

Epilepsi ve Migren Birlikteliği

The Association Between Epilepsy and Migraine

Sibel K. Velioğlu, Nuri Yüzgöl

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Özet

Migren ve epilepsi, aralarındaki ilişkiye dair birçok görüş olmasına rağmen bu ilişkinin doğasının hala çözülmediği iki ayrı nörolojik durumdur. Migren hastalarında epilepsi görülme sıklığının ve epilepsi hastalarında migren görülme sıklığının beklenenden daha yüksek olması bu iki durum arasında komorbidite olabileceğini düşündürmektedir. Bu iki hastalığın birlikteliği için ileri sürülen hipotezlerden biri altta yatan olası genetik faktörler olarak bildirilmektedir. Bu hastalıkları anlamadaki zorluk klinik fenotiplerindeki karışıklığın yanı sıra var olan genetik heterojeniteleri nedeniyle ortaya çıkar. Bu hastalıkların epizodik doğası, tetikleyici faktörleri ve tedaviye yanıtlarını kapsayan benzerlikleri dikkat çekicidir. Sonuç olarak, her iki hastalıkta paylaşılan genetik yatkınlık her iki beyinsel durumun da altında yatan neden olabilir. Epilepsi ve migren birlikteliği durumlarında, tedavi eden klinisyenlerin diğeri için de şüphe duymalarını ve tanı, sınıflama, her iki hastalığın tedavisi için yeterli bilgiye sahip olmaları gerekliliğinin önemi göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; migren.

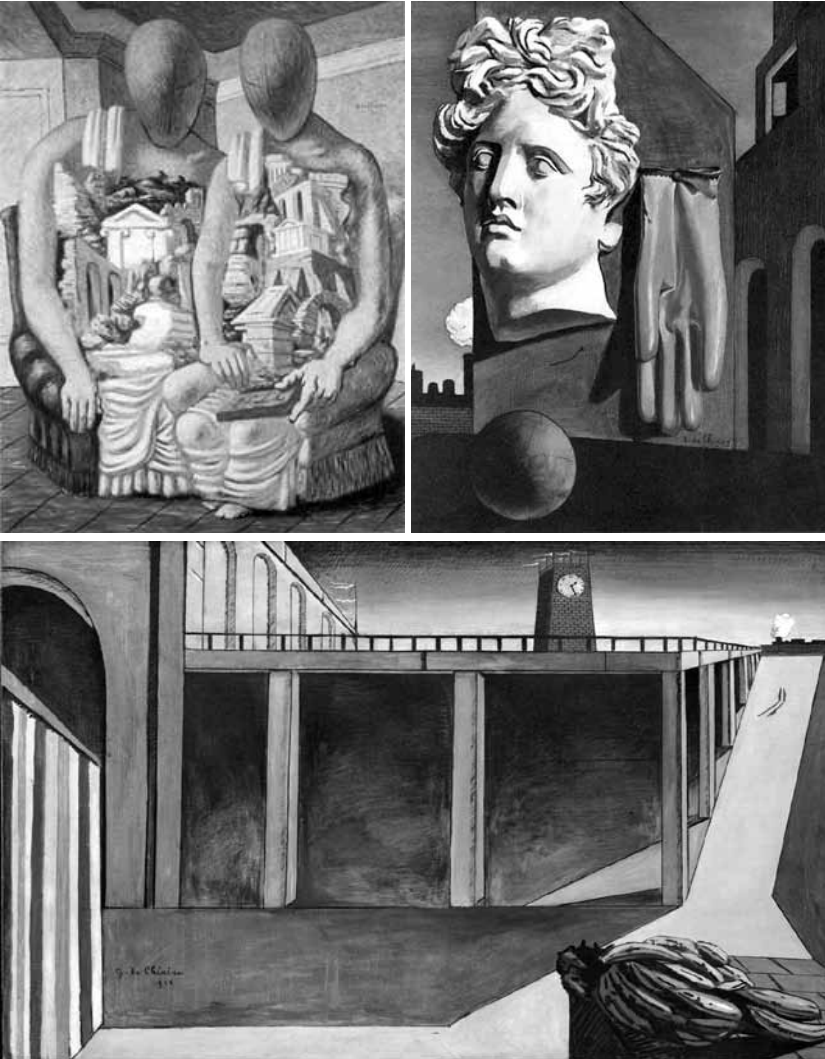
Summary

Migraine and epilepsy are two distinct neurological conditions and, despite many reviews of the relationship between them, the nature of this association remains unresolved. The frequencies of epilepsy in patients with migraine, and of migraine in those with epilepsy, seem to be higher than one would expect, suggesting that there may be comorbidity in both conditions. The concurrence of the two disorders suggests the hypothesis that both are caused by a genetic disorder. These diseases have prominent genetic components. The difficulty in understanding these diseases arises from the complexity of the clinical phenotypes as well as from the genetic heterogeneity that almost certainly exists. The similarities between these disorders, including their episodic nature, precipitating factors and therapeutic response, are striking. As a result, a shared genetic susceptibility to both disorders may be responsible for an underlying brain state that is common to both. Any association would imply that clinicians treating either disorder should have a high index of suspicion for the other and should be well informed about the diagnosis, classification and treatment of both disorders.

Key words: Epilepsy; migraine.

Migren ve epilepsi sık görülen paroksizmal nörolojik fenomenlerdir. Her iki hastalığın birlikte bulunmaları yeni bir gözlem olmadığı gibi, birbirleri ile ayırıcı tanıda iç içe geçtikleri tabloların tartışılmaları da yeni değildir. Tarihsel olarak migren ve epilepsi birlikteliğine ilk kez 1888 yılında John Hughlings Jackson dikkat çekmiştir. William G. Gowers 1907 yılında "migrenin epilepsi sınırlarında yer alabileceğinin göstergesi olabilecek bazı olgulara dikkat çekmiştir. Bu iki durum birbirleri ile bağlantılı olsa da aslında iki hastalık birbirine karışabilir ve ikisinin ayrımı bazen çok zor olabilir" demiştir. Aslında bu iki paroksizmal nörolojik hastalığın karıştırılması klasik klinik görünüşleri ile ortaya çıktıklarında zor değildir. Ancak, bazı klinik durumlarda ayırıcı tanı zor olabilmekte, nadir de olsa sonuca varılmadan olgunun ön tanı ile takip edilebildiği durumlarla karşılaşmaktadır.

1888-1978 yılları arasında yaşamış olan ve resimlerinde metafizik ve surrealist sanat stilini kullanan İtalyan ressam Giorgio de Chirico'nun resimlerindeki metafizik stilin kaynağında, kendisinin yaşadığı rekürren abdominal semptomlar, baş ağrıları ve çeşitli paroksizmal serebral disfonksiyonların yer aldığı öne sürülmektedir.^[1-3] Chirico'nun metafizik stilinin kaynağı olarak düşünülen ve kendinde olan bu şikayetleri için abdominal migren^[1] veya auralı migren^[2] olabileceği fikri ya da temporal lob epilepsisi olabileceği fikri öne sürülmüştür.^[3] Chirico'nun baş ağrılarının güneş ışığıyla tetiklenmesi, baş ağrılarını "başıma binlerce küçük hava kabarcığı başımı çatlatır şekilde giriyor" şeklinde ifade etmesi ve metal tabaklarını almadan evinden çıkması Chirico'nun migrenöz karakterde baş ağrılarına sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 1). Kendi tarifledi-

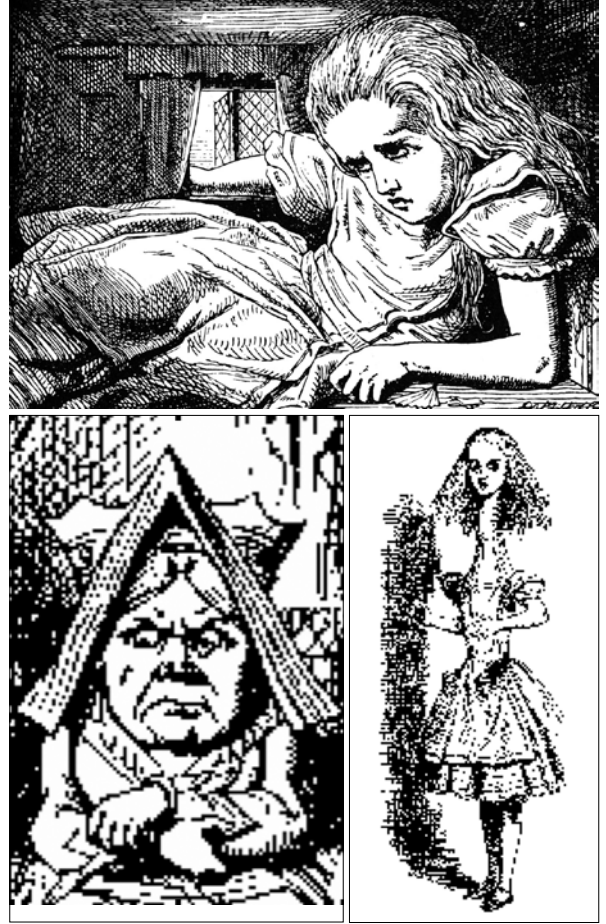


Şekil 1. 1888-1978 yılları arasında yaşamış olan metafizik ve sürrealist tarza sahip İtalyan ressam Giorgio de Chirico'nun resimleri.

ği baş ağrısı sırasında görme kaybı, elementar geometrik halüsinasyonlar, otoskopi gibi kompleks vizüel halüsinasyonlar, otokinezi metamorfopsi gibi vizüel illuzyonlar, tariflediği rekürren rüyalar, üst ekstremitelerde taşlaşma hissi ve ayaklarını soğuk hissetme gibi bilateral somatosensoryal semptomlar, tadımsal halüsinasyonlar, *deja vu* ve *jama-is vu* gibi paramneziler ve depersonalizasyon ve derealizasyon gibi paroksizmal serebral disfonksiyonlarının migrenöz mü yoksa epileptik mi olduğu tartışması bilimsel makalelere konu olmuştur.^[1-3] Chirico sanatçı olduğundan dolayı topluma mal olmuş ismi anılarak bilimsel literatürde tartışılmıştır. Epilepsi ve migren ile uğraşan bir grup bilim insanını çok da azımsanmayacak kadar sayıda vaka örnekleri ile karşılaşmak ve zaman zaman da bunları yayınlayarak nörolojik bilimler literatürü ile paylaşmaktadırlar.^[4,5]

Lipmann'ın 1952 yılında tanımladığı Alis Harikalar Diyarında Sendromu genellikle klasik migren ağrısı durumunda ortaya çıkan beden imajındaki değişiklikler ile ilgilidir.^[6] Bu semptomlar migren ve epilepsi semptomları ile yakından ilişkilidir. Lipmann bu sendromu oluşturan vücut algılamasındaki garip değişiklikleri hastalarından doğrudan alıntı yaparak vurgulamıştır. Bu semptomları tanımlayan hastalar şikayetlerini "Tavana değmesin diye başımı eğmekten yoruluyorum, boynum uzuyor" ya da "Vücudumun bütün odayı kapsayınca kadar büyüdüğünü hissettim" gibi sözcüklerle ifade etmişlerdir (Şekil 2). Bu tanımlar 1865 yılında Lewis Carrol mahlası ile tanınan Charles Lutwidge Dodgson tarafından yazılan "Alis Harikalar Diyarında" isimli romandaki orijinal çizimlere uymaktaydı. Bu nedenle de sendroma bu isim verilmiştir. Bu şikayetler atağın yalnızca halüsinasyonlardan ibaret olduğu migren eşdeğerleri gibi görünmektedir. Bu sendrom için nedenler arasında epilepsi de tartışılmıştır ancak bu durumun migren için patognomik olduğu söylenmiştir.

Hem epilepsi, hem de migreni olan bir grup hasta topluluğunun olması, vaka raporlarında ve çalışmalarda migren ve epilepsinin birlikteliğinin gösterilmiş olması, epileptik ailelerde migren insidansının yüksek bulunması ve migrenlilerin EEG'lerinde epileptiform deşarjların görülebilmesi gibi nedenler, migren ve epilepsi arasında patogenetik ve özellikle de genetik olarak bir ilişki olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Örneğin, baziller migrenli çocukların EEG'lerinde oksipital dikenler ve diken-dalga deşarjları rapor edilmiştir.^[7] Benzer bulgular benign oksipital epilepsili çocuklarda da görülmektedir. Aynı zamanda bu iki tablo-



Şekil 2. 1865 yılında Lewis Carrol mahlasıyla tanınan Charles Lutwidge Dodgson tarafından yazılan "Alis Harikalar Diyarında" isimli çizgi romandaki orijinal çizimler.

nun birlikte görüldüğü hastalar da vardır. Bu da altta yatan ortak bir patoloji olabileceğini düşündürmektedir.^[8-10] Migren ve epilepsi arası koincidanslık olası görülmemekle beraber benign parsiyel epilepsiler gibi bazı epilepsi tiplerinde komorbidite daha sıktır.^[5,8-19]

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem epilepsili hastalarda migren, hem de migrenli hastalarda epilepsi prevalansının artmış olduğunun görülmesi epilepsi ve migren arasındaki birlikteliği desteklemektedir. Benign rolantik epilepsi, benign oksipital epilepsi, absans nöbetli primer jeneralize epilepsili hasta gruplarında migren insidansı daha yüksektir. Epidemiyolojik zorluklar migren-epilepsi çalışmalarını zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda toplumda migren sıklığı normal popülasyonda %5-18 oranlarında görülürken, epilepsi hastalarında %8-24 oranların-

da görülmektedir.^[4,12,20] Yine epilepsi sıklığı normal popülasyonda %0.5-1.5 oranlarında görülürken, migren hastalarında epilepsi görülme sıklığı %1-17 oranlarında görülmektedir.^[5,8-19]

1987'de Andermann ve Lugoresi tarafından tanımlanan migren-epilepsi sendromları, klasik migren aurasının tetiklediği epileptik nöbetler, migren aurasından bağımsız epileptik nöbetler, migrenin yol açtığı bir serebral lezyona bağlı epilepsi, çocukluk çağıının benign oksipital epilepsisi ve oksipital epilepsilerin spektrumu, benign rolandik epilepsi, mitokondriyal ensefalopati ile birlikte malign migren, kompleks parsiyel nöbetleri takip eden migren atakları, çocukluk çağıının alternan hemiplejisi (ebeveynde migren öyküsü olan çocuklarda) şeklinde sınıflandırılmıştır.^[13] 1997 de Welch ve Douglas migren ve epilepsi birlikteliği tartışılırken üç ana sorunun sorgulanması gerektiğinin üzerinde durmuşlardır. Bunlardan birincisi epilepsinin migren atağı boyunca mı oluştuğudur. Yani migren tarafından tetiklenen epilepsi midir (*Migraine-induced epilepsy*)? Bu tablo migralepsi olarak tanımlanabilir. İkinci olarak beyinin epileptojenik predispozisyonundan dolayı migren epilepsiyemi neden olmuştur? Son olarak ta epilepsi bir migren sendromu olarak prezente olup olmadığı belirlenmelidir. Sonuç olarak migren epilepsi sendromların üç ana başlıkta irdelelenebilir: 1. Migren ve epilepsi birlikteliği; 2. Migrenin klinik bulguları ile seyreden epilepsiler; 3. Migrenin tetiklediği epilepsi (*Migraine-induced epilepsy*).

1. Migren ve epilepsi birlikteliği

Bu durum altta yatan komorbid bir hastalıkla beraber ya da altta yatan bir hastalık olmadan olabilir. Altta yatan en sık hastalıklar MELAS gibi mitokondriyal hastalıklar, SLE gibi kollojen doku hastalıklarıdır. Diğer gurup ise migren insidansının yüksek olduğu epilepsilerdir. Migren insidansının yüksek olduğu epilepsiler ise Benign rolandik epilepsi, Benign oksipital epilepsi ve absans epilepsilerdir (Tablo 1).

2. Migrenin klinik bulguları ile seyreden epilepsi

Bir beyin rahatsızlığının, aslında epileptik nöbetin (epilepsinin) bir komponenti olan migren atağı klinik görünümüleri ile ortaya çıkması durumunda kullanılan bir terimdir. Bu tablo arteriyovenöz malformasyonlar gibi semptomatik durumlarda görülebildiği gibi oksipital nöbetler, epileptik hemikrania ve temporal lob epilepsisi gibi migreni taklit eden durumlar da görülebilmektedir (Tablo 2). Temporal lob epilepsisinde iktal baş ağrısı nadir görülür ancak

Tablo 1. Migren ve epilepsi birlikteliği

- 1) Altta yatan bir komorbid hastalaksız
- 2) Altta yatan bir komorbid hastalık ile
 - a) Mitokondriyal ensefalopatiler (MELAS)
 - b) SLE
 - c) Yüksek migren insidansının gözleendiği bazı epilepsi türleri
 - Benign rolandik epilepsi
 - Benign oksipital epilepsi
 - Absans epilepsi

Tablo 2. Migrenin klinik bulguları ile seyreden epilepsi

- 1) Semptomatik
 - AVM
- 2) Migreni taklit eden
 - Oksipital nöbetler
 - Epileptik hemikrania
 - Temporal lob epilepsisi

Tablo 3. Migrenin tetiklediği epilepsi (*Migraine-induced epilepsy*)

- 1) Risk faktörü olmaksızın
 - Baziler migren
- 2) Risk faktörleri vardır
 - Preexisting EEG anormalitesi
 - Ailede nöbet öyküsü
 - Mitokondriyal ensefalopati
- 3) Çeşitli veya belirsiz sebeple
 - Migrenin neden olduğu infarkta sekonder nöbet gibi

postiktal baş ağrısı hiç de nadir görülen bir durum değildir. Nöbetler sırasında görülebilen bulantı, otonomik bulgular, yüzde solukluk veya flushing, görsel, vestibüler hal-lusinasyonlar belirli sınırlarda migren aurasını taklit edebilir. Bunun gibi postiktal baş ağrısının görüldüğü temporal lob epilepsilerinde ayırıcı tanı yapmak gerekebilir.

3. Migrenin tetiklediği epilepsi (*Migraine-induced epilepsy*)

Bu tablolarda nöbetler, migren aurası boyunca veya hemen takiben oluşur. Bu tablo baziller migren gibi durumlarda başka bir risk faktörü olmadan oluşabildiği gibi, bir nöbeti tetikleyebilecek bir migren atağına zemin hazırlayabilecek herhangi bir beyin patolojisi, beyinin epileptojenitesini artırmak yolu ile nöbetlere yatkınlık oluşturabilir. Bu risk faktörleri arasında *preexisting* EEG anormalitesi, ailede nöbet öyküsü, mitokondriyal ensefalopatiler gibi du-

rumlar sayılabilir. Ayrıca sınırlarının çizilmesi zor olan çeşitli ya da belirsiz sebeplerle de migrenin tetiklediği epilepsi tablosu görülebilmektedir. Bu duruma örnek olarak migrenin yol açtığı infarkt nedeniyle gelişen nöbetler verilebilir (Tablo 3).

Migren ve epilepsi arasında genetik bir ilişki olup olmadığına yönelik yapılan çalışmalarda epileptik hastaların akrabalarında kontrollere göre migren sıklığında hafif bir artışın ve ayrıca iki hastalık arasında genetik bir ilişkinin olabileceği bildirmiştir.^[10,14] Bu çalışmalar kişiyi hem nöbetlere hem de migrene predispoze yapabilen herediter bir neden olabileceğini akla getirmektedir. Bu hipotez migrenlilerdeki yüksek fotosensitivite insidansı ile desteklenebilir. Fotosensitivite genetik olarak belirlenen bir durumdur. Net olarak yaşa bağımlıdır ve kadınlarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Epilepsi genetiği çalışmaları fotosensitivitenin poligenik sistemde bir faktör olduğunu göstermektedir Ancak iki hastalık arasında ne çevresel ne de genetik risk faktörleri veya tek yönlü bir risk faktörü halen kanıtlanamamıştır.

Epilepsi ve migren arasındaki komorbiditede neyin rol oynadığı düşünülecek olursa nöronal hipereksitabilitenin eşlik ettiği bir beyin durumunun olup olmadığı akla gelmektedir. Auralı migren ve epilepsinin patofizyolojisinde ortak nokta olarak "yayılan depresyon" hipotezi ele alınabilir. Bu durum hayvan korteksi elektriksel veya kimyasal fokal stimülasyonlu epilepsi modellerindeki patofizyolojik fenomendir. Bu durum migrendeki *scintillating* skotomun görme alanının merkezinden periferine doğru yayılımında da gösterilmiştir.^[21] Epilepside kısa süreli nöronal eksitasyonu takiben 3 mm/dk hızında uzun süreli bir nöronal depresyon vardır.^[22] Artık migren aurasında, nöronal hipereksitabilitenin yayılan depresyona zemin hazırladığı bilinmektedir. Yayılan depresyonun bir sonucu olarak, auralı migren ya da fokal epilepsi sendromlarının bazı klinik karakteristikleri komorbiditeli hastalarda iç içe geçebilmektedir. Epilepsi ve migreni olan hastalar sadece migreni olanlarla karşılaştırıldığında auralı migren anlamlı olarak daha sıklıkta görülmektedir. Bu durum komorbiditenin altında yatan patofizyolojik mekanizmanın yayılan depresyon olduğu hipotezini destekleyebilir. Aynı zamanda komorbidite aurasız migrende de vardır. Biliyoruz ki, yayılan depresyon aurasız migrenli hastalarda da gözlemlenmiştir.^[23] Bu durum aurasız migrenli hastalardaki komorbiditeyi de açıklayabilmektedir. Bir migren atağında, yayılan depresyonun bir sonucu

olarak bilateral serebral hiperfüzyon son yıllarda gösterilmiştir.^[23] Primer jeneralize epilepsilerde farklı patofizyolojiler tartışılmakla birlikte, bilateral yayılan depresyonun da jeneralize epilepsileri tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Bu durum primer jeneralize epilepsilerdeki migren komorbiditesini açıklayabilir.

Epilepsi ve migren komorbiditesi olan hastalarda migren arakları daha şiddetli seyretmektedir.^[24] Bu durumun nedeni düşünüldüğünde nöronal hipereksitabilite ile şekillenen beyin olasılıkla migren ataklarının şiddetlenmesine yol açıyor olabilir. Bu hastalarda migren atakları orta ya da şiddetli ağrı, aktivite ile kötüleşme şeklindeki karakteristikleri gösterir ve fotofobi, fonofobi eşlik eder. Sonuçta komorbid durumda, nöronal hipereksitabilite yayılan depresyona yatkınlığı artırabilir, bu durum da nociceptive trigeminal liflerin aktivasyonunun artmasına dolayısıyla şiddetli migren ataklarına yol açıyor olabilir. Komorbiditeli hastalarda migren ataklarının daha ağır geçtiği bilinmesine rağmen epilepsinin nasıl seyrettiği pek bilinmemektedir. Bu konuda son yıllarda yapılmış bir çalışmada migrenli hastalarda epilepsi prognozunun daha kötü seyrettiği şeklindeki bir sonuç bildirilmiştir.^[16]

Sonuç olarak, bu iki hastalığın ortak genetik ya da patofizyolojik kökenleri olduğuna dair bazı bulgular olsa da iki hastalık arasında ne çevresel ne de genetik risk faktörleri veya tek yönlü bir risk faktörü halen kanıtlanamamıştır.

Kaynaklar

1. Fuller GN, Gale MV. Migraine aura as artistic inspiration. *BMJ* 1988;297(6664):1670-2.
2. Podoll K, Robinson D, Nicola U. The migraine of Giorgio de Chirico. 1. History of illness. *Neurol Psychiatr Brain Res* 2001;9:139-56.
3. Blanke O, Landis T. The metaphysical art of Giorgio de Chirico. Migraine or epilepsy? *Eur Neurol* 2003;50(4):191-4.
4. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43(12):2476-83.
5. Matias-Guiu J, Galiano L, Vioque J, Falip R, Martin R. A case-control study to evaluate the association of epilepsy and migraine. *Neuroepidemiology* 1992;11(4-6):313-4.
6. Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1952;116:346-3516.
7. Camfield PR, Metrakos K, Andermann F. Basilar migraine, sei-

- zures, and severe epileptiform EEG abnormalities. *Neurology* 1978;28(6):584-8.
8. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44(10 Suppl 7):S28-32.
 9. Martinovic Z, Cvorovic Z. Migraine epilepsy syndromes: their evolution and treatment. *Cephalalgia* 1999;19:333.
 10. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44(11):2105-10.
 11. Bickerstaff FR. The basilar artery and the migraine-epilepsy syndrome. *Proc R Soc Med* 1962;55:167-9.
 12. Veliöglu SK, Ozmenoğlu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia* 1999;19(9):797-801.
 13. Andermann F, Lugaresi E, (editors). *Migraine and epilepsy*. London: Butterworths; 1987. p. 131-46.
 14. Andermann E, Andermann F. Migraineepikpsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In: Andermann FA, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. p. 281-91.
 15. Welch KMA, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997;15:107-14.
 16. Veliöglu SK, Boz C, Ozmenoğlu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia* 2005;25(7):528-35.
 17. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(11):1371-4.
 18. Panayiotopoulos CP. Difficulties in differentiating migraine and epilepsy based on clinical and EEG findings. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. London: Butterworths; 1987. p. 131-46.
 19. Andermann F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. London: Butterworths; 1987. p. 3-30.
 20. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders. Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988 8(Suppl 7):1-96.
 21. Lashley S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiat* 1941;46:331-9.
 22. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
 23. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331(25):1689-92.
 24. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003;43(6):672-7.