

NYERI KEPALA PADA PENDERITA EPILEPSI

I Made Oka Adnyana

Bagian / SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Nyeri kepala sering tidak menjadi perhatian pada penderita epilepsi, karena penderita maupun keluarga lebih memperhatikan serangan kejangnya. Nyeri kepala pada penderita epilepsi dibagi menjadi: *preictal headache* yaitu nyeri kepala yang timbul tidak lebih dari 24 jam sebelum serangan dan berakhir saat serangan dimulai, *ictal headache* yaitu nyeri kepala yang terjadi saat serangan serangan epilepsi parsial sederhana, dan *postictal headache* yaitu nyeri kepala yang timbul 3 jam setelah serangan dan berakhir dalam 72 jam setelah serangan. Nyeri kepala pada penderita epilepsi yang tidak berhubungan dengan serangan kejang disebut *ictal headace*. Secara epidemiologi nyeri kepala paling sering didapat pada penderita dengan epilepsi intraktabel. Nyeri kepala yang paling banyak didapatkan adalah *postictal headche* dan yang paling jarang adalah *preictal headache*. Komorbiditas antara epilepsi dan migren telah diketahui, yaitu frekuensi epilepsi pada penderita migren adalah lebih tinggi dari populasi umum (1-17%) dan frekuensi migren pada penderita epilepsi juga lebih tinggi dari populasi umum (8-15%). Patofisiologi nyeri kepala terutama migren hampir sama dengan epilepsi, hal ini dibuktikan dengan penggunaan obat anti-epilepsi juga bermanfaat untuk pencegahan migren. Teori terjadinya nyeri kepala pada epilepsi adalah teori hipereksitabilitas neuron dimana yang memegang peranan penting adalah teori *cortical spreading depression* teori glutamat, dan teori mutasi gen pada *familial hemiphlegic migraine*. Gejala klinis yang dijumpai adalah nyeri kepala migren, *tension type headahce*, dan nyeri kepala tidak terklasifikasi, yang disertai dengan fonofobi, fotofobi, mual, dan muntah. Pengobatan yang digunakan adalah analgetik, obat untuk migren, dan obat anti-epilepsi, seperti asam valproat, topiramate, levetiracetam dan zonisamid. [MEDICINA 2013;44:174-178]

Kata kunci: nyeri kepala, epilepsi, hipereksitabilitas neuron, mutasi gen, obat anti-epilepsi.

HEADACHE ON EPILEPTIC PATIENTS

I Made Oka Adnyana

Departments Neurology, Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

Headache is not concern patient with epilepsy, as patient and family more concern convulsion attack. Headache in epilepsy divided into: *preictal headache*, headache that lead not more than 24 hours before attack and end when the attack begins. *Ictal headache* is headache that occur in simple partial epileptic. *Postictal headache* is headache that arise 3 hours after attack and ending within 72 hours. Headache in patients with epilepsy is not related to attack called *ictal headache*. Epidemiologically, headache is the most common in intractable epilepsy. The most frequent type of headache is *postictal headache*, while *ictal headache* is very rare. Comorbidity between epilepsy and headache has been known. The prevalence of epilepsy in migraine sufferer higher than general population (1-17%), and migraine prevalence in patients with epilepsy also higher than general population (8-15%). Pathophysiology between migraine and epilepsy is similar, as evidence by the use antiepilepsy drug have benefit for migraine prevention. Headache teory in epilepsy is neuron hyperexcitability, that *cortical spreading depression* and glutamat have important role, and gen mutation for *familial hemiphlegic migraine*. Clinical symptom were found in epilepsy are migraine headache, *tension type headache* and unclassified headache, followed by photophobia, phonophobia, nausea, and vomiting. The treatment is analgetic, migraine medication anti epileptic drug such as valproate, topiramate, levetiracetam and zonisamide. [MEDICINA 2013;44:174-178]

Keywords: headache, epilepsy, neuron hyperexcitability, gene mutation, anti epileptic drugs.

PENDAHULUAN

Penilaian nyeri kepala pada epilepsi sering terlewatkan karena gejala yang menonjol adalah penurunan kesadaran atau gejala motorik yaitu bangkitan kejang. Hubungan antara nyeri kepala dan kejang adalah multifaktorial dan belum dimengerti dengan baik. Menurut suatu studi, penderita dengan epilepsi, mempunyai kecenderungan menderita nyeri kepala migren 2,4 kali lebih banyak dibandingkan dengan mereka yang tidak mempunyai riwayat keluarga epilepsi. Gambaran nyeri kepala yang sering timbul pada epilepsi adalah nyeri kepala migren, *tension-type headache* (TTH), dan nyeri kepala yang tidak terklasifikasi.¹

Nyeri kepala yang timbul sebelum serangan kejang dan berakhir saat serangan kejang dimulai disebut *preictal headache*. Nyeri kepala yang terjadi bersamaan dengan saat serangan pada epilepsi parsial disebut *ictal headache*, nyeri kepala yang terjadi setelah serangan kejang disebut *postictal headache*. Nyeri kepala yang tidak berhubungan dengan serangan kejang disebut *interictal headache*.² Definisi yang lebih tegas diberikan oleh Syverstandkk³ yaitu *preictal headache* adalah nyeri kepala yang timbul tidak lebih dari 24 jam sebelum serangan dan berakhir saat serangan dimulai, *ictal headache* adalah nyeri kepala yang terjadi saat serangan epilepsi parsial sederhana, sedangkan *postictal headache* adalah yang mulai timbul dalam waktu 3 jam dan berakhir dalam 72 jam setelah serangan.

Tujuan penulisan ini adalah supaya para dokter memperhatikan gejala nyeri kepala yang muncul pada saat serangan epilepsi, karena gejala nyeri kepala yang muncul saat serangan tidak menjadi perhatian bagi penderita maupun keluarga.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi yang tinggi didapat pada penderita dengan *intractable epilepsy*. *Preictal headache* dilaporkan sebanyak 4-15% pada penderita dengan epilepsi, *ictal headache* sangat jarang, sedangkan *postictal* dan *interictal headache* lebih sering yaitu: 35%-51% dan 31-64%. Frekuensi yang jarang pada *interictal headache* adalah karena pada saat serangan kejang penderita tidak ingat/merasa mengalami nyeri kepala, karena lebih memperhatikan kejangnya. Wanita lebih banyak menderita dari laki-laki. Pada penderita *postictal headache* frekuensi terbanyak didapat pada penderita epilepsi lobus oksipital, kemudian epilepsi lobus temporalis, dan paling sedikit pada epilepsi lobus frontalis.^{1,3}

Menurut Ito dkk⁴ yang meneliti prevalensi *postictal headache* pada 97 pasien dengan epilepsi lobus temporalis, 65 pasien dengan epilepsi lobus frontalis, dan 37 pasien dengan epilepsi lobus oksipital, didapatkan 41% pada epilepsi lobus temporalis menderita *postictal headache*, 40% pasien dengan epilepsi lobus frontalis menderita *postictal headache*, dan 59% pasien dengan epilepsi lobus oksipital menderita *postictal headache*. Prevalensi *postictal headache* secara bermakna lebih tinggi pada epilepsi lobus oksipitalis dibandingkan dengan epilepsi lobus frontalis. Faktor seks, umur saat serangan, lama sakit, frekuensi kejang, dan riwayat keluarga dengan nyeri kepala tidak berhubungan dengan *postictal headache*.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Headache in Epileptic Patient* (HELP) *studygroup* prevalensi migren pada penderita epilepsi pada wanita adalah 12,4%, yang sebagian besar adalah migren tanpa aura (94,6%) dan sisanya adalah migren dengan aura. Migren lebih sering pada wanita,

pasien lebih muda dan pasien dengan awal serangan pada umur yang lebih muda. Prevalensinya hampir sama antara epilepsi general maupun epilepsi parsial (13,8% berbanding 12,1%). Migren dijumpai sebanyak 16% pada penderita epilepsi lobus frontalis, 11,5% pada epilepsi lobus temporalis, dan 30% pada epilepsi lobus oksipital. Komorbiditas antara epilepsi dan migren telah diketahui yaitu, frekuensi epilepsi pada penderita migren adalah 1-17%, lebih tinggi dari populasi umum (0,5%), demikian juga prevalensi migren pada penderita epilepsi adalah 8-15%, lebih tinggi dari orang sehat (6,5%).⁵

PATOFISIOLOGI

Nyeri kepala timbul apabila struktur kepala yang peka nyeri terangsang. Beberapa obat anti-epilepsi seperti valproat, topiramate, pregabalin dan gabapentin ternyata efektif digunakan untuk mengobati/mencegah serangan migren, dan jenis nyeri kepala yang paling banyak ditemukan adalah nyeri kepala migren, maka patofisiologi nyeri kepala yang berhubungan dengan epilepsi, maupun *postictal headache* yang paling mendekati adalah sesuai dengan patofisiologi timbulnya serangan migren.⁶

Teori hipereksitabilitas neuron

Mekanisme yang mendasari terjadinya migren dan epilepsi belum dimengerti dengan baik, karena ada beberapa sub tipe epilepsi dan migren mekanismenya masih berbeda. Tetapi patofisiologi secara umum telah diketahui dengan pasti. Migren pertama kali diketahui sebagai suatu kelainan vaskular, tetapi saat ini konsep ini telah berubah dan migren diketahui sebagai kelainan primer di otak. Migren adalah disfungsi dari batang otak yang melibatkan modulasi sistem aferen kraniovasikular. Aktivasi batang otak juga menyebabkan aktivasi

sistem jalur asenden dan desenden dari sistem penghantar nyeri, yang menginisiasi terjadinya vasodilatasi perimeningeal dan inflamasi neurogenik. Nyeri adalah kesalahan persepsi dari sensitisasi sentral, perifer, dan aktivasi sistem neurovaskular pada cabang pertama nervus trigemini.

Pada serangan migren terjadi aktivasi/hipereksitabilitas sistem trigeminovaskular. Apabila sistem trigeminovaskular mengalami sensitisasi maka akan dilepaskan beberapa neuropeptida seperti substansi P, neurokinin, prostaglandin, *calcitonin G related protein* (CGRP) yang akan merangsang nosiseptor penghantar nyeri sehingga rasa nyeri diantarkan sampai ke korteks serebri. Pada migren dengan aura proses *cortical spreading depression* (CSD) yang adalah suatu hipereksitabilitas neuron yang dimulai dari korteks oksipital kemudian menjalar anterior, mempengaruhi sistem trigeminovaskular yang akan melepaskan beberapa neuropeptida yang akan merangsang nosiseptor penghantar nyeri sehingga rasa nyeri akan diantarkan sampai ke korteks.^{7,8}

Alternatif lain yaitu terjadi aktivasi dari otak, yaitu teori hipereksitabilitas kortikal. Pada CSD yang menerangkan terjadinya migren dengan aura, CSD adalah merupakan hal penting yang menghubungkan antara migren dan epilepsi. Pada CSD terjadi penyebaran gelombang neuron dan depolarisasi sel glia. Depolarisasi menyebabkan terjadinya perubahan di daerah kortikal secara serial dari tingkat selular dan molekul yang mengakibatkan terjadinya kehilangan gradien membran ion yang bersifat sementara, dan terjadi peningkatan pelepasan kalium ekstrasel, neurotransmitter dan kalsium intra-sel. Depolarisasi dihubungkan dengan peningkatan

aliran darah otak dan fase penurunan aktivitas neuron dihubungkan dengan penurunan aliran darah otak. Keadaan ini menyebabkan aktivasi dari sistem trigeminovaskular dan terjadi pelepasan mediator inflamasi. Selama CSD terjadi peningkatan radikal bebas oksigen, nitriks oksid, dan protease, seperti matriks metaloprotein, yang akan meningkatkan permeabilitas vaskular.

Korteks oksipital sangat rentan untuk terjadinya CSD, sehingga muncul perkiraan bahwa epilepsi dan migren terjadi akibat ambang neuronal yang rendah pada korteks. Gambaran seperti migren secara klinik sering ditemukan pada *postictal headache*, yang ditemukan pada epilepsi lobus oksipital. Teori hipereksitabilitas korteks, didukung oleh bukti bahwa obat anti-epilepsi seperti asam valproat, topiramidat dan gabapentin memberikan hasil yang baik untuk pencegahan migren.^{9,10}

Peranan glutamat

Peranan glutamat telah diketahui memegang peranan besar dalam epilepsi, hal yang sama juga diketahui bahwa glutamat memegang peranan dalam terjadinya CSD. Glutamat dan aspartat adalah neuron eksitasi pada otak. Pelepasan glutamat dan aspartat endogen melalui reseptor *N methyl D Aspartat* (NMDA) yang memegang peranan penting mulainya perjalanan CSD, sehingga kadarglutamat yang berlebihan akan merangsang serangan migren. Pada penderita migren, kadar glutamat dan aspartat lebih tinggi saat serangan maupun saat bebas serangan dibandingkan dengan orang normal, sedangkan pada penderita epilepsi, cetusan epilepsi bisa ditimbulkan bila terjadi ketidak seimbangan neuron eksitasi (glutamat dan aspartat) dengan neuron inhibisi (GABA), dimana pada bangkitan epilepsikadar glutamat dan

aspartat lebih tinggi.^{9,10}

Studi oleh Penfield dan Jasper seperti dikutip oleh Yankovsky dkk¹¹ memperlihatkan adanya vasodilatasi yang meluas dan hiperemi reaktif pada daerah fokus letupan epilepsi. Studi pada penderita epilepsi lobus temporalis memperlihatkan terjadinya peningkatan aliran darah otak beberapa menit sebelum kejang. Peningkatan aliran darah otak ini berhubungan dengan perubahan aktifitas neuron jauh sebelum terlihat adanya bangkitan kejang pada EEG, yang menimbulkan nyeri kepala, melalui sistem trigeminovaskular yang menyebabkan pelepasan vasoaktif neuropeptida yang menimbulkan rangsang nyeri. Aktivasi duramater pada sistem aferen trigeminovaskular menyebabkan pelepasan CGRP yang memegang peranan penting dalam timbulnya migren. Proses ini menginduksi terjadinya reaksi inflamasi yang merangsang pelepasan substansi P, neurokinin A, yang menginduksi terjadinya *neurogenic inflammatory*. Peningkatan pelepasan CGRP, neurokinin A, substansi P juga dilaporkan pada tikus yang disuntik asam kainat dan elektrokonvulsi di daerah hipokampus.

Studi elektrofisiologi juga memperlihatkan terjadinya perubahan EEG beberapa menit sampai lebih kurang 1 jam sebelum munculnya gambaran kejang pada EEG.

Patofisiologi *postictal headache* masih kontroversial. Suatu hipotesis menyebutkan *postictal headache* timbul karena perubahan vaskular yang menyebabkan pelepasan beberapa neurotransmitter yang mempengaruhi neuron serotonergik dan adrenergik di batang otak. Fokus epilepsi dan area otak yang terlibat dalam pelepasan cetusan epilepsi memegang peranan penting timbulnya *postictal headache*.

Peningkatan pelepasan neuropeptida yang berlanjut

setelah kejang, dapat menjelaskan timbulnya nyeri kepala setelah kejang (*postictal headache*). Studi dengan *PET scan* mungkin bisa membantu mengetahui patofisiologi *postictal headache*.

Teori mutasi genetik

Data yang sangat menarik tentang defek genetik pada migren dan epilepsi adalah pada *familial hemiplegic migraine* (FHM). Kode gen FHM tipe 1 (FHM1) adalah CACNA 1A pada subunit Cav2.1 P-/Q-tipe kanal kalsium. Mutasi ini mempengaruhi CSD.P-/Q-tipe kanal kalsium dimediasi oleh pelepasan glutamat di neuron korteks, sedangkan pada FHM tipe 2 terjadi mutasi pada gen ATP A2 pada kode sub unit alfa 2 yang bertanggung jawab terhadap pompa kalium yang menyebabkan kalium masuk kedalam sel dan sodium keluar dari sel.

Pada FHM3 dengan gen SCN1A yang berlokasi pada 2q24, berhubungan dengan epilepsi. Mutasi SCN1A juga menyebabkan terjadinya epilepsi genetik dengan kejang demam plus, epilepsi mioklonik yang berat pada bayi baru lahir, dan beberapa sindrom epilepsi yang jarang.

Kekurangan dari teori mutasi gen ini adalah mutasi gen pada FHM bisa terjadi pada keluarga hanya dengan migren, hal ini karena perbedaan faktor modulasi genetik dan non-genetik. Pendapat baru yang mendukung teori ini adalah *cortex disinhibition* yang terjadi pada migren, yaitu adanya inhibisi polisintaptik subsirkuit *fast spiking* pada korteks piramidal, yang diteliti pada FHM 1 tikus percobaan yang mendukung teori pelepasan glutamat pada sinaps diantara sel piramidal yang tentunya meningkatkan eksitasi neuron yang saling berhubungan. Hal yang berlawanan terjadi yaitu pelepasan glutamat pada sinaps sel piramidal *fast spiking* juga bisa mempengaruhi sel interneuron yang menimbulkan inhibisi. Analisis dibawah ini bisa

menguraikan kenapa terjadi perbedaan hasil dari mutasi FHM1 pada neurotransmisi eksitasi dan inhibisi, yang mungkin menyebabkan eksitasi berlebihan pada kondisi korteks tertentu, tetapi akan menyisakan keseimbangan eksitasi dan inhibisi yang terbatas pada kondisi fisiologi. Artinya terjadi episode hipereksitasi dan hipoeksitasi pada waktu yang berbeda. Penjelasan yang rasional untuk menjelaskan perbedaan ini adalah adanya aktivitas diantara keduanya yang menginisiasi timbulnya CSD dan kejang adalah sama, tetapi perubahan ini terjadi secara perlahan tergantung dari hiperaktivitas neuron dan sebagai konsekuensi peningkatan ion K^+ yang berlebihan pada ambang kritis yang menyebabkan depolarisasi. Dari hipotesis ini CSD dianggap sebagai suatu kontrol yang jelek terhadap bangkitan kejang, dimana terjadi kegagalan regulasi ion K^+ sehingga terjadi akumulasi ion K^+ yang akan menginisiasi terjadinya bangkitan epilepsi.¹²⁻¹⁴

GEJALA KLINIK

Gejala klinik yang muncul adalah nyeri kepala dengan tipe migren terutama migren dengan aura, TTH, dan nyeri kepala tidak terklasifikasi. Intensitas nyeri ringan, sedang, dan berat. Tetapi sebagian besar intensitas nyeri adalah sedang dan berat. Jenis nyeri kepala adalah berdenyut. Gejala yang menyertai adalah fonofobia, fotofobia, mual, dan vomiting.¹

Lokasi nyeri sebagian besar ipsilateral dengan fokus epilepsi, terutama pada epilepsi lobus temporalis. Hal ini dijelaskan dengan studi eksperimental, dimana nyeri ditimbulkan oleh manipulasi piamater dekat sirkulus Willis dan tentorium, yang umumnya menyebar ke retrotemporal dan retroorbital ipsilateral. Tetapi ada juga penderita dengan epilepsi lobus temporalis yang nyeri kepala

menjalar ke kontralateral dari lesi, hal ini disebabkan mungkin saja awalnya stimuli duramater disisi unilateral, tetapi kemudian melewati konveksitas serebri yang menyebabkan nyeri yang dirasakan bersifat bilateral, atau nyeri kepala kontralateral timbul melalui terminasi dura dekat garis tengah. Aktifitas epilepsi di area ekstra temporal mungkin lebih difus yang menyebabkan terjadi penyebaran fokus epilepsi lebih luas yang melibatkan pembuluh darah piamater. Fokus epilepsi di girus post-sentralis atau daerah parietal sering memperlihatkan nyeri kepala kontralateral.⁶

Hubungan dengan riwayat migren

Hasil penelitian oleh Leniger dkk,¹ melaporkan sebanyak 40,6% pasien dengan nyeri kepala yang berkaitan dengan kejang mempunyai riwayat migren, sebesar 11,9% pasien dengan tipe nyeri kepala TTH, dan 11,1%, penderita dengan nyeri kepala tidak terklasifikasi. Penderita dengan riwayat migren lebih sering menderita nyeri kepala yang berhubungan dengan kejang. Tipe migren (dengan atau tanpa aura) tidak berhubungan dengan timbulnya nyeri kepala pada epilepsi, sedangkan riwayat keluarga dengan migren tidak berhubungan dengan timbulnya nyeri kepala yang berhubungan dengan kejang.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan penunjang seperti EEG, *CT scan* kepala dan *MRI* juga dikerjakan karena pada beberapa penderita nyeri kepala yang berhubungan dengan kejang bisa dijumpai beberapa kelainan patologi otak seperti, sklerosis hipofise, tumor otak, *arterio-venous malformation* (AVM), disflasia kortikal fokal.⁷

PENGOBATAN

Pengobatan nyeri kepala umumnya dengan obat analgetik sederhana. Obat migren yaitu sumatriptan juga bisa digunakan. Obat epilepsi yang juga bisa dipakai untuk mencegah serangan migren seperti valproat dengan dosis 500-1500mg/hari, topiramate dengan dosis 100mg/hari, gabapentin dengan dosis 600-1200 mg/hari, levetiracetam dengan dosis 1500-4500mg/hari dan zonisamid dengan dosis 100-400mg/hari, cukup efektif untuk mengobati nyeri kepala yang berhubungan dengan kejang. Disamping itu perlu juga dilakukan pengobatan terhadap penyakit yang mendasari serangan kejang.⁶

RINGKASAN

Nyeri kepala pada penderita epilepsi sering tidak mendapat perhatian, karena penderita maupun keluarga lebih memperhatikan serangan kejangnya. Nyeri kepala pada epilepsi bisa berupa *preictal headache*, *ictal headache* dan *postictal headache*. Patofisiologi timbulnya nyeri kepala pada epilepsi adalah akibat hipereksitabilitas neuron, peranan glutamat dan mutasi gen. Gejala klinik yang muncul adalah nyeri kepala tipe migren, TTH, dan nyeri kepala tidak terklasifikasi. Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis dan pada kasus khusus bisa dikerjakan EEG, *CT scan* kepala, dan *MRI*. Karena

patofisiologinya sama dengan timbulnya bangkitan kejang pada penderita epilepsi maka obat-obatan anti kejang bisa dipakai untuk pengobatan nyeri kepala pada penderita epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leninger T, Isbruch K, Driesch Von Den S, Diener C.H, Hufnangel A. Seizure-associated headache in Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(9):1176-9.
2. Karaali-Savrun F, Goksan B, Yeni Naz S, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *Seizure*. 2002;11(1):67-9.
3. Syversten M, Helde G, Stovner LJ, Brodtkorb E. Headache add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain*. 2007;8:224-30.
4. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, dkk. Characteristics of postictal headache in patient with partial epilepsy. *Cephalgia*. 2004;24:23-8.
5. HELP (Headache in Epileptic Patients) Study group. Multi-center Study on Migraine and Seizure-Related Headache in Patient with Epilepsy. *Yonsei Med J*. 2010;51(2):219-24.
6. Parisi P, Piccioli M, Pia Villa M, Buttinelli C, Dorothee GA, Nolst Trenite K. Hypothesis on Neuronphysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Medical Hypotheses*. 2008;70(6):1150-4.

7. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: A Focus on Overlapping Clinical, Pathophysiological, Molecular, and Therapeutic Aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(4):276-83.
8. Simone RD, Ranieri A, Marano E, Beneduce L, Ripa L, Bilo L, dkk. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci*. 2007;28:S150-5.
9. Ragawski MA. Common Pathophysiological Mechanisms in Migraine and Epilepsy. *Arch Neurol*. 2008;65(6):709-14.
10. Papeti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Trenite KN. Headache and Epilepsy. How are they connected?. *J. Epilepsy & Behavio*. 2012;3206:8-17.
11. Yankovskiy AE, Andermann F, Mercho S, Dubeau F, Bernasconi. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology*. 2005;60(12):1979-81.
12. Deprez L, Weckhuysen S, Peeters K, Deconinck T, Claelys KG, Claes LRF, dkk. Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations. *Epilepsia*. 2010;49(3):500-8.
13. Gambardella A, Marini C. Clinical Spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2009;50(suppl.5):20-3.