

Schmerz 2008 · 22:544–550  
 DOI 10.1007/s00482-008-0653-9  
 Online publiziert: 17. Mai 2008  
 © Deutsche Gesellschaft zum Studium  
 des Schmerzes. Published by Springer  
 Medizin Verlag - all rights reserved 2008

F. Richter<sup>1</sup> · A. Lehmenkühler<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Physiologie I/Neurophysiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

<sup>2</sup> Schmerztherapeutisches Zentrum - Tagesklinik, St.-Vinzenz-Krankenhaus Düsseldorf

# Cortical spreading depression (CSD)

## Ein neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura

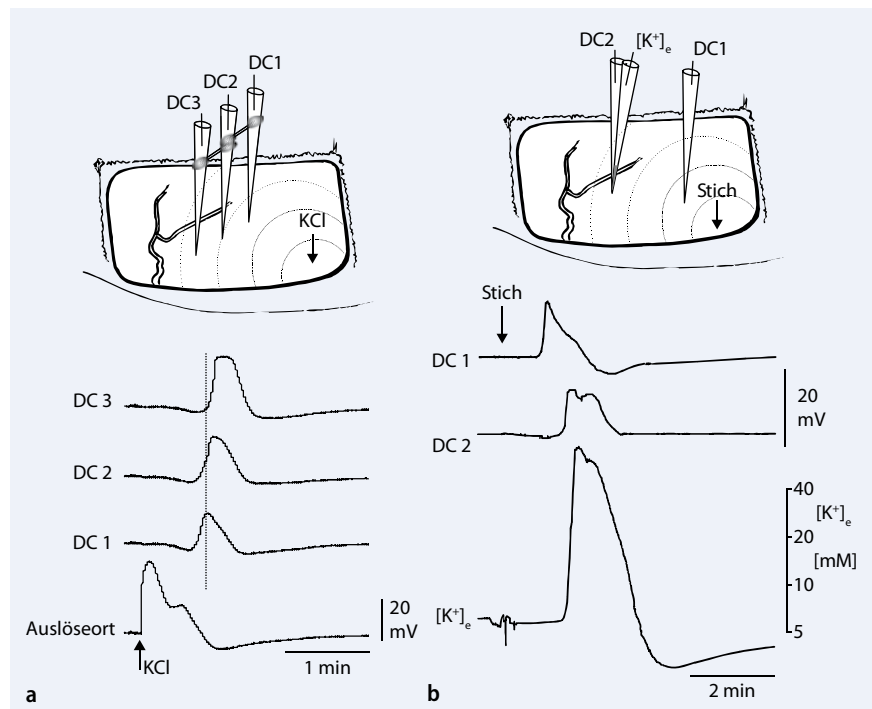
**Etwa 30% der Migränapatienten erleben vor Beginn des Migränekopfschmerzes eine zeitlich begrenzte Vorphase, die Aura, mit zumeist visuellen, somatosensorischen und/oder dysphasischen Störungen. Hier werden Befunde vorgestellt, die einen Zusammenhang dieser Störungen mit einem elektrophysiologischen Phänomen, der „cortical spreading depression“ (CSD), einer Depolarisation der Neurone/Glialzellen der Hirnrinde, sehr wahrscheinlich machen. Konzepte für einen möglichen Zusammenhang von CSD und Migränekopfschmerz werden diskutiert.**

### Cortical spreading depression

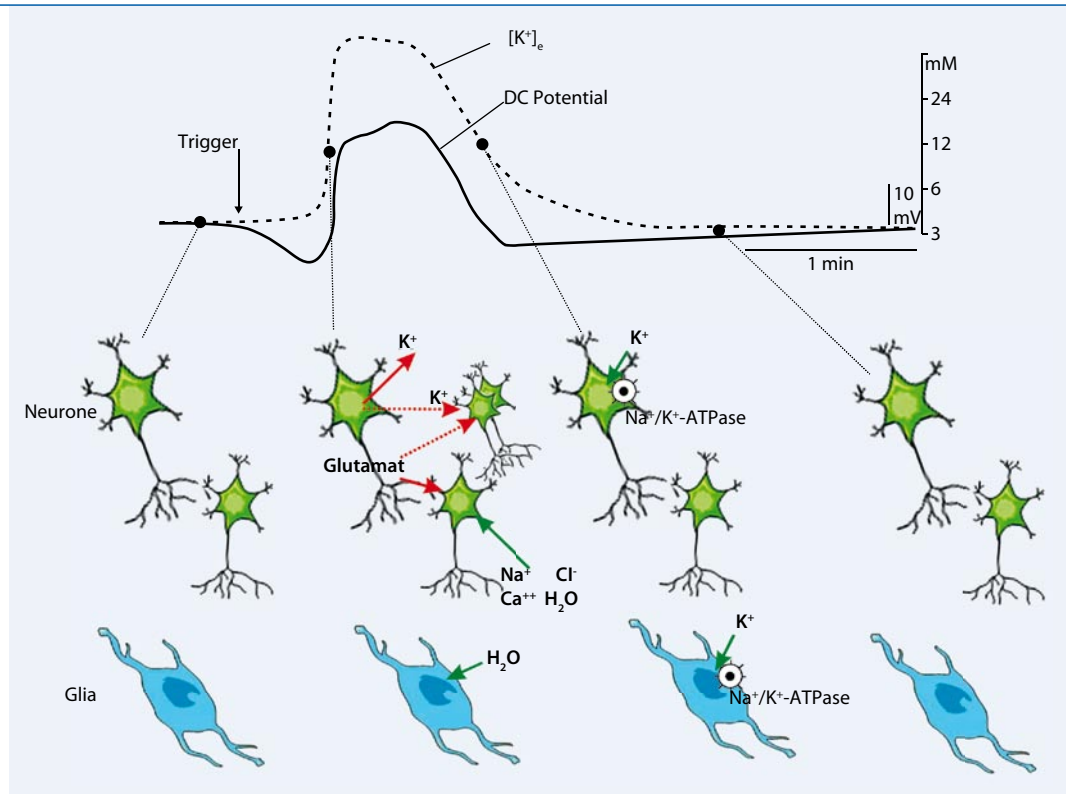
Der amerikanische Neurologe Lashley [31] beobachtete 1941 die Ausbreitung eines Skotoms in seinem Gesichtsfeld während einer Migräneaura und bestimmte seine Ausbreitungsgeschwindigkeit mit etwa 2–3 mm/min. Unabhängig von ihm beschrieb der Brasilianer Leão [35, 36] drei Jahre später bei Experimenten am Kaninchenkortex erstmals eine sich über eine Hirnhemisphäre ausbreitende Unterdrückung der EEG-Wellen, die er „spreading depression of electroencephalographic activity“ nannte. Auch dieses Phänomen hatte eine Ausbreitungsgeschwindigkeit von etwa 2–3 mm/min. Erst Jahre später wurde durch Milner [44] ein möglicher Zusammenhang zwischen „spreading depression“ und Migräneaura postuliert.

Im deutschen wissenschaftlichen Sprachgebrauch wurde die von Leão geprägte Bezeichnung „cortical spreading

depression“ (CSD) bis heute durch keinen eigenen Begriff ersetzt. In jüngster Zeit wird allerdings anstelle des historischen



**Abb. 1 ▲** Messung der CSD im Tierexperiment. Die beiden oberen Skizzen zeigen unmaßstäblich eine freigelegte Großhirnhemisphäre der Ratte mit Duragefäßen, Messelektroden und dem Ort der CSD-Auslösung (Pfeil). Die dünnen konzentrischen Punktlinien symbolisieren die radiale Ausbreitung der CSD. **a** Simultane Aufzeichnung von DC-Verschiebungen in der Hirnrinde der narkotisierten Ratte, der Auslöseort liegt etwa 3–4 mm von den 3 Messelektroden (DC1, DC2, DC3) entfernt. Die CSD wurde durch fokale Applikation von KCl ausgelöst. Die Propagation der CSD ist an den unterschiedlichen Gipfeln der DC-Auslenkungen zu erkennen, die gepunktete Linie akzentuiert den Unterschied zwischen den 3 Gipfeln. **b** Simultane Aufzeichnung der DC-Verschiebungen an 2 Messorten in der Hirnrinde (DC1, DC2) und der bei CSD auftretenden Veränderungen der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration ( $[K^+]_e$ ). Die Messung von DC2 und von  $[K^+]_e$  erfolgte an der gleichen Stelle in der Hirnrinde, die graue Füllung der Elektrodenspitze für  $[K^+]_e$  symbolisiert den Ionenaustauscher. Die CSD wurde durch einen leichten Nadelstich ausgelöst



**Abb. 2** ▲ Wesentliche Vorgänge an Neuronen und Gliazellen, die zur Auslösung und Ausbreitung einer CSD beitragen. Die beiden Messkurven zeigen Originalregistrierungen einer CSD mit gleichzeitiger Messung des kortikalen DC-Potenzials (durchgezogene Linie) und der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration ( $[K^+]_e$ ; gestrichelte Linie) an einer Stelle der Hirnrinde. Die CSD wurde durch einen Nadelstich (Trigger) ausgelöst. An den symbolischen Neuronen und Gliazellen sind die hauptsächlichsten Ionen- bzw. Transmitterbewegungen zu den verschiedenen Zeiten der CSD sowie die Wirkung der energieverbrauchenden  $Na^+/K^+$ -ATPase eingetragen. Rote Pfeile stellen einen Ausstrom bzw. eine Transmitterfreisetzung dar, grüne Pfeile eine Aufnahme, gestrichelte Pfeillinien symbolisieren Wirkungen auf weiter entfernte Neurone

Begriffs „depression“ häufiger – insbesondere von klinischen Neurologen – der Begriff einer „spreading depolarisation“ verwendet, da dieser die neurophysiologischen Mechanismen auf neuronaler und glialer Ebene besser beschreibt. Wie nachfolgend gezeigt wird, handelt es sich bei der CSD um eine sich ausbreitende neuronal-gliale Erregungs- (Depolarisations-) Welle, die „depression“ (Unterdrückung der EEG-Aktivität) ist ein Folgeprozess, begründet in der verminderten neuronalen Erregbarkeit nach der massiven Depolarisation.

### Neurophysiologie der CSD

Neurone und Gliazellen in der Hirnrinde werden bei der CSD transient depolarisiert, was zu einer Negativierung des kortikalen Gleichspannungs (DC)-Potentials um 20–35 mV führt. Eine CSD breitet sich ähnlich wie eine Wasserwelle über die Hirnoberfläche aus (3–5 mm/

min). Die Ausbreitung kann mit mehreren, räumlich versetzten Elektroden auf der Hirnoberfläche oder in der Hirnrinde nachgewiesen werden (■ Abb. 1a). Eine CSD dauert in der Hirnrinde an einem bestimmten Messort durchschnittlich 60–120 s, danach kommt es zu einer Rückbildung der Potenzial- und Ionenkonzentrationsänderungen bis zum Ausgangsniveau.

Ionen und Wasser verteilen sich während der CSD zwischen Zellinnerem und -äußeren um:  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{++}$  und  $H_2O$  strömen in die Zellen ein (■ Abb. 2), der Extrazellulärraum schrumpft dabei transient um bis zu 57% [29, 38, 43]. Mit einer extrazellulären kaliumselektiven Mikroelektrode kann nachgewiesen werden, dass parallel zur DC-Verschiebung  $K^+$  den Intrazellulärraum verlässt und Konzentrationen von bis zu 60 mM/l im Extrazellulärraum erreicht (■ Abb. 1b). Gleichzeitig wird eine extrazelluläre pH-Verschiebung beobachtet. Es kommt, beginnend

mit der Negativierung des DC-Potenzials, zunächst zu einer Alkalisierung des pH-Wertes um 0,3. Diese dauert etwa so lange wie die Auslenkung des DC-Potenzials an und geht dann in eine Verschiebung des pH-Wertes zu sauren Werten über, die das Ausgangsniveau um 0,05–0,1 unterschreiten [37].

Für die Rückbildung der Depolarisation und Wiederherstellung des Ausgangszustands sind energie- (ATP-)abhängige Pumpmechanismen in den Zellmembranen der Neurone und Gliazellen ( $Na^+/K^+$ -ATPase) verantwortlich (■ Abb. 2). Eine CSD ist somit ein energieverbrauchender Vorgang, der aber vom normal mit Blut versorgten gesunden Hirngewebe ohne permanente Schädigung bewältigt wird [49, 50].

Die Messung der Änderung von Gefäßdurchmessern in der Pia mater bzw. lokaler Änderungen der zerebralen Durchblutung gaben Hinweise auf die Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie calcitonin ge-

Schmerz 2008 · 22:544–550 DOI 10.1007/s00482-008-0653-9  
© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.  
Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2008

F. Richter · A. Lehmenkühler

### Cortical spreading depression (CSD).

### Ein neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura

#### Zusammenfassung

Die „cortical spreading depression“ (CSD) ist eine transiente (60–120 s) Depolarisation der Nerven- und Gliazellen der Hirnrinde (Verschiebung des kortikalen Gleichspannungspotenzials um 20–35 mV), die sich mit 3–5 mm/min über die Kortexhemisphäre ausbreitet. Während der CSD kommt es zu massiven Umverteilungen von Ionen zwischen dem Extra- und Intrazellulärraum sowie einem Wassereinstrom in die Zellen. Die extrazelluläre Kaliumionenkonzentration kann dabei bis auf 60 mM/l ansteigen. Kaliumionen und die exzitatorische Aminosäure Glutamat sind wesentlich an der Entstehung und Ausbreitung der CSD beteiligt. Sowohl die Depolarisation als auch die temporäre Störung der ionalen Homöostase sind re-

generativ und verbrauchen bei der Restitution Energie, schädigen aber normal perfundiertes Hirngewebe nicht. Die gleiche Ausbreitungsgeschwindigkeit von CSD und Skotomen in der Migräneaura hat seit langem die Meinung gestützt, dass die CSD das Korrelat der Migräneaura sein soll. Seit der Beobachtung von CSD-ähnlichen Vorgängen bei Patienten während der Migräneaura im Magnetenzephalogramm (MEG) ist dieser Zusammenhang sehr wahrscheinlich geworden. Die Rolle der CSD als Verursacher des Migränekopfschmerzes ist dagegen umstritten.

#### Schlüsselwörter

Cortical spreading depression · Migräne · Aura · Triptane · COSBID

### Cortical spreading depression (CSD).

### A neurophysiological correlate of migraine aura

#### Abstract

Cortical spreading depression (CSD) is a transient (60–120 s) and at 3–5 mm/min propagating depolarization wave of cortical neurons and glial cells and is characterized by a DC shift of 20–35 mV. It is accompanied by massive redistribution of ions between extracellular and intracellular compartments and by a water influx into the cells. Extracellular potassium ion concentration increases up to 60 mM/l. Potassium ions and the excitatory neurotransmitter glutamate essentially contribute to the initiation and propagation of CSD. Both depolarization and disturbance of brain ion homeostasis regenerate within a few minutes while enhancing energy metabolism, but do not cause damage to normal-

ly perfused brain tissue. The similar propagation velocity of CSD and visual scotoma during migraine aura led to the assumption that CSD could be the underlying mechanism of migraine aura. The observation of CSD waves in migraine aura patients with the magnetencephalogram (MEG) technique confirmed this theory. Although many data support the relationship between CSD and aura phase in migraine, the role of CSD in migraine headache is still disputed.

#### Keywords

Cortical spreading depression · Migraine · Aura · Triptans · COSBID

ne-related peptide (CGRP) und Stickstoffmonoxid (NO; [10, 16, 57]), aber auch von Serotonin [20] während einer CSD. Die genauen Mechanismen der Freisetzung wie auch die Quellen dieser Transmitter (Neurone, Gliazellen, Gefäßendothel) sind jedoch bisher nicht sicher aufgeklärt. Der regionale Blutfluss steigt im Tierexperiment um bis zu 200% an (spreading hyperemia), um danach das Ausgangsniveau leicht zu unterschreiten (spreading oligemia; [32]).

Auslöser der CSD waren im Tierexperiment mechanische Stimuli (Nadelstich als lokale Verletzung von Neuronen mit Ausfluss von  $K^+$  und Neurotransmittern), die Applikation von  $K^+$  auf die Kortexoberfläche (lokale Depolarisation), die Applikation exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat, N-Methyl-D-Aspartat [NMDA] zur Aktivierung glutamaterger Rezeptoren) oder die elektrische Reizung des Hirngewebes, d. h. Vorgänge, die die neuronal-gliale Homöostase lokal stören und zur Freisetzung von  $K^+$  und/oder Glutamat führen [8]. Die Mechanismen der CSD-Auslösung sind kaum von denen der CSD-Ausbreitung zu trennen.

Der Anstieg der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration gilt seit Grafstein [21] als ein wesentlicher Propagator der CSD, van Harreveld [56] ergänzte 1959 das Konzept der CSD-Propagation um die exzitatorische Aminosäure Glutamat. Beide Vorstellungen sind bis heute allgemein akzeptiert, ein gemeinsames Wirken ist sehr wahrscheinlich [26]. Verschiedene spannungsabhängige Kalziumkanäle („voltage-gated calcium channels“, VGCCs) sind für die Ausbreitung der CSD wichtig. So kommt es im Tierexperiment zu einer Verschlechterung der CSD-Auslösbarkeit und Verminderung der CSD-Anzahl, wenn der P/Q-Kalziumkanal genetisch verändert ist [4] oder dieser Kanal durch Gifte wie das  $\omega$ -agatoxin IVA spezifisch blockiert wird [47]. Eine Blockade der NMDA-Rezeptoren durch MK-801 beendet die Ausbreitung der CSD [41].

### CSD beim Menschen

Zwar fand man in einigen Fällen mögliche Korrelate einer CSD bei Patienten in der Neurochirurgie [42, 51], doch galt

Hier steht eine Anzeige.



Der Springer Medizin Verlag besitzt keine Rechte für die Online-Veröffentlichung dieser Abbildung. Sie ist aber in der Druckfassung wiedergegeben.

Springer Medizin Verlag has not received permission to publish this figure in the online version of the article. Please refer to the print version

**Abb. 3** ▲ Invasive Messung der CSD in der Hirnrinde eines Patienten über 40 min mit einem epikortikal aufgelegten Elektrodenstreifen (6 Ableitelektroden, Abstand zwischen Elektroden 10 mm, Elektrode 1 = Masseanschluss, Kanal A als Differenzableitung zwischen den Elektroden 2 und 3, B zwischen 3 und 4, C zwischen 4 und 5, D zwischen 5 und 6). Die oberen 4 Ableitungsspuren zeigen das Elektrokortikogramm (ECoG) mit einer Ausbreitung der Unterdrückung der ECoG-Amplitude um 50–80% in den Kanälen A bis C und eine Reduktion um 25% in Kanal D. Die unteren 4 Ableitungsspuren zeigen die gleichen Kurven nach Integration zu besseren Verdeutlichung der langsamen Potenzialverschiebungen. Jede Minderung der ECoG-Amplitude wird von einer Auslenkung der Grundlinie begleitet, die einer CSD entspricht. Die Ziffern markieren das Auftreten der Potenzialverschiebungen an den verschiedenen Messpunkten. (Abbildung geringfügig mod. entnommen aus [17], Abb. 2, mit freundlicher Genehmigung)

die CSD zumeist als ein experimentelles Phänomen im Tierversuch. Diese Ansicht musste inzwischen revidiert werden. Erste Beobachtungen von CSD-analogen DC-Potenzialänderungen in der Migräneaura (s. dort) gelangen Bowyer et al. [7], die belegten, dass eine CSD nichtinvasiv mit dem MEG abgeleitet werden kann. Bei Patienten in der Neurochirurgie konnten die Mitglieder der COSBID-Gruppe (Cooperative Study on Brain Injury Depolarisations) zeigen, dass CSD im geschädigten menschlichen Hirngewebe überaus häufig beobachtet werden kann [14, 52, 53, 54]. Spontane CSDs treten bei Patienten nach Hirntrauma (direkte mechanische Schädigung der Neurone), oder nach einem ischämischen Zelluntergang (Zustand nach Subarachnoidalblutung) auf (■ Abb. 3). Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch, ob CSDs im minder-

perfundierten Umfeld eines Hirninfarktgebiets (sog. Penumbra) durch den Energieverbrauch die Schädigungszone noch vergrößern können [17]. Im Tierexperiment ist dieser Nachweis bereits gelungen [55]. Damit hat die CSD Eingang in die Praxis des Neurochirurgen und klinischen Neurologen gefunden.

In dieser Übersicht sollen einige Ausführungen zu den aktuellen Vorstellungen der Zusammenhänge von CSD und Migräneaura gemacht werden.

### Definition der Migräneaura

Die Migräneaura ist nach der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft (IHS) eine wiederkehrende Störung, die sich in Anfällen reversibler fokaler neurologischer Symptome manifestiert. Die Symptome entwickeln sich üblicherweise gra-

duell in einem Zeitraum von 5–20 min und dauern weniger als 1 h an [24].

Die International Classification of Headache Disorders (ICHD) definierte 2004 die Symptome einer Migräneaura (■ Tab. 1). Die Aura ist typischerweise keine schmerzhaft empfindung, die Kopfschmerzphase setzt innerhalb von 60 min nach Beginn der Aura ein. Nach der ICHD-2-Klassifikation liegt eine Migräne mit typischer Aura (MTA, ICHD-2 codes 1.2.1–3) dann vor, wenn die in ■ Tab. 1 aufgeführten Aura-symptome auftreten. Sie wird in die Subtypen typische Aura mit Migränekopfschmerz (1.2.1), typische Aura mit nichtmigränösem Kopfschmerz (1.2.2) oder typische Aura ohne Kopfschmerz (1.2.3) unterteilt [24].

Nach Schätzungen von Cutrer u. Huetter [11] leiden ca. 6–8% der Bevölkerung Westeuropas oder der USA an Migräne ohne typische Aura und wahrscheinlich mehr als 4% an MTA. Goadsby [19] schätzt, dass Migräne die teuerste neurologische Erkrankung in der EU ist, die jährlich mehr als 27 Mrd. Euro an Kosten verursacht. Eine aktuelle Analyse klinischer Daten aus Dänemark von Kirchmann [28] belegte, dass bei MTA in 99% der Fälle visuelle Symptome, in 54% sensorische Auren und in 32% aphasische Auren nachzuweisen waren. Viele Patienten litten an mehr als einem Migränesubtyp (s. oben).

### CSD und Migräneaura

Bis in die 1980er Jahre wurde von vielen Neurologen angenommen, dass die Migräneaura Resultat einer initialen Vaskokonstriktion zu Beginn eines Migräneanfalls sei [59]. Gardner-Medwin [18] griff das Milnersche Postulat eines Zusammenhangs zwischen CSD und Migräneaura [44] wieder auf und meinte, dass die von flackernden Rändern begrenzten Skotome in einer visuellen Aura ein Ergebnis einer CSD sein müssen. Lauritzen et al. [32] beobachteten an Patienten bei spontanen oder induzierten Migräneanfällen eine sich mit 2–3 mm/min ausbreitende Zone der kortikalen Hypoperfusion, ausgelöst durch eine arterioläre Vaskokonstriktion bei erhalten gebliebener Autoregulation, nicht aber den bis dahin pos-



tulierten Vasospasmus. Auf der Basis dieser Durchblutungsmessungen und zahlreicher tierexperimenteller Befunde nahmen Lauritzen et al. an, dass die Veränderungen der regionalen zerebralen Durchblutung als Folge der CSD entstünden und benannte die CSD als den Mechanismus, der einer Migräneaura zugrunde liegen muss [33, 34].

Diese Annahme wurde später durch fMRI-Messungen während einer CSD bei Katzen [25] und durch Blood-oxygenation-level-dependent-signal-changes (BOLD-)Messungen bei einem Migränpatienten bestätigt [22]. Man fand eine initiale kurzzeitige Hyperperfusion, die sich mit  $3,5 \pm 1,1$  mm/min ausbreitete und von einer Hypoperfusion gefolgt wurde. Die BOLD-Signaländerungen während der Aura endeten an den großen Hirnsulci. Lichtevozierte Potenziale waren während der Auraphase unterdrückt und erreichten erst nach 15 min wieder ca. 80% der Ausgangsamplitude. Die Hirngebiete, die zuerst von den Veränderungen betroffen waren, normalisierten ihre Funktion auch als erste Areale wieder.

Mit der MEG-Technik gelang Bowyer et al. [7] die nichtinvasive Ableitung von DC-Potenzialänderungen ähnlich der CSD während spontanen oder visuell induzierten Migräneauraen. Diese Potenzialänderungen traten nicht bei gesunden Kontrollpersonen auf, was den Hinweis auf eine gesteigerte neuronale Aktivierbarkeit bei Migränpatienten bestätigte. Es ist bisher offen, ob tatsächlich eine Hyperexzitabilität vorliegt, wie von Aurora et al. [3] und Antal et al. [2] angenommen wurde, denn elektrophysiologische Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation gaben auch Hinweise auf eine verminderte kortikale Habituation bei Migränpatienten, was als Hypoexzitabilität interpretiert wurde [1].

Die Ursachen für diese veränderte kortikale Aktivierbarkeit sind bisher nicht eindeutig aufgeklärt. Das Sexualhormon Östrogen setzt im Tierexperiment die Schwelle für CSDs herab [48] und modifiziert möglicherweise auch die Erregbarkeit nozizeptiver Neurone im Trigemuskern [9]. Genetische Faktoren sollen eine nicht unbedeutende Rolle spielen, denn die Vererbung von Migräne ist seit langem beschrieben [19]. Verschiedene Ge-

**Tab. 1** Definition der Aurasymptome nach der IHS ICHD-2. (Mod. nach [24, 28])

| <i>Typische Aura</i>   |   |
|--|---|
| Mindestens eines der folgenden Merkmale, aber keine motorischen Ausfälle | Vollständig reversible visuelle Plus-Symptome (z. B. flackernde Linien, Punkte, Lichter) oder Minus-Symptome (z. B. Gesichtsfeldausfälle)                               |
|  | Vollständig reversible somatosensorische Plus-Empfindungen (z. B. Prickeln, Nadelstiche) oder Ausfall somatosensorischer Empfindungen (z. B. Taubheit einer Extremität) |
|  | Vollständig reversible dysphasische Sprachstörungen   |
| Mindestens 2 der folgenden Merkmale                                      | Homonyme visuelle und/oder unilaterale sensorische Symptome   |
|  | Graduelle Entwicklung eines Symptoms über $\geq 5$ min und/oder Abfolge mehrerer Symptome über $\geq 5$ min   |
|  | Jedes Symptom dauert $\geq 5$ min und $\leq 60$ min   |

nloci sind mit MTA verknüpft, ohne dass aber ein typischer Gendefekt – im Gegensatz zur familiär-hemiplegischen Migräne – bekannt wäre. Vielmehr wird vermutet, dass mehrere solcher genetischen Veränderungen, die für sich allein kaum oder keine Veränderungen machen, in ihrem Zusammenwirken bei einer Person zum Migränephänotyp führen könnten. Die klassischen Suchverfahren nach einzelnen veränderten Genloci werden ein solches Zusammenwirken nur schwer aufklären können [11].

## Aura und Kopfschmerz

Der Kopfschmerz bei Migräne ist nach allgemein akzeptierter Ansicht eng mit einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems verbunden [45]. Im Migräneanfall werden trigeminale Afferenzen der Gefäße in der Dura mater sensibilisiert. Sie setzen in der Dura Neuropeptide frei und aktivieren Neurone im Trigemuskern des Hirnstamms.

Nach Moskowitz [45] soll die CSD, die sehr wahrscheinlich das neurophysiologische Korrelat der Migräneaura darstellt, auch für die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems (s. oben) verantwortlich sein. So sollen kortikale CSDs über die lokale Freisetzung von Kaliumionen Duraafferenzen aktivieren und eine neurogene Entzündung in der Dura auslösen, die dann zu einer Zunahme der neuronalen Aktivität im Trigemuskern und somit zum Kopfschmerz führt. Für diesen Befund spricht die Aktivierung von c-fos im Trigemuskern nach CSD [6]. Dagegen sprechen mehrere Befunde. Nur 30%

der Migränpatienten haben eine Aura, und nicht jede Aura leitet zu einer Kopfschmerzattacke über (typische Aura ohne Kopfschmerz). Viele Patienten leiden an Migräne mit und ohne Aura. Teilweise kann eine Aura erst während der Kopfschmerzphase auftreten oder in sehr seltenen Fällen (ca. 3%) dem Kopfschmerz folgen. Eine CSD durchläuft nur eine Hemisphäre, die Seite der Aura muss jedoch nicht mit der Seite des Kopfschmerzes übereinstimmen. In elektrophysiologischen Ableitungen vom Trigemuskern bei Katzen [30] oder Ratten [15] führten selbst repetitive CSDs weder zu einer Aktivierung/Sensibilisierung des trigeminovaskulären Systems noch zu einer Plasmaextravasation in der Dura. Schließlich beeinflussen Triptane die CSD nicht [46], sind aber gut gegen den Kopfschmerz wirksam [12].

Nach einer alternativen Hypothese führt die Aktivierung eines „Hirnstammgenerators“ zur Migräneattacke. Im PET und fMRI wurden im Migräneanfall Änderungen der neuronalen Aktivität im Hirnstammgebiet beobachtet [5, 13, 58]. Nach dieser Theorie löst der „Hirnstammgenerator“ eine unilaterale Aktivierung des nozizeptiven Systems oder eine regionale Durchblutungsänderung aus. Der neurophysiologische Mechanismus, der dem zugrunde liegen könnte, ist bisher nicht aufgeklärt.

## Fazit für die Praxis

**Die beschriebenen Übereinstimmungen zwischen CSD im Experiment und elektrophysiologischen Befunden wäh-**

rend der Aura bei Patienten lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass die CSD der Migräneaura zugrunde liegt. Aus der Beobachtung im Tierexperiment, dass CSDs nur in bestimmten Kortextiefen ablaufen können und dabei nicht alle Schichten der Hirnrinde depolarisieren müssen, wurde die Überlegung abgeleitet, dass nur CSDs, die alle Schichten der Hirnrinde erfassen, für eine MTA verantwortlich sein könnten [40]. Die Anfälligkeit für Auren basiert offenbar auf einem komplexen Zusammenwirken verschiedener genetischer Faktoren, ohne dass ein Gendefekt, wie bei der familiär hemiplegischen Migräne (FHM), als alleinige Ursache angesehen werden kann. Eine erhöhte kortikale Erregbarkeit lässt verschiedene Faktoren (Flackerlicht, Hyperventilation, sportliche Übungen) zu Triggern werden, die eine Aura auslösen können.

Trotz der hier aufgezeigten offenen Fragen haben die Grundlagen- und klinische Forschung viele Beiträge zur Aufklärung der Mechanismen der Aura und der Migräne leisten können, sodass dieses Krankheitsbild im Gegensatz zu anderen Kopfschmerzen (episodischer oder chronischer Spannungskopfschmerz, Clusterkopfschmerz) schon recht gut beschrieben werden kann [39]. Migränetherapeutika richten sich bislang primär gegen den Kopfschmerz [11]. Bei einigen Patienten konnte die Gabe von Ketamin zur Blockade von NMDA eine schwere prolongierte Aura beenden [27]. Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonist Flunarizin und das Antiepileptikum Lamotrigin reduzieren die Zahl von Migräneauren [23]. Bisher sind jedoch keine allgemein wirksamen therapeutischen Ansätze entwickelt worden, die die Aura zu beenden oder sie zu verhindern. Daher ist weitere Forschung über die neuronalen Prozesse bei einer Aura unbedingt erforderlich.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. F. Richter**

Institut für Physiologie I/Neurophysiologie,  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Teichgraben 8, 07740 Jena  
Frank.Richter@mti.uni-jena.de

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

### Literatur

- Ayata C, Shimizu-Sasamata M, Lo EH et al. (2000) Impaired neurotransmitter release and elevated threshold for cortical spreading depression in mice with mutations in the  $\alpha 1A$  subunit of P/Q type calcium channels. *Neuroscience* 95: 639–645
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. (2002) Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8: 136–142
- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE et al. (2001) Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 50: 582–587
- Bureš J, Burešová O, Krivanek J (eds) (1974) The mechanism and applications of Leão's spreading depression of electroencephalographic activity. *Academia, Prague*
- Cutrer FM, Hueter K (2007) Migraine aura. *Neurologist* 13: 118–125
- Diener HC, Limmroth V (2005) Migränetherapie. *Internist (Berl)* 46: 1087–1095
- Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M et al. (2006) Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 129: 3224–3237
- Ebersberger A, Schaible HG, Auerbeck B, Richter F (2001) Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol* 49: 7–13
- Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R et al. (2006) Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 129: 778–790
- Gardner-Medwin AR (1981) Possible roles of vertebral neuroglia in potassium dynamics, spreading depression and migraine. *J Exp Biol* 95: 111–127
- Goadsby PJ (2006) Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 332: 25–29
- Gold L, Back T, Arnold G et al. (1998) Cortical spreading depression-associated hyperemia in rats: involvement of serotonin. *Brain Res* 783: 188–193
- Grafstein B (1956) Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 19: 154–171
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O et al. (2001) Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 4687–4692
- Hoffmann J, Reuter U (2007) Aktuelle Therapie der Migräne. *Dtsch Med Wochenschr* 132: 2153–2158
- IHCD (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 24: 1–160
- Kaube H, Herzog J, Käufer T et al. (2000) Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 55: 139–141
- Kirchmann M (2006) Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol* 19: 286–293
- Kraig RP, Nicholson C (1978) Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 3: 1045–1059
- Lashley KS (1941) Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 46: 331–339
- Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB (1983) Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 14: 569–572
- Lauritzen M (1994) Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 117: 199–210
- Leão AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359–390
- Lehmenkühler A, Zidek W, Staschen M, Caspers H (1981) Cortical pH and pCa in relation to DC potential shifts during spreading depression and asphyxiation. In: Sykova E, Hník P, Vyklíček L (eds) *Ion-selective microelectrodes and their use in excitable tissues*. Plenum Press, New York, pp 225–229
- Lehmenkühler A (1990) Spreading depression-Reaktionen an der Hirnrinde: Störungen des extrazellulären Mikromilieus. *Z EEG-EMG Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 21: 1–6
- Lehmenkühler A, Grotemeyer KH, Tegtmeier F (eds) (1993) *Migraine: basic mechanisms and treatment*. Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien
- Lehmenkühler A, Richter F (1993) Distribution of spreading depression in upper and lower depths of the rat cerebral cortex and its possible implications on the type of human migraine. In: Lehmenkühler A, Grotemeyer KH, Tegtmeier F (eds) (1993) *Migraine: basic mechanisms and treatment*. Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien, pp 267–278
- Marrannes R, Willems R, De Prins E, Wauquier A (1988) Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 457: 226–240
- Mayevsky A, Doron A, Manor T et al. (1996) Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 740: 268–274
- Milner PM (1958) Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 705
- Moskowitz MA (1990) Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 8: 801–815
- Somjen GG (2001) Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 81: 1065–1096
- Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG et al. (2002) Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33: 2738–2743
- Strong AJ, Dardis R (2005) Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg* 30: 3–49
- Van Harreveld A (1959) Compounds in brain extracts causing spreading depression of cerebral cortical activity and contraction of crustacean muscle. *J Neurochem* 3: 300–315
- Weiller C, May A, Limmroth V et al. (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1: 658–660

### Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage [www.DerSchmerz.de](http://www.DerSchmerz.de)