



두통과 뇌전증

김동욱

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Headache and Epilepsy

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: June 28, 2021

Revised: July 12, 2021

Accepted: July 16, 2021

Corresponding author:

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk

University Hospital, 120-1

Neungdong-ro, Kwangjin-gu, Seoul

05030, Korea

Tel: +82-2-20307562

Fax: +82-2-20307560

E-mail: drdongwkim@kuh.ac.kr

Because epilepsy and headache share some common clinical features, these two disorders have long been associated with each other. Many clinical and experimental studies have demonstrated that both migraine and epilepsy have a genetic predisposition and share common pathophysiological mechanisms. In addition, headache is commonly observed as a preictal, ictal, and postictal symptom in epilepsy patients, and there are several interesting reports describing patients who experienced headache as the sole manifestation of epileptic seizure. Although it is not conclusive, migraine and epilepsy are often described as common comorbid conditions and several antiseizure medications are used for patients with migraine as well as epilepsy. In this review, I discuss the connection between headache and epilepsy from various perspectives, including classification, clinical features, epidemiology, genetics, pathophysiology, and treatment.

Keywords: Headache; Migraine disorders; Epilepsy; Epidemiology; Genetics; Treatment

서론

두통과 뇌전증의 연관성은 일부 두통 환자에서 두통이 있을 때 시행한 뇌파 검사에서 이상 소견이 발견된다고 보고된 후 임상적으로 흥미를 끌게 되었다. 그러나 실제 뇌파가 임상에 사용되기 전부터도 두 질환의 연관성은 인식되고 있었다.¹ 두통, 특히 편두통은 뇌전증과 몇몇 흥미로운 특성을 공유한다. 편두통과 뇌전증은 모두 증상이 가끔씩 발생하는 삽화적(episodic) 질환이라는 특징을 가진 신경계 질환이며, 유전적 소인이 있다. 특히 CACNA1A이나 ATP1A2을 비롯한 몇몇 유전자의 이상은 편두통 가족 및 뇌전증 가족 모두에게서 발견된다. 이러한 유전자는 주로 이온통로를 발현하는 특성을 가지고 있으며 이온통로의 유

전적 변이로 인한 신체의 항상성 유지 기능을 변경하여, 일반적으로는 인체에 해가 되지 않는 자극에 편두통이나 뇌전증 환자는 과도하게 반응하여 증상이 발현된다는 이온통로병증(channelopathy)의 개념이 이러한 유전적 이상을 동반한 편두통 및 뇌전증 환자에게 적용될 수 있다.^{2,3} 편두통과 뇌전증 모두 흥분성 및 억제성 신경전달물질의 불균형으로 일정 시간 동안 지속되는 뇌기능 및 자율신경의 기능 장애가 발생하는 유사한 병태생리학적 기전을 가진다.^{4,5} 또한 편두통과 뇌전증 모두 뇌의 피질하 연결(subcortical connection)에 의해 조절되고 피질에서 발생하는, 흔히 명확히 구분되는 증상 전(preictal), 증상 중(ictal), 증상 후(postictal) 임상 양상을 보이는 공통점이 있다.⁶ 이러한 편두통 및 뇌전증의 공통된 임상 기전을 고려할 때 일부 항경련제가 편

두통의 예방에 효과가 있는 것은 놀라운 사실이 아닐 것이다.⁷

그러나 임상에서는 두통과 뇌전증이 명확하게 함께 발생하는, 전조를 동반한 두통에 의해 유발된 뇌전증(migraine epilepsy로 알려짐)이나 뇌전증 발작의 유일한 증상으로서의 두통인 뇌전증 발작 두통(ictal epileptic headache) 환자는 매우 드물고, 보고된 migraine 환자 중에서도 뇌전증 발작이 편두통의 전조에 의해 실제로 유발되었는지에 대한 진단의 신빙성에 의문이 제기되고 있다. 임상적으로 뇌전증 환자에서 두통은 경련의 전조로서의 두통, 경련의 증상으로서의 두통, 그리고 가장 흔한 양상으로 경련 후 두통 등으로 경련의 증상과 다양한 시간적 관계를 가지면서 발현한다. 본 연구에서는 분류, 임상 양상, 역학, 유전, 병태생리, 치료 등 다양한 방면에서 두통과 뇌전증의 관련성에 대해 논의하고자 한다.

분류

국제 두통 분류(International Classification of Headache Disorders [ICHD])에서는 오직 3가지의 두통 양상만을(뇌전증 반두통[hemicrania epileptica], 경련 후 두통, 전조를 동반한 편두통 유발 경련[migraine aura-triggered seizure]) 뇌전증과 명확하게 연관하여 기술하고 있다(Table 1).⁸ 그중 뇌전증 발작에 직접 연관된 두통으로는 국소성 뇌전증 발작에서 뇌전증모양방전(epileptiform discharge)이 발생한 동측 위치에 두통이 발생하는 뇌전증 반두통과, 뇌전증 발작 후 3시간 안에 두통이 발생하는 경련 후 두통이 있다. 뇌전증 반두통은 상당히 드문 현상으로, 현재까지 몇몇 잘 기술된 증례만이 보고되어 있다. 뇌전증 반두통은 아직 최신 ICHD 분류에는 포함되어 있으나,⁸ 뇌전증 반두통이 단일 질환으로 분류되는 것에 대한 임상적 유용성에는 의문

이 제기되고 있으며 일부 연구자는 아직 ICHD의 분류에 포함되지는 않은 뇌전증 발작 두통의 한 형태로 분류되어야 한다고 주장하고 있다.⁹ 뇌전증 반두통의 정확한 병태생리는 아직 불명확한 상태이나, 일부 연구자는 뇌전증 발작 전 혹은 발작 중 관찰되는 뇌혈류의 증가가 삼차신경-혈관을 자극하여 두통을 유발한다고 설명하고 있다.¹⁰⁻¹² 경련 후 두통은 비교적 흔히 관찰되며 발표된 연구에 포함된 환자의 특성이나 경련 후 두통의 정의의 차이에 따라 조금씩 다른 결과를 보이거나, 뇌전증 환자 중 24%에서 60%의 환자가 경련 후 두통을 경험하는 것으로 보인다.^{10,13-16} 전조를 동반한 편두통 유발 경련은 전형적인 편두통에 동반된 전조에 의해 뇌전증 발작이 유발되는 것으로 정의하며, 편두통의 합병증으로 분류되어 있다. 뇌전증 반두통처럼 전조를 동반한 편두통 유발 경련은 전형적인 전조를 동반한 편두통이 발생하고 1시간 이내에 뇌전증 발작이 유발되는 경우 진단할 수 있다. 이것은 매우 드물어 몇몇의 증례만이 보고되었고 이 증례들의 상당수도 다른 연구자들에 의해 증례의 타당성에 대해 의심받고 있는데,¹⁷ 대부분의 전조를 동반한 편두통 유발 뇌전증으로 보고된 증례가 복잡한 기저질환이나 임상 양상을 보여 편두통과 경련의 직접적이고 명확한 증거라고 판단하기에 무리가 있기 때문이었다. 두통과 경련이 있는 당시에 뇌파 검사를 진행하지 않고는 전조를 동반한 편두통이 경련에 앞서 발생하였는지(경련 전 편두통), 혹은 실제 경련을 유발하였는지(전조를 동반한 편두통 유발 경련) 병력 상으로 구별하기가 실질적으로 불가능하다. 또한 두통이 발작 간기 혹은 경련 중 뇌파의 변화가 편두통과 흔히 함께 발생하는 후두엽성 뇌전증을 비롯한 뇌전증에 의하여 나타나는 증상일 수 있으며, 뇌전증의 발생 위치가 뇌의 피질이 아닌 피질하 부위의 깊은 영역이거나 뇌파의 형성 방향이 피질과 직각을 이루는 경우 발작 간기의 뇌파에서는 이상 소

Table 1. Headache-associated epileptic seizure in the International Classification of Headache Disorders 3rd edition

Criteria	Complication of migraine	Headache attributed to epileptic seizure	
	Migraine aura-triggered seizure	Hemicrania epileptica	Postictal headache
A	A seizure fulfilling diagnostic criteria for one type of epileptic attack, and criterion B below	Any headache fulfilling criterion C	Any headache fulfilling criterion C
B	Occurring in a patient with migraine with aura, and during, or within 1 hour after, an attack of migraine with aura	The patient is having a partial epileptic seizure	The patient has recently had a partial or generalized epileptic seizure
C	Not better accounted for by another diagnosis	Evidence of causation demonstrated by both of the following: 1. headache has developed simultaneously with onset of the partial seizure 2. either or both of the following: a) headache has significantly improved immediately after the partial seizure has terminated b) headache is ipsilateral to the ictal discharge	Evidence of causation demonstrated by both of the following: 1. headache has developed within 3 hours after the epileptic seizure has terminated 2. headache has resolved within 72 hours after the epileptic seizure has terminated
D		Not better accounted for by another diagnosis	Not better accounted for by another diagnosis

Modified from Headache Classification Committee of the International Headache Society⁸ according to the Creative Commons License.

견이 나타나지 않을 수 있다. 또한 전조를 동반한 편두통 유발 뇌전증 발작이 전조가 있는 후 1시간 이후에 발생하였다는 보고도 있어, 전조 이후 1시간 이내로 제한해 둔 정의의 정확성 및 유용성에 대한 의문도 제시되고 있다.¹⁸

뇌전증 발작 혹은 뇌전증의 분류는 국제뇌전증학회(International League Against Epilepsy)에서 발표한 것이 사용되고 있다. 뇌전증 발작 및 뇌전증이 네트워크 및 발생 원인에 초점을 맞추어 매우 간결하게 제시가 되어 있으나, 뇌전증과 동반된 두통이나 뇌전증 후 두통 등에 대한 정의는 이 분류에 포함되어 있지 않다.¹⁹ 이 분류에 따르면 뇌전증 반두통이나 편두통 유발 경련은 유전자 검사 혹은 영상의학과 검사 결과에 따라 단순히 구조적 이상을 동반하거나 원인 불명의 '국소 경련'으로 분류해야 한다. 뇌전증 발작 혹은 뇌전증의 분류와는 별개로 Fisher 등이 발표한 지 20년이 지난 임상 양상에 따른 경련의 분류가 있는데, 이 분류에 따르면 뇌전증 발작의 전조나 경련의 양상이 뇌파나 뇌영상 검사 결과 혹은 유전학적 검사의 결과에 상관없이 시술하도록 되어 있다(Table 2)^{20,21}. 이 분류를 사용하면 뇌전증 발작의 전조와 경련의 양상을 시간 순서에 따라 나열할 수 있는 장점이 있으나, 경련 후 두통과 같은 경련 후 나타나는 증상은 뇌전증 환자의 경련의 국소화 및 편측화에 의미가 떨어지기 때문에 중요하게 고려되지 않는 단점이 있다. 이 분류에 따르면 전조로서의 두통 및 뇌전증 반두통은 감각신경성 전조로 분류할 수 있으나 편두통 발생 시의 자율신경증상에 주안점을 둔다면

자율신경 전조로도 분류할 수 있을 것으로 생각된다.

뇌전증 발작 두통(ictal epileptic headache)

최근 두통이 유일한 뇌전증 발작의 증상으로 나타나는 잘 정리된 환자들이 보고되면서 '뇌전증 발작 두통'이라는 용어를 편두통 혹은 긴장형두통의 양상으로 발현한, 뇌파상 확인된 뇌전증 환자에 사용하자는 의견이 제시되고 있다.^{1,22,23} 아직 뇌전증 발작 두통이 ICHD의 분류에는 등록되지 않았으나 현재 여러 연구자들에 의해 제시된 뇌전증 발작 두통의 정의는 두통이 '뇌전증 발작의 유일한 증상'이며 '다른 편두통, 전조를 동반한 편두통, 혹은 긴장형두통의 양상을 포함하지 않는 경우'로 정의하며, 수 초에서 수일간 지속될 수 있고 뇌전증 발작이 지속되고 있다는 뇌파 소견이 필요하며 항경련제의 투약 즉시 호전되어야 한다는 조건이 제시되었다. 저자의 견해로는 다음 ICHD의 두통 분류에는 뇌전증 발작 두통이라는 분류가 새로이 편입되거나 최소한 언급될 가능성이 높다고 생각된다. 두통이 경련의 유일한 증상이라는 것 이외에 뇌전증 발작 두통은 경련의 뇌파 소견이 필요하며 정맥으로 사용된 항경련제 치료에 두통이 즉시 호전되어야 한다는 점에서 뇌전증 반두통과 구별된다고 할 수 있겠다.^{1,22,23} 뇌전증 반두통은 그 정의상 두통이 뇌파 이상 소견이 있는 쪽에서 나타나야 하지만, 뇌전증 발작 두통에서는 두통이 뇌파 이상 소견이 있는 같은 쪽에서 나타날 수 있고 반대쪽에서 나타날 수도 있다.⁸ 전술한 바와 같이 뇌전증 반두통의 임상 양상 자체는 뇌전증 발작 두통의 임상 양상에 포함될 수 있으므로 뇌전증 발작 두통이 정식 분류에 포함된다면 뇌전증 반두통은 없거나 뇌전증 발작 두통의 아형으로 포함될 가능성이 있다.

비디오 뇌파 검사로 뇌전증모양방전이 확인된 뇌전증 발작 두통은 현재까지 몇몇의 증례 보고만 있다. 이러한 보고에서 성인 보다는 소아 환자가 많았으며 다양한 두통의 양상 및 뇌전증 증후군이 보고되었다. 뇌파 소견도 다양한 양상으로 나타나는데 후두엽에 주로 나타나는 리듬성 국소 경련파, 양측성 지속성 경련파 등이 보고되었다. 임상적으로는 뇌전증 발작 두통이 짧은 기간 동안 지속되는 경우에는 두통이 있는 기간에 뇌파의 이상 소견 및 항경련제의 정맥 주사 후 호전을 증명하는 것이 매우 어려우므로, 대부분의 증명된 뇌전증 발작 두통은 최소 수 시간 이상 지속된 환자로서 비경련성 뇌전증 증첩상태의 진단 기준에 합당한 환자이다. 특이한 점은 현재까지 보고된 뇌전증 발작 두통의 많은 환자들이 광과민성의 특성을 보인다는 점이다.^{17,24} 대부분의 환자가 편두통과 광과민성의 병력 혹은 가족력이 있으며, 뇌파상 광과민성이 확인된다. 당연한 임상 양상일 수 있지만 이러한 환자에서는 두통이 일반적인 편두통 치료에는 반응하지 않았고 다이아제팜이나 페니토인과 같은 항경련제의 정맥주사에만 반응하였다.

Table 2. Semiological seizure classification

Aura	
Somatosensory aura	Visual aura
Auditory aura	Gustatory aura
Olfactory aura	Autonomic aura
Abdominal aura	Psychic aura
Autonomic seizure	
Dialeptic seizure	
Typical dialeptic seizure	
Motor seizure	
Simple motor seizure	
Myoclonic seizure	Tonic seizure
Epileptic spasm	Clonic seizure
Tonic-clonic seizure	Versive seizure
Complex motor Seizure	
Hypermotor seizure	Gelastic seizure
Automotor seizure	
Special seizure	
Atonic seizure	Astatic seizure
Hypomotor seizure	Akinetic seizure
Negative motor seizure	Aphasic seizure

Modified from Luders et al.²⁰ according to the Creative Commons License.

역학

두통, 특히 편두통은 흔한 신경학적 질환이다. 일반 인구에서 심한 두통의 평생 유병률은 약 46%이며 편두통의 평생 유병률은 10%–22%로 보고되고 있다.^{5,25} 한국에서 시행된 역학연구에서는 모든 종류의 두통의 1년 유병률은 61.4%, 편두통의 1년 유병률은 6.1%로 보고되었고,²⁶ 다른 전화 설문조사에서는 인구의 22.3%가 편두통 진단 기준을 충족하였다.²⁷ 일반 인구에서 뇌전증의 유병률은 0.3%–0.7%로 추정되며, 한국에서 시행한 연구에서 치료를 받고 있는 뇌전증의 유병률은 0.4%로 조사되었다.²⁸

두통과 뇌전증이 함께 발현되는 빈도가 높다는 것은 1990년대 중반에 시행된 2,000명의 뇌전증 환자를 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서, 뇌전증이 있는 환자는 뇌전증이 없는 환자의 친척보다 편두통의 위험도가 2.4배 높다고 보고함으로써 알려지게 되었다.^{29,30} 뇌전증 환자만을 대상으로 한 다른 연구도 뇌전증 환자에서 두통의 위험도가 높아짐을 보고하였고, 특히 경련 후 두통의 위험도가 높음이 보고되었으며,^{16,31,32} 이러한 두통의 존재가 뇌전증 환자의 질환 부담(disease burden)을 높이는 요인으로 부각되었다.^{31,32} 그러나 최근에는 이전부터 받아들여진 두통과 뇌전증의 동반 발생의 비율이 높지 않다는 연구 결과도 발표되고 있고,^{23,33,34} 뇌전증 발작 사이의 두통, 특히 편두통의 경우 일반인과 뇌전증 환자 사이에 유병률에 큰 차이가 없었다는 보고가 계속 발표되고 있다.^{15,35} 또다른 연구에서는 편두통이나 긴장형두통이 아닌 경련과 직접 연관된 두통만이 뇌전증 환자에서 흔히 발생하며, 약 1/3의 뇌전증 환자가 경련과 관련된 두통을 호소한다고 보고하였다.³⁶ 이러한 다소 상충되는 연구 결과는 대상자 선정이나 연구 디자인 상의 차이에 기인할 가능성이 높고, 다른 요인들을 충분히 고려하지 않은 결과일 수 있다.³⁴ 한국에서 시행한 다기관 역학연구에서는 뇌전증 클리닉을 처음 방문한 환자의 편두통의 유병률을 12.4% (74/597)로 보고하였다. 이 연구에서는 이 유병률이 당시 시행한 다른 연구에서 발표된 일반 한국인에서의 편두통 유병률(6.1%–6.5%)보다 높다는 점을 근거로 뇌전증 환자에서 편두통의 동반 비율이 높다고 주장하였다.^{13,26} 그러나 이 연구에서 보고된 국내 뇌전증 환자의 편두통 유병률(12.4%) 다른 나라에서 보도한 일반인에서의 편두통 유병률과는 차이가 없었다(10%–22%). 따라서 국내의 연구 결과에서도 편두통과 뇌전증이 동반 발현하는 비율이 높은지에 대해서는 아직 결론이 나지 않은 상태라고 할 수 있겠다.

뇌전증 환자 개인에서의 두통을 볼 때 두통과 뇌전증 발작 사이에는 명확한 시간적 선후관계가 존재할 수 있다. 뇌전증 환자에서 두통은 뇌전증 발작 사이, 뇌전증 발작 즈음(perictal), 뇌전증 발작 중, 뇌전증 발작 후 두통으로 분류할 수 있으며 다양한 임상 양상으로 발현하여 일부 환자에서는 편두통과 뇌전증 관련 두통과의 구분이 어려울 수 있다. 한국에서의 다기관 역학연구

에서는 뇌전증 클리닉에 처음 방문하였을 때 경련의 전구 증상, 경련 시, 경련 후 두통의 발현 빈도가 각각 4.4%, 1.5%, 24.5%로 보고되었으며, 편두통의 두통 양상이 경련의 전구 증상으로 두통이 발생한 환자의 46.2%, 경련 후 두통 환자의 36.3%에서 보고되었다.¹³ 본 연구팀에서 발표한 800명 이상의 비디오 뇌파 검사를 시행한 약물 난치성 뇌전증 환자에서는 뇌전증의 전조로서의 두통, 경련 전 증상으로서의 두통, 경련 후 두통 환자의 비율이 각각 0.7%, 6.3%, 30.9%였다.¹⁴ 비록 각 연구에 따라 뇌전증 환자에서의 두통의 유병률에 대한 보고는 매우 달랐으나 모든 연구에서 일관되게 보고되는 것은 뇌전증 환자에서 뇌전증 발작 후 두통이 가장 흔히 나타나는 두통의 양상이며 24%–60%의 환자에서 보고가 되었다. 한 연구에서는 뇌전증 발작 후 두통은 가장 흔한 경련 후 증상이었으며(38%), 두통 다음으로 어지러움증과 현훈의 증상이 있었다. 또한 경련 후 두통의 존재는 뇌전증에 의한 경련 및 비뇌전증성 경련의 구분에 매우 유용한 임상 양상이었다.³⁷

소아 뇌전증에서의 두통

두통과 뇌전증은 성인 신경과 외래 진료를 받게 되는 흔한 증상이나 이 질환의 유병률이 더 높은 소아 신경과 외래에서 더 흔하다. 실제 두통과 뇌전증과의 가장 최초의 보고는 소아 환자에서 편두통 및 뇌전증의 중간 정도의 증상이 반복적으로 발생하는 현상에 대한 보고였다.^{6,38} 임상적으로 편두통 증상과 뇌전증 발작을 구분하기가 어려운 경우가 많으며, 자신의 증상을 잘 설명하는 능력이 떨어지는 소아 환자에서 급격한 행동이나 기분의 변화가 의식장애 및 시각, 운동, 감각, 혹은 언어장애와 동반되는 현상을 관찰할 때 이 증상이 편두통에 의한 증상인지 뇌전증 발작에 의한 증상인지 구분이 더욱 어려운 경우가 많다.^{7,39} 소아 환자는 두통과 뇌전증 발작에서 자율신경계 증상이 더 흔히 발생하고 다른 증상 없이 오랫동안 지속되는 자율신경계 증상으로 나타나는 경우가 흔한 반면, 성인에서는 두통 및 뇌전증 모두에서 발생하는 증상 중 자율신경계 증상은 대부분 다른 운동 혹은 감각신경 증상과 동반되거나 운동 혹은 감각증상과 연이어 나타난다.^{40,41}

성인 환자에 비해 소아 뇌전증 환자에서 두통과 동반 비율에 대한 연구는 비교적 적다. 한 후향적 환자 대조군 연구에서 편두통을 가진 소아 환자는 긴장형두통을 가진 소아 환자보다 뇌전증의 위험이 3.2배 높다고 보고하였고, 뇌전증이 있는 소아 환자는 편두통을 동반 질환으로 가지고 있을 위험이 긴장성두통을 동반 질환으로 갖고 있을 확률보다 4.5배 높은 것으로 보고되었다.⁴² 한 3차 병원에서 시행한 400명의 소아 뇌전증 환자를 대상으로 한 단면연구에서 편두통의 유병률은 25%였다. 그 연구에서 편두통은 10세 이상의 소아에서 더 흔했으며 중심측두엽 경

련파(centrotemporal spikes)를 가진 환자에서 더 흔했다.⁴³ 한국에서의 소아 연구에서 편두통의 유병률은 더 높아서, 전체 소아 뇌전증 환자의 37.6% (86/229)에서 편두통이 보고되었다.⁴⁴

소아 환자에서 편두통과 뇌전증의 가장 주목할만한 연관성은 Gastaut형 원발성 소아 후두엽 뇌전증(idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut type)에서 나타난다. 이 뇌전증 증후군은 일반적으로 나이가 들어감에 따라 호전되거나 소실되는 양성 소견을 보이며, 남아와 여아에서 동일한 비율로 발생하고 8세에서 9세 사이에 유병률이 가장 높다.⁴⁵ 이 질환은 비교적 드문 뇌전증 증후군으로, 소아에서 새로 진단된 열성경련이 아닌 뇌전증의 약 0.6%가 이 증후군으로 진단된다.⁴⁶ 단순한 시각적 환각이 이 뇌전증 증후군의 가장 흔한 증상이며 간혹 유일한 증상이기도 하다. 이 증상은 수 초 내에 갑자기 생겨서 대부분 1-3분 정도 지속된다. 시각 증상이 아닌 증상으로 가장 흔한 것은 안구의 한쪽 편위이며, 이후 편측 경련(hemi-convulsion)이나 전신성 경련이 발생할 수 있다.⁴⁵ Gastaut형 원발성 소아 후두엽 뇌전증에 비해 전조를 동반한 편두통의 시작 증상은 주로 수 분에 걸쳐서 천천히 발생하며 정의 상 60분까지 오랫동안 지속되고,⁸ Gastaut형 뇌전증 환자에서 보이는 안구의 한쪽 편위는 관찰되지 않는다.⁶ Panayiotopoulos 양성 소아 뇌전증(benign childhood occipital epilepsy of Panayiotopoulos type)은 전형적으로 3세에서 5세 사이에 발생하며, 드물게 발생하나 오랫동안 지속되는 야간 경련 및 자율신경증상이 특징이고 간대성 경련이 동반되기도 한다. 이 뇌전증 증후군이 있는 소아 환자에서 편두통이 동반되는 경우는 드물지만 경련 후 편두통 유사 두통은 매우 흔하다.^{47,48} 원발성 후두엽 소아 뇌전증 증후군을 제외하고도 증후성 후두엽성 소아 뇌전증에서도 두통이 보고되고 있고, 소아 뇌전증 환자들이 자신의 증상을 명확하게 설명하지 못하여 후두엽성 뇌전증이 편두통으로 오인되거나 반대로 편두통이 후두엽성 뇌전증으로 오인되는 일이 간혹 발생하여 진단에 주의가 필요하다.⁴⁹

중심측두엽 극파를 동반한 양성 뇌전증(benign epilepsy with centrotemporal spikes)은 소아에서 가장 흔한 국소 뇌전증 증후군으로 소아 뇌전증의 약 13%-23%를 차지한다.⁵⁰ 이 증후군은 주로 7세에서 10세 사이에 발생하며 깨어있을 때나 수면 중에 한쪽 얼굴에 발생하는 감각운동 증상, 언어 마비, 과다 침 분비 등의 증상을 특징으로 한다. 이 증후군 환자에서도 편두통의 동반 유병률이 높아지는 것으로 보고되고 있다.⁵⁰

병태생리학적 측면

두통과 뇌전증의 공통된 병태생리에 대한 연구는 대부분 대뇌피질 신경세포의 과흥분성을 두통과 뇌전증 모두에서 공통된 병리 기전으로 설명하고 있다. 뇌전증에서는 대뇌피질의 과흥분성은

신경세포의 과동기화된 전기적 신호로 전환되어 세포막의 이온의 투과성을 변경시키거나 이온의 교환을 유발하여 반복적인 경련이 발생하게 한다고 생각된다.^{39,51,52} 그러나 편두통에서는 피질의 과흥분성은 피질의 과동기화보다는 피질의 전파 억제(cortical spreading depression, CSD)를 유발하여 증상이 발생한다고 생각된다. 비록 CSD는 최근 편두통에서 신경세포 활성화와 탈분극성 억제에 의한 부수현상(epiphenomenon)으로 생각되고 있지만,⁵³ CSD는 여전히 편두통 환자의 전조 및 두통 자체를 일으키는 기본적인 기전으로 간주된다. CSD는 뇌 신경세포의 세포 내 부분으로부터 세포 외 부분으로 K^+ 를 과량으로 유출시켜 발생하는, 스스로 진행되는(self-propagating) 강력하고 지속적인 신경의 탈분극을 특징으로 한다. 이러한 현상은 수 분간 지속되는 신경의 억제를 동반한다. 편두통에서 CSD는 삼차신경의 통증신경시스템의 활성을 유발하여 다양한 통증을 유발하는 신경전달물질 분자의 유발을 유도한다. CSD와 뇌전증 발작과의 관련성은 지주막하 뇌출혈 환자에서 두개강 내 뇌파 모니터링 연구를 통해 밝혀졌다. 이 연구에서는 전파되는 발작을 일반적으로는 자발적인 뇌파의 억제가 발생해야 하는 경련파가 발생하는 주변 조직에서 진행되는 탈분극이 일어나는 현상으로 정의하였으며, 25명의 지주막하 뇌출혈 환자 중 2명에서 이러한 현상이 발견되었다.⁵⁴ 지주막하 뇌출혈 후 발생한 억제의 기간은 지주막하 뇌출혈이 일어난 날과 7일째 되는 날 가장 강하게 발생하였고, 이것은 경련이 발생할 위험이 가장 높은 날과 뇌출혈 후 지연성 혈관 수축이 일어나는 날과 일치하였다.⁵⁵ CSD와 뇌전증 활동이 동시에 발생하는 것은 급성 뇌 손상 환자에서도 보고되었고,⁵⁶ 반복적인 CSD는 실험실 연구에서 억제성 감마 아미노뷰티르산(γ -aminobutyric acid, GABA)의 기능을 약화시켜 뇌전증 활성이 증가하는 것으로 나타났다.^{57,58} 후두엽은 일반적으로 사람에게서 편두통과 뇌전증 모두가 가장 잘 유발되는 구조로 잘 알려져 있으며,²² 흥미로운 사실은 후두엽이 CSD에 가장 취약한 부위로 알려져 있어 편두통과 뇌전증 모두에서 대뇌피질의 과흥분성이 질환 발생의 중요한 병태생리임을 시사하는 중요한 근거로 생각된다.⁵⁹ 뇌전증 환자에서는 후두엽에서 발생한 뇌전증모양방전은 발생한 위치 근처에 모여 있거나 주변 조직으로 퍼져나가게 된다. 뇌전증모양방전이 후두부에 모여있는 경우 편두통의 전조와 유사한 다양한 시각적 증상을 유발할 수 있으며, 후두부 이외로 퍼져나가는 경우 위장관 불편감, 무반응성, 구토 등을 포함한 전형적인 뇌전증 발작을 일으킬 수 있다. 따라서 시각 전조, 위장관 불편감, 구토, 두통 등의 증상은 후두엽 경련 및 편두통에서 같이 나타날 수 있는 증상으로 흔히 이 두 질환의 임상 감별이 매우 어렵다.²² 과거 편두통 환자에서 뇌혈관의 기능 변화가 있다고 생각되었으나 최근에는 이것은 편두통의 동반현상으로 이해되고 있다.⁶⁰

편두통과 뇌전증이 공통된 병태생리학적 기전을 가진다는 다

른 증거 또한 존재한다. 편두통과 뇌전증 모두 단발적으로 발생하는 흔한 신경학적 질환이며 대부분의 환자들은 증상이 없는 기간에는 완전히 정상적인 생활이 가능하다. 이온통로의 변이, 특히 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 와 같은 뇌신경의 신경세포막을 관통하는 단백질의 변이가 이러한 현상을 잘 설명할 수 있다.^{3,61} 정상적인 조건에서는 세포 외의 높은 K^+ 농도는 대뇌 교세포(glia)의 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 활성을 높인다. 이것은 반복적인 세포의 흥분기간 동안 세포 외에 축적되어 있는 K^+ 의 제거를 촉진시킨다. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 펌프는 세포막을 탈분극을 활성화시켜 경련의 시작을 조절하고 국소 K^+ 의 농도를 조절하여 CSD를 통해 편두통을 유발할 수 있다.^{10,39} 이러한 실험 결과는 편두통과 뇌전증 모두에서 Na-K 펌프의 이상으로 세포외의 K^+ 농도 조절 능력 저하가 공통적인 병태로 작용할 수 있음을 시사한다. 흥미로운 사실은 이러한 실험실적 연구의 결과가, 인간에서 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 의 $\alpha 2$ 부분을 관장하는 *ATP1A2*의 변이가 두 가지의 서로 다른 임상 양상을 보이는 질환을 유발함을 보임으로써 증명되었다는 사실이다. 이 단백질의 변이는 가족성 편마비 편두통(familial hemiplegic migraine, FHM) 및 양성 가족성 영아 경련(benign familial infantile convulsions)을 일으킬 수 있다. 물론 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase의 변이가 이 두 질환의 유일한 병리학적인 기전은 아니지만 최근 연구자 사이에 흥미를 끌고 있는 이온통로병증 또한 이 두 질환의 강력한 연관성을 시사하는 증거로 인식되고 있다.

유전학적 측면

편두통과 뇌전증 모두 유전적 소인이 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. FHM 드물기는 하지만 명확한 유전적 원인(상염색체 우성 유전)에 의해 발생하는 전조를 동반한 편두통의 원인 질환이다. 흥미로운 사실은 FHM을 일으키는 세 가지의 FHM 유전자(*CACNA1A* [FHM1], *ATP1A2* [FHM2], *SCN1A* [FHM3]) 모두 뇌전증 발작을 일으킬 수 있다는 점이다. 세 가지의 FHM 유전자는 모두 이온통로에 관여하여 유전적으로 이러한 이온의 기능 이상을 초래하고 신경세포의 이온 농도 변화를 일으켜 신경 피질의 과흥분성을 유발하게 된다. 이에 의한 억제성 신경 및 흥분성 신경의 부조화가 뇌전증과 편두통 모두에서 기본적인 병태생리학적 원인이 된다.⁶² 예를 들면 *CACNA1A* (FHM1) 유전자는 신경의 전압성 칼슘 이온 2.1 채널의 α 분위를 담당하는데, 이 부분의 변이는 억제성 G-단백질의 친밀성(affinity)을 변화하게 하고 기능의 획득(gain of function)을 일으켜 억제의 저하를 유발한다. 이러한 변화는 결국 뇌세포가 과흥분하게 되는 원인이 된다. *CACNA1A* 유전자의 변이는 FHM을 일으킬 뿐 아니라 편두통 및 삽화적 실조(episodic ataxia)의 원인이 된다.^{5,62} *ATP1A2* (FHM2) 유전자 변이의 임상적 의미는 병태생리 부분에서 이미 기술하였으며, 이 유전자의 변이는 FHM 뿐만 아니라

양성 가족성 영아 경련을 유발할 수 있고, 유전적 뇌전증 질환으로 잘 알려진 Dravet 증후군의 원인이 된다. Dravet 증후군은 심한 영아 근간대성 경련의 원인이 되며, 이 질환은 드물지만 매우 심하고 평생 지속되는 뇌전증으로 발생하며 주로 생후 1세 미만의 영아에서 발생하게 된다. *SCN1A* 유전자는 *Nav1.1* 으로 불리는 나트륨 통로의 α 부분을 생성하는 데 작용하게 되며, 최근 연구에서는 *SCN1A* 유전자의 변이 중 나트륨 통로의 기능을 약하게 저하시키는 변이는 환자의 임상 양상에도 정도가 심하지 않은 변화를 일으켜 나트륨 의존성 GABA 억제 신경의 부분적 기능 이상을 초래하면서 편두통으로 발현되는 뇌세포의 과흥분성을 유발한다고 보고하였다.^{63,64}

또 다른 유전자인 *PRRT2* (proline-rich transmembrane protein) 유전자 이상은 돌발성 운동유발성 이상운동증(paroxysmal kinesigenic dyskinesia), 양성 가족성 영아 경련, 영아 경련-무도성 무정위 증후군(infantile convulsion-choreoathetosis syndrome)의 원인이 된다. *PRRT2* 유전자는 중추신경계에서 시냅스의 신경전달물질 조절에 필요한 단백질을 발생시킨다. *PRRT2* 단백질의 부족은 시냅스의 신경전달물질의 변화를 초래하여 신경의 흥분성의 조절을 억제하고, 결과적으로 이상 운동 질환 및 경련을 일으킬 수 있다.⁶⁵ 이 유전자의 변이는 편마비성 편두통 및 편마비가 없는 일반적인 편두통 모두의 원인이 된다. 그러나 이 유전자를 가지고도 일반적인 편두통을 가지는 경우 편두통은 유병률이 높은 질환임을 고려할 때 유전자의 변이와는 무관한 일반인에서의 편두통의 우연한 유전자 이상일 가능성을 고려해야 한다.⁵

FHM과 *PRRT2* 유전자의 변이는 매우 드물고 임상적으로는 아주 일부의 편두통 혹은 뇌전증 환자의 실제 원인이 된다. 더욱 중요한 것은 이러한 유전적 소인이 일반적인 편두통 및 뇌전증 환자에서 미치는 영향일 것이다. 최근 시행된 편두통과 뇌전증의 유전적 연관 연구에서는 몇몇 중요한 결과를 보여주었으나 두 질환에서 유전적 소인의 직접적인 영향은 비교적 적었다. 730명의 특정 요인이 없는 국소성 뇌전증이나 전신성 뇌전증 환자를 대상으로 한 유전자 연구에서 32%의 여성과 15%의 남성 환자에서 편두통이 있었다. 전조를 동반한 편두통의 유병률은 뇌전증의 가족력이 있는 경우 그렇지 않은 경우보다 유의하게 증가되어 있었다. 그러나 이러한 결과는 전조를 동반하지 않은 편두통에서는 보이지 않았으며 편두통과 뇌전증을 가진 환자에서 유전적 소인을 찾아내지는 않았다.^{5,66} 따라서 현재까지 편두통과 뇌전증의 유전적 관련 연구는 특수하고 드문 증후군에만 적용된다고 할 수 있겠다. 아마도 특정한 증후군에 포함되지 않은 편두통이나 뇌전증은 다양한 유전자 및 환경인자의 복합적인 결과로 나타난 결과일 것이며 진전된 유전자 진단 검사 기술이 발전함에 따라 새로운 유전적 요인에 대한 정보가 새로 발견될 수 있다.⁶⁴

치료적 측면

몇몇 종류의 약물이 편두통의 예방을 위해 사용되며, 삼환계 항우울제, 베타 차단제, 칼슘 통로 차단제와 함께 항경련제도 편두통 예방 약물로 사용된다. 항경련제를 편두통 예방에 사용하는 것은 두 질환 모두 대뇌에서 흥분성과 억제성 물질의 부조화에서 발생하며 많은 항경련제들이 CSD에서 발생하는 이온의 흐름을 차단하는 것으로 작용한다는 점에서 근거가 있는 접근이라고 할 수 있다. 발프로산 염(valproic acid, VPA)과 토피라메이트(topiramate, TPM)가 편두통의 예방약으로 허가된 항경련제이며 다른 gabapentin, acetazolamide, carbamazepine, oxcarbazepine, zonisamide 등의 항경련제도 일부 연구에서는 편두통의 치료에 효과가 있었다.⁷

VPA는 전압의존성 나트륨 통로의 억제제로 신경의 반복적인 흥분을 억제할 수 있고, 뇌의 억제성 신경전달물질인 GABA의 농도를 증가시켜 흥분성 신경활동을 억제시킨다. 몇몇 임상 연구에서 VPA가 편두통의 발생 빈도를 줄이는 것이 확인되었으나, VPA가 편두통의 발생 기간이나 발생하였을 경우 두통의 강도까지 줄일 수 있는지는 아직 검증되지 않았다.^{67,68}

TPM이 편두통을 예방하는 기전은 아직 명확하게 알려지지 않았다. VPA처럼 TPM이 몇몇의 신경전달물질이나 이온통로에 영향을 미치는 것이 편두통 예방 효과의 근거로 생각된다. TPM은 또한 나트륨과 칼슘 통로를 억제하는데, 이것이 편두통 예방 효과의 다른 기전으로 생각된다. TPM은 대뇌의 GABA 농도를 증가시키고 동물 실험에서는 CSD를 억제하는 효과가 있었다. 또한 글루타메이트 수용체를 억제하는 효과가 있고 일부 탄산무수화효소(carbonic anhydrase)를 억제하는데, 정확한 기전은 모르지만 이러한 작용도 편두통의 예방에 효과가 있을 것이라고 생각된다. TPM의 편두통 예방 효과는 몇몇 임상 연구에 의해 증명되어 있다. 이러한 연구의 메타분석 연구에서는 TPM으로 치료받은 편두통 환자는 위약으로 치료받은 환자보다 편두통의 빈도가 50% 이상 감소할 확률이 두 배 이상 높았으며, 두통의 감소로 인해 환자의 삶의 질 또한 향상되는 결과를 보였다.^{68,69}

가장 최근 발표된 종설 연구에서는 VPA와 TPM을 제외한 levetiracetam, zonisamide, carisbamate, clonazepam, perampampanel 등의 항경련제는 편두통 예방에 효과가 없었으나, 한 소규모의 연구에서 편두통 환자에서 zonisamide가 TPM과 유사한 효과를 보였다.⁶⁸

왜 편두통은 뇌전증의 흔한 원인이 아닌가?

중추신경계에는 피질 혹은 피질하 조직으로 구성된 신경 네트워크에 기반한 계층형 구조(hierarchical organization)가 존재한

다고 생각되며, 이러한 조직의 이상 현상이 CSD를 일으키면 편두통 증상이 발생하고 뇌전증양파를 발생시키면 뇌전증 발작이 발생한다고 여겨진다. 편두통이나 뇌전증의 발생은 이러한 신경생리학적 이상이 특정한 역치에 도달하면 실무물(all or none)의 현상으로 증상을 일으킨다고 생각되는데, CSD를 일으킬 수 있는 역치가 경련을 일으킬 수 있는 역치보다 낮은 것으로 보인다. CSD와 뇌전증 발작을 발생시킬 수 있는 신경생리학적 원인은 동일할 수 있으며 두 현상 모두 실무물의 특성을 가진다고 생각되기 때문에 여러 서로 다른 자극에 의해 같은 결과(편두통 혹은 뇌전증 발작)로 나타날 수 있다. 그러나 중요한 점은 CSD를 유발할 수 있는 역치가 뇌전증 발작을 일으킬 수 있는 역치보다 훨씬 낮다는 점이다. 즉 CSD는 뇌전증 발작을 일으킬 수 있는 자극보다 훨씬 낮은 자극에서도 증상이 발생할 수 있어서 뇌전증 발작이 경련 후 두통을 일으키는 확률이 편두통 후 뇌전증 발작이 유발되는 확률보다 높은 것으로 이해된다.⁷⁰ 전조를 동반하지 않은 편두통은 뇌에서 일차적인 기능이 없는 피질 부위에서 발생하고 다른 곳으로 퍼져 삼차-혈관계를 활성화하여 다른 증상 동반 없이 두통을 유발한다. 비슷한 현상으로 뇌전증 발작이 뇌에서 일차적인 기능이 없는 피질 부위에서 시작된다면 전조를 비롯한 다른 뇌전증 발작의 증상이나 증후 없이 삼차-혈관계를 활성화할 수 있으며 이러한 경우 환자는 다른 뇌전증 증상 없이 두통만을 호소할 수 있다. 그러나 이러한 현상은 뇌전증 발작을 일으킬 수 있는 자극의 역치가 두통을 일으킬 수 있는 자극의 역치보다 매우 높기 때문에 실제 발생할 가능성이 매우 낮을 것으로 생각된다. 이러한 생각은 뇌전증 발작 전후의 두통은 비교적 흔한 임상 양상인데 비하여 편두통 전후의 뇌전증 발작이 매우 드문 것과 같은 이유로도 설명될 수 있다.⁷⁰

결론

두통, 특히 편두통과 뇌전증은 흔히 동반되어서 발생하고, 뇌신경의 과흥분성이라는 병태생리를 일부 공유하면서 항경련제의 치료에 효과가 있는, 삼화적으로 발생하는 질환이라는 특징이 있다. 두 질환을 유발할 수 있는 몇몇 유전적 변이를 공유하며, 후두엽 경련에서는 두 질환의 임상 양상이 많이 겹친다는 면도 두 질환이 연관이 있다는 근거가 될 수 있다. 아직 두통과 뇌전증 질환의 근본적인 원인에서 공통된 점이 있는지는 추가 연구가 필요하지만 이 흔한 두 신경계 질환의 유사성은 매우 흥미로운 주제로, 추후 두 질환의 연관성을 증명하는 임상적, 실험실적 연구가 더 필요하겠다.³⁴

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

All work was done by Kim DK.

Acknowledgements

None.

References

1. Parisi P, Striano P, Negro A, Martelletti P, Belcastro V. Ictal epileptic headache: an old story with courses and appeals. *J Headache Pain* 2012;13:607-613.
2. Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG. Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:37-48.
3. Ryan DP, Ptáček LJ. Episodic neurological channelopathies. *Neuron* 2010;68:282-292.
4. Rogawski MA. Common pathophysiological mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol* 2008;65:709-714.
5. Bauer PR, Carpay JA, Terwindt GM, et al. Headache and epilepsy. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:351.
6. Rajapakse T, Buchhalter J. The borderland of migraine and epilepsy in children. *Headache* 2016;56:1071-1080.
7. Bagnato F, Good J. The use of antiepileptics in migraine prophylaxis. *Headache* 2016;56:603-615.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
9. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure* 2013;22:679-685.
10. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: a study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001;56:130-132.
11. Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1241-1245.
12. Saitowitz Z, Flamini R, Berenson F. Ictal epileptic headache: a review of current literature and differentiation from migralepsy and other epilepsies. *Headache* 2014;54:1534-1540.
13. HELP Study Group. Multi-center study on migraine and seizure-related headache in patients with epilepsy. *Yonsei Med J* 2010;51:219-224.
14. Kim DW, Sunwoo JS, Lee SK. Headache as an aura of epilepsy: video-EEG monitoring study. *Headache* 2016;56:762-768.
15. Kwan P, Man CB, Leung H, Yu E, Wong KS. Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study. *Epilepsia* 2008;49:1099-1102.
16. Ito M, Adachi N, Nakamura F, et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia* 2004;24:23-28.
17. Verrotti A, Coppola G, Di Fonzo A, et al. Should "migralepsy" be considered an obsolete concept? A multicenter retrospective clinical/EEG study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2011;21:52-59.
18. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migralepsy: a call for a revision of the definition. *Epilepsia* 2009;50:2487-2496.
19. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
20. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-1013.
21. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1999;99:137-141.
22. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Villa MP, Parisi P. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 2011;12:289-294.
23. Parisi P, Striano P, Trenité DG, et al. 'Ictal epileptic headache': recent concepts for new classifications criteria. *Cephalalgia* 2012;32:723-724.
24. Fanella M, Fattouch J, Casciato S, et al. Ictal epileptic headache as "subtle" symptom in generalized idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:e67-e70.
25. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 2013;53:427-436.
26. Kim BK, Chu MK, Lee TG, Kim JM, Chung CS, Lee KS. Preva-

- lence and impact of migraine and tension-type headache in Korea. *J Clin Neurol* 2012;8:204-211.
27. Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Korea. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:1-18.
 28. Lee SY, Chung SE, Kim DW, et al. Estimating the prevalence of treated epilepsy using administrative health data and its validity: ESSENCE Study. *J Clin Neurol* 2016;12:434-440.
 29. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44(10 Suppl 7):S28-S32.
 30. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-2110.
 31. Syvertsen M, Helde G, Stovner LJ, Brodtkorb E. Headaches add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain* 2007;8:224-230.
 32. Mameniškienė R, Karmonaitė I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. *Seizure* 2016;41:120-126.
 33. Belcastro V, Striano P, Parisi P. Interictal and periictal headache in patients with epilepsy: migraine-triggered seizures or epilepsy-triggered headache? *Eur J Neurol* 2013;20:1333-1334.
 34. Belcastro V, Striano P, Parisi P. "Ictal epileptic headache": beyond the epidemiological evidence. *Epilepsy Behav* 2012;25:9-10.
 35. Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain* 2012;13:311-319.
 36. Duchaczek B, Ghaeni L, Matzen J, Holtkamp M. Interictal and periictal headache in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2013;20:1360-1366.
 37. Ettinger AB, Devinsky O, Weisbrot DM, Goyal A, Shashikumar S. Headaches and other pain symptoms among patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 1999;8:424-426.
 38. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Parisi P. Migraine in the borderland of epilepsy: "migralepsy" an overlapping syndrome of children and adults? *Epilepsia* 2012;53 Suppl 7:20-25.
 39. Sowell MK, Youssef PE. The comorbidity of migraine and epilepsy in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:83-91.
 40. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic seizures. *Epilepsia* 2006;47:584-588.
 41. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:160-166.
 42. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235-240.
 43. Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology* 2012;79:468-473.
 44. Rho YI. Epidemiology and clinical characteristics of headache comorbidity with epilepsy in children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2007;50:672-677.
 45. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol* 2009;24:1536-1542.
 46. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999;40:445-452.
 47. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 2006;118:e1237-e1243.
 48. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131(Pt 9):2264-2286.
 49. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999;1:205-216.
 50. Wirrell EC, Hamiwka LD. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia* 2006;47:1674-1681.
 51. Goldin AL. Resurgence of sodium channel research. *Annu Rev Physiol* 2001;63:871-894.
 52. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815-846.
 53. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011;17:439-447.
 54. Dreier JP, Major S, Pannek HW, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain* 2012;135(Pt 1):259-275.
 55. Grunwald IQ, Kühn AL, Schmitt AJ, Balami JS. Aneurysmal SAH: current management and complications associated with treatment and disease. *J Invasive Cardiol* 2014;26:30-37.
 56. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol*

- 2008;119:1973-1984.
57. Gorji A, Speckmann EJ. Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. *Eur J Neurosci* 2004;19:3371-3374.
 58. Krüger H, Luhmann HJ, Heinemann U. Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. *Neuroreport* 1996;7:2733-2736.
 59. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:93-100.
 60. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009;132(Pt 1):6-7.
 61. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001;41:565-572.
 62. Prontera P, Sarchielli P, Caproni S, et al. Epilepsy in hemiplegic migraine: Genetic mutations and clinical implications. *Cephalalgia* 2018;38:361-373.
 63. Rubinstein M, Westenbroek RE, Yu FH, Jones CJ, Scheuer T, Catterall WA. Genetic background modulates impaired excitability of inhibitory neurons in a mouse model of Dravet syndrome. *Neurobiol Dis* 2015;73:106-117.
 64. Pellacani S, Sicca F, Di Lorenzo C, et al. The revolution in migraine genetics: from aching channels disorders to a next-generation medicine. *Front Cell Neurosci* 2016;10:156.
 65. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain* 2015;138(Pt 12):3476-3495.
 66. Winawer MR, Connors R, EPGP Investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:288-295.
 67. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD010611.
 68. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015;35:51-62.
 69. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD010610.
 70. Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure* 2009;18:309-312.