tag / Monat oder
 - an |__||__| Tagen / Monat

2. Hatten Sie im letzten Jahr Schmerzen im Gesicht (hiermit sind **nicht** Zahnschmerzen, Ohrenschmerzen oder Augenschmerzen bei Infektionen, Hautverletzungen oder Verbrennungen gemeint)?

- Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 3
- Ja ₂
 - Wenn ja,
 - im Durchschnitt an weniger als 1 Tag / Monat oder
 - an |__||__| Tagen / Monat

3. Hatten Sie im letzten Jahr Rückenschmerzen (z.B. auch Schmerzen im Nacken, ausstrahlende Schmerzen in die Beine, "Ischiasbeschwerden")?

- Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 3
- Ja ₂
 - Wenn ja,
 - im Durchschnitt an weniger als 1 Tag / Monat oder
 - an |__||__| Tagen / Monat

Wenn Sie die **Fragen 1** und **2** mit ‚nein‘ beantwortet haben, weiter mit **Frage 35**

Sie werden jetzt nach **drei** verschiedenen Kopfschmerz-Typen gefragt. Antworten Sie bitte nur mit „**ja**“ oder „**nein**“. Wählen Sie im Zweifelsfall die Antwortmöglichkeit, die für Sie am ehesten zutrifft! Verändern Sie bitte **nicht** die Frage oder Antwortmöglichkeit!

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zum Kopfschmerztyp A

Kennen Sie diesen Kopfschmerz?



Typ A

Fragen	Ja	Nein
4. Konzentriert sich Ihr Kopfschmerz, insbesondere bei Beginn, in einer der beiden Kopfhälften ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Fühlt sich Ihr Kopfschmerz pulsierend oder pochend an?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Sind Ihre Kopfschmerzen so stark, dass sie den <u>üblichen Tagesablauf</u> erschweren oder unmöglich machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Verstärken sich Ihre Kopfschmerzen <u>deutlich</u> beim Treppensteigen oder anderen körperlichen Aktivitäten ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, ist Ihnen dann <u>häufig übel</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, sind Sie dann <u>sehr licht- oder lärmempfindlich</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dauern Ihre unbehandelten oder erfolglos behandelten Kopfschmerzen üblicherweise zwischen 4 Stunden und 3 Tagen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie schon mindestens zweimal folgende Wahrnehmungen, bevor Ihre Schmerzen begonnen haben?	Ja	Nein
11. Ich sehe dann sternförmige Zacken!	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich spüre dann ein Kribbeln oder Taubheit, die an einem Arm <u>hochsteigen!</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich spüre dann <u>nur auf einer Seite</u> eine Schwäche in den Armen oder Beinen!	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich habe dann <u>deutliche Sprach- oder Sprechstörungen!</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dauern die unter Fragen 11-14 beschriebenen Wahrnehmungen vor einer Kopfschmerzattacke weniger als 60 Minuten ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. An wie vielen **Tagen** pro Monat haben Sie Kopfschmerzen, die zu dem **Typ A** passen?

an ca. Tagen / Monat

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zum Kopfschmerztyp B



Typ B

Fragen	Ja	Nein
17. Fühlt sich Ihr Kopfschmerz drückend bis ziehend an? (nicht pulsierend!)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18. Kann Ihr Kopfschmerz auf beiden Kopfhälften auftreten?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19. Können Sie trotz der Behinderung durch die Kopfschmerzen Ihren Tagesablauf einigermaßen beibehalten?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
20. Können Sie Treppensteigen oder anderen körperlichen Anstrengungen nachgehen, ohne dass sich die Kopfschmerzen verstärken?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
21. Wenn Sie Kopfschmerzen vom Typ B (nicht Typ A!) haben, sind diese dann in der Regel mit starker Übelkeit und Erbrechen verbunden?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
22. Wenn Sie Kopfschmerzen vom Typ B (nicht Typ A!) haben, sind diese dann in der Regel mit starker Licht- oder Lärmempfindlichkeit verbunden?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
23. Dauern Ihre unbehandelten oder erfolglos behandelten Kopfschmerzen üblicherweise zwischen 4 Stunden und 3 Tagen?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

24. An wie vielen Tagen pro Monat haben Sie Kopfschmerzen, die zu dem Typ B passen?

an ca. Tagen / Monat

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zum Kopfschmerztyp C



Typ C

Fragen	Ja	Nein
25. Ist Ihr Kopfschmerz <u>ohne Ausnahme</u> auf einer Seite?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
26. Spüren Sie den Kopfschmerz wie einen Messerstich <u>hinter dem Auge</u> ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
27. Laufen Sie während der Schmerzattacke umher ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Wenn Sie Kopfschmerzen haben, treten dann oft folgende Begleiterscheinungen auf?	Ja	Nein
28. einseitig <u>deutlich</u> tränenendes Auge ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
29. einseitig <u>deutlich</u> gerötetes Auge ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
30. einseitig <u>deutliches</u> Nasenlaufen ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
31. einseitig <u>deutlich</u> hängendes Augenlid ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
32. einseitig <u>deutlich</u> verengte Pupille (ggf. Partner fragen)?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
33. Dauern Ihre unbehandelten oder erfolglos behandelten Kopfschmerzen üblicherweise zwischen 15 Minuten und 3 Stunden ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
34. Hatten Sie im letzten Jahr mindestens 14 schmerzfreie Tage <u>ohne</u> Kopfschmerzen vom <u>Typ C</u> ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

35. Nehmen Sie Medikamente ein um Ihre Kopf- oder anderen Schmerzen akut zu behandeln?

Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 37

Ja..... ₂

36. Falls ja: an wie vielen Tagen pro Monat nehmen Sie Schmerzmittel zur Linderung Ihrer Kopf- oder anderen Schmerzen ein? an Tagen / Monat

37. Geben Sie bitte jetzt im Einzelnen die Namen **aller Kopf- und Schmerzmedikamente** (rezeptpflichtig: z.B. Triptane, Ergotamine sowie freiverkäuflich: z.B. Thomapyrin, ASS, Aspirin, Paracetamol) an, die Sie in **letzten 3 Monaten oder seit längerer Zeit** eingenommen haben. Geben Sie bitte ebenfalls an, an wie vielen Tagen pro Monat (im Durchschnitt), wie viele Einzeldosen (z.B. wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen oder Injektionen) pro Einnahmetag und seit wie vielen Monaten bzw. Jahren Sie das jeweilige Medikament einnehmen.

Medikamente zur Akutbehandlung	Im Durchschnitt an wie vielen Tagen pro Monat (bezogen auf die letzten 3 Monate)	Wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen, Injektionen pro Einnahmetag	Seit wie vielen Monaten bzw. Jahren
1	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
2	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
3	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
4	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
5	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____

38. Nehmen Sie Medikamente zur Vorbeugung Ihrer Kopf- oder anderen Schmerzen ein?

Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 39

Ja..... ₂

39. Falls ja: geben Sie bitte Namen **aller** Medikamente (rezeptpflichtig, wie z.B. Beloc, Propranolol, Dociton, Sibelium, Ergenyl oder pflanzlich wie z.B. Petadolex) an, die Sie in **letzten 3 Monaten oder seit längerer Zeit** eingenommen haben. Geben Sie bitte ebenfalls an, an wie vielen Tagen pro Monat (im Durchschnitt), wie viele Einzeldosen (z.B. wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen oder Injektionen) pro Einnahmetag und seit wie vielen Monaten bzw. Jahren Sie das jeweilige Medikament einnehmen.

Medikamente zur Vorbeugung	Im Durchschnitt an wie vielen Tagen pro Monat (bezogen auf die letzten 3 Monate)	Wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen, Injektionen pro Einnahmetag	Seit wie vielen Monaten bzw. Jahren
1	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
2	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
3	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____

40. Nehmen Sie überhaupt Medikamente ein?

Nein ₁ wenn nein, weiter mit Frage 39

Ja ₂

41. Falls ja: geben Sie bitte Namen aller Medikamente an, die Sie in letzten 3 Monaten oder seit längerer Zeit eingenommen haben. Geben Sie bitte ebenfalls an, an wie vielen Tagen pro Monat (im Durchschnitt), wie viele Einzeldosen (z.B. wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen oder Injektionen) pro Einnahmetag und seit wie vielen Monaten bzw. Jahren Sie das jeweilige Medikament einnehmen.

Medikament	Im Durchschnitt an wie vielen Tagen pro Monat (bezogen auf die letzten 3 Monate)	Wie viele Tabletten, Zäpfchen, Tropfen, Injektionen pro Einnahmetag	Seit wie vielen Monaten bzw. Jahren
1	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
2	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
3	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
4	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
5	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
6	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____
7	an Tag/Mon.	Dosen / Tag	seit _____

Jetzt bitten wir Sie ein paar persönliche Fragen zu beantworten

	Ja	Nein
42. Sind Sie im letzten Jahr am Kiefer operiert worden?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
43. Sind Sie in Ihrem Leben schon einmal am Kiefer operiert worden?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
44. Sind Sie im letzten Jahr am Kopf operiert worden bzw. hatten Sie eine Gesichts- oder Kopfverletzung (z.B. Schnittwunden, Verbrennungen)?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
45. Sind Sie schon Mal am Kopf operiert worden bzw. hatten Sie eine Gesichts- oder Kopfverletzung (z.B. Schnittwunden, Verbrennungen)?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
46. Leiden Sie oder haben Sie an einer Krebserkrankung bzw. einem bösartigen Tumor oder Leukämie einer gelitten ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

52. Wann sind Sie am besten
telefonisch erreichbar ?

Mo; Di; Mit; Do, Fr; Sa, So;

von | | | Uhr

bis | | | Uhr

53. Mobil-Telefon:

| | | | | | | | | | | | | | | |

54. Wie groß sind Sie? | | | | cm.

55. Wie viel wiegen Sie? | | | | kg.

56. Trinken Sie hochprozentige Alkoholgetränke (Rum, Weinbrand, Schnaps) ?

- Fast nie 1
- Gelegentlich..... 2
- Täglich / fast täglich..... 3

57. Trinken Sie Bier, Wein, Mixgetränke ?

- Fast nie 1
- Gelegentlich 2
- Täglich / fast täglich 3

58. Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?

- Habe noch nie geraucht, bis auf seltenes Probieren..... 1
- Rauche zur Zeit..... 2
- Habe früher geraucht, rauche seit mindestens einem Jahr nicht mehr..... 3
- Habe in den letzten 12 Monaten aufgehört zu rauchen..... 4

59. Liegt bei Ihnen eine Drogen- oder Alkoholabhängigkeit vor ?

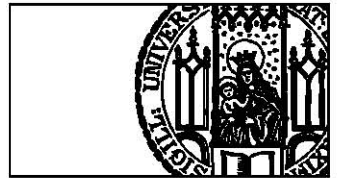
Nein 1

Ja 2

Noch einmal vielen Dank für Ihre Mitarbeit



NEUROLOGISCHE KLINIK U. POLIKLINIK
 IN ASSOZIATION MIT DEM INSTITUT
 FÜR KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE
 UND DEM
 FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT



Ergänzende Fragen zum Fragebogen Kopfschmerz

1. Treten die Kopfschmerzen in zeitlichem Zusammenhang mit den Anfällen auf?

- Nein.....
- Ja.....
 - vor den Anfällen (24h bis unmittelbar davor)
 - während der Anfälle
 - 3h – 72h nach den Anfällen

2. Wenn ja, sind die Kopfschmerzen dann wie die Kopfschmerzen, die Sie sonst kennen?

- Nein.....
- Ja.....

3. Sind diese Kopfschmerzen mild, moderat, stark, sehr stark?

- mild.....
- moderat.....
- stark.....
- sehr stark.....

4. Welchen Charakter haben diese Kopfschmerzen?

.....

5. Traten bei Ihnen auch schon vor der Einnahme von Neuroleptika gehäuft Kopfschmerzen auf?

- Nein.....
- Ja.....

6. Gibt es in Ihrer Familie Blutsverwandte, die unter Migräne leiden?

- Nein.....
- Ja.....
 - Wer in Ihrer Familie leidet noch unter Migräne?

.....

7. Gibt es in Ihrer Familie weitere Personen, die unter juveniler myoklonischer Epilepsie leiden?

- Nein.....
- Ja.....
 - Wer in Ihrer Familie leidet noch unter juveniler myoklonischer Epilepsie?

.....

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Straube für die Überlassung des interessanten Themas der Dissertation aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Christoph Schankin für die kontinuierliche Betreuung, konstruktive Kritik und Verbesserungsvorschläge beim Erstellen der Dissertation bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Dr. med. Jan Rémi für die Auswertung der EEGs aller Patienten.

Mein weiterer Dank geht an Frau Veronika de Winter, die mir zuverlässig beim Versenden der Fragebögen geholfen hat.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie und meinen Freund für die fortwährende Unterstützung, Geduld und Motivation zur Fertigstellung der Dissertation.