

Zeitschrift für

Epileptologie



Organ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Mitteilungsblatt der Stiftung Michael · Mitteilungsblatt der AG Epilepsiechirurgie

Elektronischer Sonderdruck für

R. Lorenz

Ein Service von Springer Medizin

Z Epileptol 2010 · 23:119–121 · DOI 10.1007/s10309-010-0115-0

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

R. Lorenz

Ungewöhnlicher Verlauf und ungewöhnliche Therapie einer kindlichen Migräne

Z Epileptol 2010 · 23:119–121
 DOI 10.1007/s10309-010-0115-0
 Online publiziert: 30. April 2010
 Eingegangen: 12. Februar 2010
 Angenommen: 15. März 2010
 © Springer-Verlag 2010

R. Lorenz

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Psychotherapie,
 Epileptologische Schwerpunktpraxis, Bad Wildungen

Ungewöhnlicher Verlauf und ungewöhnliche Therapie einer kindlichen Migräne

Migräne und Epilepsie zu differenzieren kann, wie die im Folgenden dargestellte Krankengeschichte zeigt, schwierig sein. Es fragt sich, ob eine strikte Unterscheidung notwendig und zulässig ist: „Wir können nicht benennen, was wir nicht als Einzelnes identifizieren“ [1].

Kasuistik

Anamnese

Die 12-jährige F.D. entstammt einer Familie mit Migränebelastung bei Mutter, Tante mütterlicherseits, Vater, Tante und Großvater väterlicherseits sowie dem 14-jährigen Bruder. Ein weiterer 15-jähriger Bruder hat bis jetzt keine Migräneanfälle gehabt. Bei beiden Eltern besteht die Symptomatik in Kopfschmerzen, beim Vater mit Erbrechen und bei der Mutter mit Gesichtsfeldausfällen. Der Bruder der Patientin leidet unter seltenen heftigen Kopfschmerzen mit Erbrechen.

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt entwickelt sich F. zunächst unauffällig. Im Alter von 8 und 10 Monaten kommt es bei ihr zu unklaren Hypothermien, bei der zweiten Hypothermie tritt auch Erbrechen auf. Infektzeichen finden sich jeweils nicht. Im Alter von 5 Jahren treten Drehschwindelanfälle auf; einmal stürzt sie hierbei von einem Stuhl. Als F. fast 9 Jahre alt ist, berichtet sie, dass sie bei ihren Freundinnen so tue, als ob sie gute Laune habe, dass diese aber nur „aufgesetzt“ sei. Mit anderen zusammen zu sein, löse ein – auch der Mutter

bekanntes und von der bei sich selbst als nicht normal empfundenen – „Erschöpfungsgefühl“ aus. F. äußert den Wunsch, dass die Traurigkeit weg sei.

In der folgenden Zeit treten folgende paroxysmale Ereignisse auf:

- Gefühl von „im Magen schlecht“, Kopfschmerzen, Erbrechen, danach Besserung,
- Verlangsamung der Motorik und Sprache, fehlende Reaktion auf Ansprache und eine amnestische Aphasie von wenigen Minuten Dauer,
- Störung des Gleichgewichts (wie „betrunken“),
- Erinnerungslücke einen Tag betreffend,
- nächtliche Albträume mit „gruseligem Schrei“, nach dem Erwachen Schmerzen,
- Abwesenheitszustände mit verringerter Reaktion auf Ansprache, Grimasieren und Schmatzgeräuschen ohne Unterbrechung der gerade durchgeführten Tätigkeit, gefolgt von Schlaf von 20- bis 30-minütiger Dauer,
- plötzlicher Kraftverlust in beiden Beinen, Schmerzen beim Stehen, Störung der Temperaturempfindung, Rückbildung links rascher als rechts.

F. ist eine fantasiebegabte Jugendliche, die gleichwohl sehr um Genauigkeit in der Schilderung dessen, was sie erlebt, bemüht ist.

Diagnostische Befunde

Bildgebende Untersuchungen und apparative Messungen

Als die Patientin 11 Jahre alt ist, werden die im Folgenden aufgeführten Befunde erhoben.

Elektroenzephalogramm. Im EEG findet sich ein linksseitiger Steilwellenfokus mit frontotemporalem Maximum, diskret durch Hyperventilation, nicht aber durch Photostimulation provoziert.

Magnetresonanztomographie. Die Bildgebung des Gehirns ergibt einen unauffälligen Befund [sagittal „Turbo-spin-echo“- (TSE-) Sequenz, T₂-gewichtet, Schichtdicke 3 mm; koronar „Fluid-attenuated-inversion-recovery“- (FLAIR-) Sequenz, T₂-gewichtet; transversal TSE-Sequenz, T₂-sowie diffusionsgewichtet; Schichtdicken jeweils 5 mm – Dr. Shiratori, Bad Wildungen].

Multipler Schlaf-Latenz-Test. Es ergibt sich eine reduzierte Einschlaflatenz, ohne dass allerdings ein „sleep onset rapid eye movement“ in der Einschlafphase erreicht wird (Dr. Neumann-Schiebener, Asklepiosklinik, Bad Wildungen).

Laboruntersuchungen

Zur Zeit der Hypothermie im Säuglingsalter findet sich im Blutbild eine leichte Hypochromasie; die Kortisolkonzentration

Widmung

Für Oliver Sacks.

Z Epileptol 2010 · 23:119–121
DOI 10.1007/s10309-010-0115-0
© Springer-Verlag 2010

R. Lorenz

Ungewöhnlicher Verlauf und ungewöhnliche Therapie einer kindlichen Migräne

Zusammenfassung

Es wird von einer 12 Jahre alten Patientin mit erheblicher familiärer Migränebelastung berichtet, die eine bunte Symptompalette zeigte, deren sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung von einer Epilepsie schwierig ist. Es gelang der Nachweis einer bislang nicht beschriebenen vermutlich pathogenen heterozygoten Mutation des *CACNA-1A*-Gens. Eine Therapie mit Acetazolamid im Anfall erwies sich als hilfreich. Die Verwandtschaft der Träume von Migränepatienten mit den „dreamy states“ von Epilepsiepatienten wird dargestellt.

Schlüsselwörter

Migräne · Epilepsie · Genetik · Acetazolamid · Alpträume

Unusual course and unusual therapy in a case of childhood migraine

Abstract

The history of a 12-year-old female patient, suffering from attacks that are not easily defined as migraine or epileptic paroxysms, is described. A previously not reported heterozygotic mutation of the *CACNA-1A* gene is presumably the cause of the disease. Acetazolamide given at the beginning of the attacks led to marked improvement. The phenomenology of nightmares in migraine patients and dreamy states in epileptic patients is compared.

Keywords

Migraine · Epilepsy · Genetics · Acetazolamide · Nightmares

ration im Serum ist unauffällig. Zur Zeit der abdominalen Symptome wird eine verminderte Aktivität der Diaminoxidase im Serum festgestellt. (Dieser Befund führt zur Deutung der Beschwerden als Ausdruck einer Histaminintoleranz.) Zur Zeit der zuletzt dargestellten Ereignisse liegen das thyreoidstimulierende Hormon (TSH) und das Schilddrüsenhormon T_3 im Normbereich; T_4 ist leicht erniedrigt. Schilddrüsenautoantikörper finden sich nicht.

Genetische Testung

Bei F. und ihrer Mutter wird eine bislang nicht verzeichnete, wahrscheinlich pathogene heterozygote Mutation im *CACNA-1A*-Gen: c.6102G>C,p.Gln2034His het nachgewiesen. Bei ihrem Vater wird eine Mutation in diesem Gen nicht gefunden. Eine Mutation des *ATP1A2*-Gens liegt bei F. nicht vor (Medizinisch Genetisches Zentrum, Prof. Dr. Elke Holinski-Feder, München).

Therapie und Verlauf

F. leidet unter der Erwartung der geschilderten Ereignisse. Eine niedrig dosierte Therapie mit Acetazolamid (125 mg/Tag) bei Auftreten der ersten Symptome verhindert die protrahierten Verläufe und bedeutet eine erhebliche Entlastung für die Jugendliche.

Diskussion

Genetische Aspekte

Das *CACNA-1A*-Gen ist auf dem Chromosom 19 lokalisiert. *CACNA-1A* wird in allen migränerelevanten Strukturen exprimiert. Das Gen codiert für die α_1 -Untereinheit eines spannungsabhängigen P/Q-Kalziumkanals. Bewirkt wird eine Herabsetzung des Schwellenpotenzials mit der Folge einer erhöhten Leitfähigkeit für Kalziumionen und damit vermehrter neuronaler Exzitabilität [2]. Die Genmutation ist auch bei der spinocerebellären Ataxie und der idiopathischen generalisierten Epilepsie von Bedeutung [3]. Eine bei anderen Trägern einer Mutation in diesem Gen nachgewiesene Vermisatrophie findet sich bei F. nicht.

Ob das oben erwähnte „Erschöpfungsgefühl“ und die nur „aufgesetzt gute Laune“ als Ausdruck einer psychopathologischen Symptomatik im Intervall, wie sie bei einigen Mutationsträgern beschrieben ist, gedeutet werden können, bleibt offen.

Wenn auch bei etwa 50% der Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne eine Mutation im *CACNA-1A*-Gen nachgewiesen wird [2], hat nicht notwendigerweise jeder Mutationsträger eine hemiplegische Migräne. Bei F. ist eine typische Hemiplegie im Anfall bisher nicht aufgetreten, wenn nicht die seitendifferente Rückbildung des Kraftverlustes in den Beinen als ein Hinweis auf eine solche gedeutet wird. Die bisherige Migränesymptomatik der ebenfalls von der Genmutation betroffenen Mutter lässt sich mit Sicherheit nicht der familiären hemiplegischen Migräne zuordnen und unterscheidet sich deutlich von der F.s. Auf jeden Fall wird der Literaturhinweis [4] bestätigt, dass Patienten mit einer so vielgestaltigen Migränesymptomatik Nachkommen oder Geschwister von Patienten mit klassischem Migränekopfschmerz sind.

Semiologische Aspekte

Diese sollen auf selten beschriebene Phänomene fokussieren. Die Hypothermien im Säuglingsalter können als Migräneäquivalent gedeutet werden [5]. Diese Deutung erfolgte bei F. 12 Jahre nach deren Auftreten.

Auch F.s Träume können im Einklang mit der Literatur [4] als migränetypisch angesehen werden. Sie sind so lebendig, dass sich F. auch nach mehr als einem Jahr deutlich an sie erinnern kann. Ein weiteres Charakteristikum migränetypischer Träume ist deren besondere Farbigkeit. F. schildert, wie sich das Licht gelber Laternen in einer regennassen Straße spiegelt. In einem Traum der ersten Nachthälfte erleidet F. einen Autounfall; nach dem Aufwachen hat sie Kopfschmerzen, und die „ganze linke Seite“ tut ihr weh, nachlassend noch am Morgen nach dem Traum spürbar. In einem anderen fällt sie aus großer Höhe. Nach dem Erwachen hat sie Kopfschmerzen, und die Füße schmerzen. Dies entspricht einem weiteren Merkmal migränetypischer Träume [4]: „In some cases the dream is so vi-

vid that it persists as a hallucination after the patient is widely awake“. Fallträume sind bei Migränepatienten nicht ungewöhnlich; Lewis Carroll lässt *Alice im Wunderland* mit einem solchen beginnen. Sie zeichnen sich durch ein stauendes Hinabsinken ohne Furcht aus. F. berichtet, im Fallen „aufgeregt, aber nicht ängstlich“ eine nächtliche Stadt betrachtet zu haben. Aber sie erlebt nicht die typische sanfte Landung; „Und am Ende habe ich mich doch verletzt!“ Auch F.s Mutter kennt wiederkehrende Schwebeträume. Ein Schrei tritt häufiger in Albträumen von Migränepatienten auf. Der Schrei, den F. im Schlaf ausstößt, wird von der Mutter als gruselig beschrieben; dies erinnert an den als „Grausen erregenden“ charakterisierten Initialschrei im epileptischen Anfall (zit. in [6]). Ein anderer Traumtypus ist durch ein Vertrautheitsgefühl, durch Traurigkeit, manchmal mit Glück gepaart, und durch unendliche Einsamkeit gekennzeichnet [4]. Diese Träume erinnern durchaus an epileptische „dreamy states“, die meist als unangenehm empfunden werden und mit dem Gefühl der Vertrautheit verbunden sind, aber auch als „anheimelnd“ vertraut erlebt werden können [6]. Das Vertrautheitsgefühl wird weder im Traum des Migränepatienten noch im Dreamy state des Epilepsiepatienten durch früher tatsächlich aufgesuchte Orte oder erlebte Begegnungen vermittelt. Die Unbeschreibbarkeit ist typisch für beide Zustände. Träume dieses Typus sind F. fremder: Unangenehme Vertrautheit, Traurigkeit und Einsamkeit im Traum kennt sie nicht, nur der Anklang eines Vertrautheitsgefühls in einem nichtängstigenden Traum wird berichtet. Die Phänomenologie der Träume kann auch bei F. die Diagnose einer Migräne stützen und macht darüber hinaus die Verwandtschaft von Migräne und Epilepsie deutlich.

Therapeutische Aspekte

Acetazolamid ist ein nach Ansicht des Autors zu Unrecht in Vergessenheit geratenes Medikament, das Krisen im Verlauf von Migräneerkrankungen und Epilepsien verhindern kann. Seine Wirksamkeit bei auch den P/Q-Kalziumkanal betreffenden Kanalopathien ist beschrieben [7].

Fazit für die Praxis

Migräne und Epilepsie zu differenzieren kann, wie die dargestellte Krankengeschichte zeigt, schwierig sein. Träume, die sich durch besondere Farbigkeit, Erleben eines Vertrautheitsgefühls, das Motiv des Schwebens oder deutliches Wahrnehmen des im Traum Empfundene auch nach dem Erwachen auszeichnen, können die Diagnose einer Migräne stützen. Der hier geschilderte Verlauf belegt den Nutzen des nur selten eingesetzten Acetazolamids. Ein Versuch mit diesem Medikament ist v. a. dann zu erwägen, wenn Mutationen im CACNA-1A-Gen nachgewiesen wurden und somit Veränderungen der Kalziumkanäle bei der Pathogenese eine Rolle spielen.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Lorenz
Praxis für Kinder- und Jugendmedizin,
Neuropädiatrie, Psychotherapie,
Epileptologische Schwerpunktpraxis
Brunnenstr. 54, 34537 Bad Wildungen
RLBW@gmx.de

Danksagung. Der Verfasser dankt Herrn Dr. K. Podoll, Aachen, für wertvolle Anregungen und den Hinweis auf die Arbeit von Lippman.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Sacks O (1994) Migräne. Rowohlt, Reinbek
2. Hütter M (2009) Rolle von CACNA1A, ATP1A2 und SCN1A für die sporadische hemiplegische Migräne. Dissertation, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität. München
3. Neubauer BA (2008) Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. Dtsch Arztebl 105(17):319–328
4. Lippman CW (1954) Recurrent dreams in migraine: an aid to diagnosis. J Nerv Ment Dis 120:273–276
5. Ruiz C, Gener B, Garaizar C, Prats JK (2003) Episodic spontaneous hypothermia: a periodic childhood syndrome. Pediatr Neurol 28(4):304–306
6. Janz D (1969) Die Epilepsien. Thieme, Stuttgart
7. Lehmann-Horn F, Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K (2000) Ionenkanalerkrankungen – Krankheitsbilder. Dtsch Arztebl 97(27):1902–1907

Wie Benzodiazepine süchtig machen

Die meist verwendeten Schlaf- und Beruhigungsmittel gehören pharmakologisch gesehen zur Klasse der Benzodiazepine. Obwohl die Gefahr der Gewöhnung bei regelmäßiger Einnahme dieser Arzneimittel bekannt ist, war bisher umstritten, ob und wie sie süchtig machen.

Einem Forscherteam der Universität Genf ist der Nachweis gelungen, dass Benzodiazepine gezielt die Aktivität derjenigen Nervenzellen herunterschrauben, die das Belohnungssystem im Mittelhirn im Zaum halten. Den zu Grunde liegenden molekularen Mechanismus haben die Wissenschaftler in Mäusehirnen entschlüsselt. Demzufolge docken sich Benzodiazepine an GABA(A)-Rezeptoren an. Diese sind aus unterschiedlichen Untereinheiten zusammengesetzt und vermitteln verschiedene Funktionen. Sie heben Angstzustände auf, lösen epileptische Muskelkrämpfe und fördern den Schlaf – aber machen gleichzeitig auch süchtig. Die Forscher haben aufgedeckt, dass die süchtig machende Wirkung der Benzodiazepine von GABA(A)-Rezeptoren mit der Untereinheit $\alpha 1$ abhängig ist. Mäuse, deren Untereinheit $\alpha 1$ aufgrund einer Mutation keine Benzodiazepine an sich binden konnte, legten kein suchtgeprägtes Verhalten an den Tag. Aus früheren Untersuchungen ging hervor, dass die anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine hauptsächlich von der Untereinheit $\alpha 2$ des GABA(A)-Rezeptors vermittelt wird. So ist die Entwicklung von angstlösenden, aber nicht süchtig machenden Wirkstoffen prinzipiell möglich.

Literatur:

Tan KR, Brown M, Labouëbe G et al (2010) Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature 463: 769-774

Quelle:

Schweizerischer Nationalfonds
zur Förderung der wissenschaftlichen
Forschung,
www.snf.ch