

Migren ve kortikal yayılan depresyon

Murat Alemdar*, Macit Selekler*

SUMMARY

Migraine and cortical spreading depression

Migraine is an episodic headache disorder accompanied by various neurological, gastrointestinal and autonomic changes. In one fifth of the migraineurs, a neurological disturbance (visual, sensory or motor) appears during or before the development of the headache called migraine aura. Cortical spreading depression (CSD) is a transient neuronal depolarization that spreads across unilateral hemisphere from a focus and is followed by a long-lasting depression of neuronal activity. CSD was proposed to be the underlying phenomenon of the migraine aura as it propagates at a similar velocity with visual scotomata and the transient cortical oligemia seen in migraineurs during the aura phase. This data, enabling a better understanding of migraine pathophysiology, will result in new insights into the treatment of other neurological disorders such as cerebrovascular disorders, transient global amnesia, traumatic brain injury, in whose pathophysiology CSD is supposed to take part, beside the treatment of migraine itself.

Key words: Migraine, cortical, spreading, depression

ÖZET

Migren değişik nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin eşlik ettiği bir epizodik baş ağrısı bozukluğudur. Migrenlilerin beşte birinde baş ağrısının gelişimi esnasında veya öncesinde migren aurası adı verilen bir nörolojik bozukluk (vizüel, duysal veya motor) ortaya çıkar. Kortikal yayılan depresyon (CSD); bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir. Aura fazında gözlenen vizüel skotom ve geçici kortikal oligemi ile benzer bir hızda yayıldığından dolayı migren aurasının temelinde CSD fenomeninin olduğu ileri sürülmüştür. Migren patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılmasını sağlayan bu veri, migren tedavisi yanında, patofizyolojisinde kortikal yayılan depresyonun yer aldığı düşünülen, serebrovasküler hastalıklar, geçici global amnezi, travmatik beyin hasarı gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de yeni ufuklar açacaktır

Anahtar kelimeler: Migren, kortikal, yayılan, depresyon

(*) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Başvuru adresi:

Doç. Dr. Macit Selekler, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Umuttepe Kampüsü, 41380, Kocaeli
Tel: (0 262) 303 74 28 e-posta: macitselekler@hotmail.com

(*) Department Of Neurology, Faculty Of Medicine, University Of Kocaeli

Correspondence to:

Macit Selekler, Assoc. Prof., Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Umuttepe Kampüsü, 41380, Kocaeli, TURKEY
Tel: (+90 262) 303 74 28 e-posta: macitselekler@hotmail.com

Giriş

Migren ana belirti ve bulgularının oluşumunda, trigeminal ağrı yolaklarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (Buzzi ve Moskowitz 2005, Silberstein 1988). Migren patofizyolojisi, 1940'larda bir nörofizyolog olan Aristides Leao'nun kortikal yayılan depresyon (cortical spreading depression; CSD) kavramını tanımlaması sonrasında yapılan çalışmalarla daha iyi aydınlatılmıştır (Teive ve ark. 2005, Lauritzen 1987). CSD, başlangıç bölgesinden 2-5 mm/dk hızla tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve kortikal elektrik aktivitenin depresyonudur (Cui ve ark. 2003, Anderson ve Andrew 2002, Somjen 2001).

CSD, serebral korteksin irritatif uyarılara karşılık olarak verdiği jeneralize ve stereotipik bir cevap olarak tanımlanmaktadır. Bu santral olaylar dizisinin, periferik yolaklarla ilişkisi, CSD'nin trigemino-vasküler afferentleri aktive ettiğini gösteren hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Ayrıca, CSD'nin geçici global amnezi, travmatik beyin hasarı ve serebrovasküler olaylar gibi diğer nörolojik hastalıkların da semptomatolojisi ve patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (Tottene ve ark. 2005, Sanchez-del-Rio ve Reuter 2004, Olesen ve Jorgensen 1986).

Bu derlemede CSD'nin oluşum mekanizmaları, neden olduğu bölgesel değişiklikler ve migren patofizyolojisindeki yeri konu alınmıştır.

Yayılan Depresyon Oluşumu

CSD'nin oluşumu ve yayılımı beyin dokusunun "intrinsic" özelliklerinden biridir. Yayılan depresyon serebrum korteksinin zararlı uyarılara karşı verdiği bir yanıt olup, gri maddenin birçok bölgesinin lokal uyarısıyla deneysel olarak tetiklenebi-

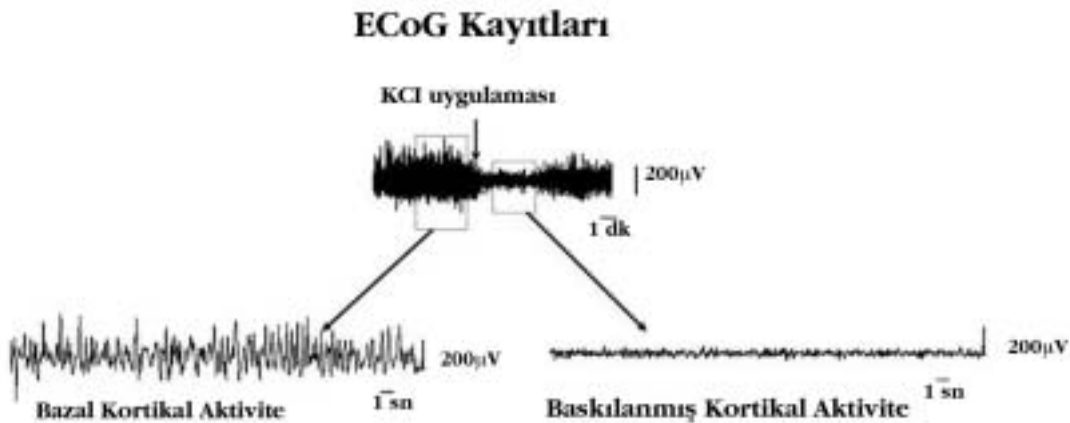
len bir reaksiyondur (Somjen 2001). Deney hayvanlarında; mekanik (iğne batırılması), kimyasal (potasyum, glutamat, asetilkolin, yoğun foto-oksidasyon) ve elektriksel (tetanik yada galvanik) uyarılar ile oluşturulabildiği gösterilmiştir (Cui ve ark. 2003, Lambert ve ark. 1999, Wahl ve ark. 1994). Aynı yanıt medulla spinalis ve retina dokusunda da gözlenmektedir (Gorji 2004, Dahlem 2003, Wiedemann 1996).

CSD önceki dönemlerde EEG'de bir bölgeden başlayıp giderek tüm bölgelere yayılan deşarjlardaki amplitüd azalması olarak kayıt edilmekteydi. EEG, multiwavelength optik intrinsik sinyal görüntüleme v.b. pek çok yöntemle kaydedilebilse de, günümüzde direkt akım ölçüm (DC) aletleri ile daha sağlıklı CSD kayıtları elde edilebilmektedir (Ba ve ark. 2002, Baysal ve Hauelsen 2002), ve DC ile alınan kayıtlar yayılan depresyon ile ilgili bilimsel çalışmalarda altın standart halini almıştır (Şekil 1).

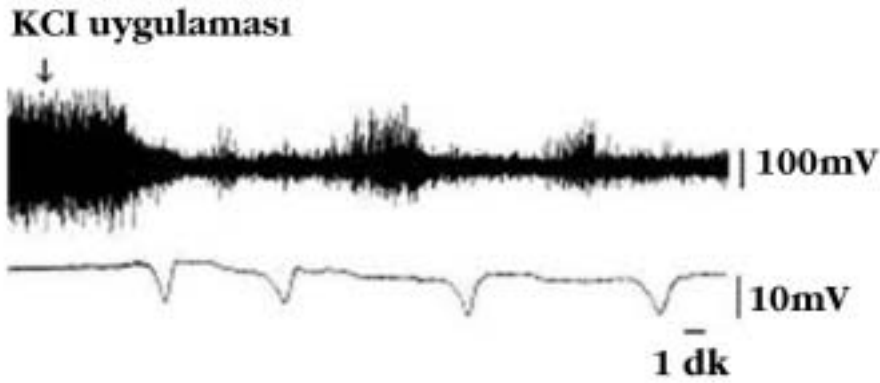
CSD oluşumunun, beyin iyon dengesindeki değişikliklerden, sinir hücrelerinden eksituar aminoasit salınımı ve enerji metabolizmasındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Lauritzen 2001, Grafstein 1956, Van Harreveld ve Stamm 1953). Bugüne değin 3 temel teori öne sürülmüştür:

1- Van Harreveld'in asfiksi hipotezi: CSD oluşumu ile ilgili ilk mekanizma teorisidir. Temelde yayılan depresyon oluşumu serebral damarlardaki vazokontrüksiyonun yayılması sonunda ortaya çıkan iskemi ile ilişkilendirilmiştir (Van Harreveld ve Stamm 1953). Bu teorinin CSD'nin serebral damarlardaki değişimlerden sorumlu olduğu daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir. Ne var ki bu değişimlerin neden olduğu serebral kan akımı azalmasının iskemik sınırlara ulaşmadığını gösteren çalışmalardan sonra, migren ağrısının bir iske-

Şekil 1: Laboratuvarımızda sıçan korteksinden ECoG ile alınmış olan CSD kaydı.



Şekil 2: Laboratuvarımızda sıçan korteksinden ECoG ve DC aleti ile eşzamalı olarak alınan sürekli indüklenen CSD kayıtları.



mi ağrısı olduğu görüşünden uzaklaşmıştır (Nedergaard ve Hansen 1988).

2- Grafstein'in potasyum hipotezi: Yoğun nöron aktivasyonu sırasında salınan potasyum interstisyel alanda birikir ve potasyum salındığı hücreleri daha da depolarize ederek nöronal inaktivasyona yol açar. Birikmiş potasyum hücreler arası alana dağılır ve etraftaki hücreler de yavaşça ilerleyen CSD dalgası oluşturacak şekilde depolarize olurlar (Grafstein 1956). Bu hipotez, deneysel hayvan deneylerinde, serebrum yüzeyine potasyum klorür damlatılması ile oluşturulan CSD modelini de açıklamaktadır (Ayata ve ark. 2006, Supornsilpchai ve ark. 2006, Horiguchi ve ark. 2005, Tomita ve ark. 2005) (Şekil 2).

3- Van Harreveld'in dual hipotezi: Bu teoride CSD oluşumunda, nörotransmitterlerin ve potasyumun rol oynadığı ayrı ayrı iki mekanizmanın varlığına işaret edilmiştir. Glutamat ve potasyum tarafından yönlendirilen 2 tip yayılan depresyon olduğu, ve bunların ayrı yollarla oluştuğu temeline dayanmaktadır (Van Harreveld 1978). Yapılan genetik çalışmalarda da, günümüzde yaygın olarak kabul gören bu teoriyi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Ailesel hemiplejik migrendeki mutasyonların sinaptik glutamat salınımında, glutamat ve potasyumun sinaptik boşluktan uzaklaştırılmasında, ya da kalsiyum, sodyum ve potasyum akımı bozukluklarına neden olarak, beyni uzamış CSD'ye eğilimli hale getirdiği gösterilmiştir (Dalkara ve ark. 2006, Sanchez-Del-Rio ve ark. 2006, Capendeguy ve Horisberger 2004). Bu hipotez, akut iskemik serebrovasküler olaydaki CSD oluşumu ve migrenöz enfarktlerin oluşumu hakkındaki mekanizmaların açıklanmasında da kullanılmaktadır (Obeidat ve Andrew 1998). Glutamat antagonistlerinin auralı migrenli hastalarda kullanımı ilgili çalışmaların da temelini oluşturmıştır (Lampl ve ark. 1999).

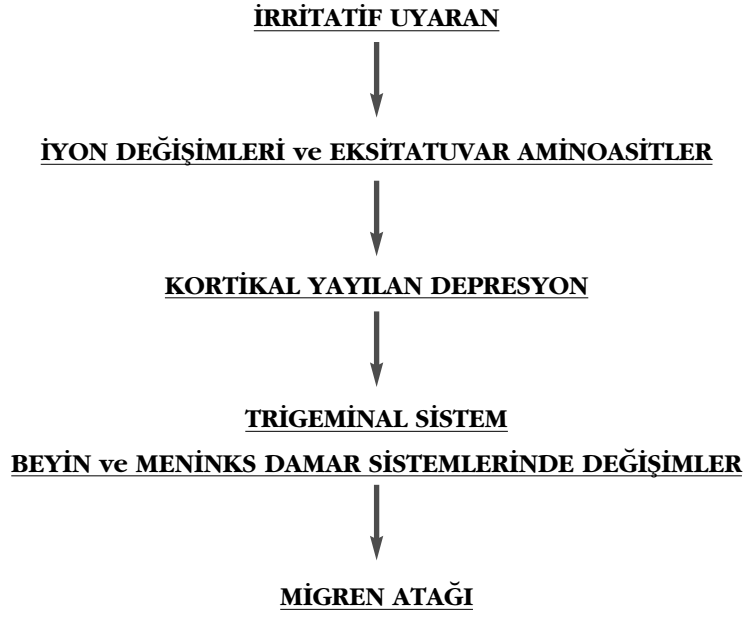
Yayılan Depresyonda Moleküler Düzeydeki Değişimler

Bir nöro-gliyal depolarizasyon olan CSD'nin temelinde ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arasındaki iyon dağılımının değişimi yatmaktadır. Deneysel çalışmalarda, santral sinir sistemindeki gri maddede mevcut elektrolit dengesi değiştirildiğinde yayılan depresyon daha kolay veya kendiliğinden oluştuğu gösterilmiştir (Tepper ve ark. 2001, Wong ve ark. 2001, Welch ve ark. 1993, Mody ve ark. 1987). CSD'nin oluştuğu hemisfer boyu bu elektrolit değişimleri gözlenir ve astrositler de bu değişimlerin oluşumunda önemli rol oynarlar (Lian ve Stringer 2004).

Astrositler gap junctionların vasıtasıyla gerçekleşen intrasellüler kalsiyum artışına aracılık ederler. Bu astrositik kalsiyum akımları muhtemelen CSD'nin indüklenmesinden sorumludur. Yapılan çalışmalar; potasyum, glutamate ve purinergic reseptörlerin yayılımın sağlanması için gerekli olduğunu göstermiştir (Smith ve ark. 2006, Faria ve Mody 2004). Ekstrasellüler potasyum seviyeleri yayılan depresyon esnasında 50 mM'a kadar ulaşır (Gorji ve ark. 2001). İyon selektif mikroeletrotlar kullanılarak yapılan çalışmalar; ekstrasellüler sodyum ve klor seviyelerinin yayılan depresyon esnasında 100 mM kadar azaldığını, ekstrasellüler kalsiyumun yaklaşık 10 kat azaldığını, ve suyun da ekstrasellüler aralığı terkettiğini göstermiştir. Yine ekstrasellüler pH ve askorbat düzeylerinde anlamlı değişimler gözlenir (Martins-Ferreira ve ark. 2000).

Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunun artışıyla bir eksitasyon periyodu oluşur, ve takiben depolarizasyon ve sonrasında elektriksel olarak sessiz bir periyod izler. Bu DC potansiyelinde düşüş olarak gözlenir. Sodyum ve klor hücre içine girer. Bunu hücreye su girişi, buna bağlı hücrede şişme ve ekstrasellüler sıvı hacminde azalma takip

Şekil 3: Yayılan depresyon oluşumu ve etkileri.



eder. Potasyumun dışarı hareketinden sonra kalsiyum hücre içine girer ve diğer iyonlar da elektriksel dengeyi korumak için kompartman değiştirirler (Martins-Ferreira ve ark. 2000). Normal koşullarda, CSD henüz net olarak aydınlatılmamış bir mekanizma ile ilerler ve yine bilinmeyen bir mekanizma ile kendiliğinden sonlanır. Bazal elektrolit dengesi de, astrositlerin de katkısıyla, yeniden oluşur ve nöronal aktivite tekrar normale döner (Larrosa ve ark. 2006, Lian ve Stringer 2004).

Yayılan Depresyonun Neden Olduğu Serebral Değişiklikler

İlk kez Leao nöronal depresyonun vazodilatasyon ve kan akımı artışı ile aynı zamanda oluştuğunu göstermiştir. CSD, bölgesel serebral kan akımının kısa süreli artışına, ardından da uzun süren hipoperfüzyonuna neden olur. Sıçan çalışmaları, CSD sonrası bir saat boyunca kortekste serebral kan akımının %30 civarında azaldığını, ancak bazal ganglionlar ve serebellumda kan akımında değişim gözlenmediğini göstermiştir (Lauritzen 1984). Ancak, serebral perfüzyon normal ise bu azalma kortekste iskemik hasara neden olmaz (Nedergaard ve Hansen 1988). Hatta, yine sıçanlardaki deneysel çalışmalar, ardışık CSD indüksiyonunun serebral iskemiye tolerans gelişimini sağladığını ve iskemik hasarlanmaları azalttığını göstermiştir (Kobayashi ve ark. 1995).

CSD'nin trigeminal nükleus kaudalis içerisinde ipsilateral c-fos (bir nöronal hasar işaretleyicisi)

ekspresyonu artışı ile trigeminal sinir aktivasyonu gösterilmiştir (Mitsikostas ve Sanchez del Rio 2001). Aynı zamanda, yayılan depresyon ipsilateral meningeal damarlarda gecikmiş kan akım artışına da neden olmaktadır. Trigeminal sinirin veya parasempatik sinir liflerinin kesilmesi, gecikmiş kan akım artışının ortadan kalkması ile sonuçlanır. Bu da yayılan depresyonun trigeminovasküler sisteme olan etkisini ve migrende gözlenen vasküler değişikliklerin nöronal kökenli olduğunu düşündürmektedir (Ebersberger ve ark. 2001, Lauritzen 2001) (Şekil 3).

Migren Aurası ve CSD

Aura, migren ağrısının oluşumundan hemen önce veya ağrı esnasında gözlenen herhangi bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanabilir. Migren hastaları aura sırasında, fotopsi (hareket eden ışık parıltısı), skotom (görme kaybının olduğu sınırlı bir alan), bir taraf ekstremelerde parestezi veya güçsüzlük tariflerler. Bu bulgular, görme alanı veya ekstremiteler boyunca düzgün bir sıra ve belli bir hızla yayılırlar. Tipik bir vizüel aura olan sintilasyon skotomu genelde görme alanının merkezinden başlayıp periferde 10-15 dakikada yayılır ve yine 10-15 dakikada kaybolur. Yapılan çalışmalar vizüel auranın, oksipital kortekste 2-3 mm/dk hızla yayılan ve yoğun bir kortikal eksitasyon bölgesi ile sınırlanmış olan baskılanmış nöronal aktiviteye eşdeğer olduğunu göstermiştir (Teive ve ark.

2005, Ebersberger ve ark. 2001, Lauritzen 2001, Milner 1958).

Başta vizüel skotom ve geçici kortikal oligemi ile CSD'nin benzer bir hızda yayılması olmak üzere, aura fazında gözlenen bulguların CSD temelli olduğunu düşündüren önemli benzerlikler mevcuttur (Ebersberger ve ark. 2001, Lauritzen 2001). İnsanlarda özellikle fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve magnezoensefalografi ile yapılan çalışmalarda, aura esnasında kortikal yayılan depresyon ile ilişkili anormal elektriksel aktivite ve metabolizma bozuklukları gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir. (Bowyer ve ark. 2001, Aurora ve ark. 1999, Cao ve ark. 1999, Mayevsky ve ark. 1996).

Migren Ağrısı ve CSD

Migren aurasının, migren ağrısının da temelinde yatan olay olduğu kavramı CSD'nin trigeminovasküler afferentleri aktive ettiği, menigeal ve beyinsapı değişikliklerine neden olduğu gözlemlendikten sonra gündeme gelmiştir (Buzzi ve Moskowitz 2005). Trigeminal sinirin myelinsiz C- and A delta- lifleri, meninkslerdeki ağrılı uyaranları trigeminal sinirin kaudal çekirdeğine taşımaktadır. Periferik sinir sonlanmaları meningeal damarları çevreler (trigeminovasküler sistem), ve vasoaktif nöropeptidler (calcitonin gene-related peptide, substance P and neurokinin A) içerir. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu, periferik sinir sonlanmalarından nöropeptidlerin salınımı ile, meninkslerdeki steril enflamatuvar cavabı oluşturur. Trigeminovasküler lifler boyunca olan ortodromik ileti ile santral nosiseptif bilgiler trigeminal sinirin kaudal çekirdeğine iletilir, ve çekirdek içerisinde bir sefalik nosisepsiyon işaretleyicisi olan c-fos ekspresyonuna neden olur. CSD'nin trigeminal sinirin kaudal çekirdeği içerisinde c-fos ekspresyonuna ve meningeal steril enflamasyona yol açtığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Mitsikostas ve Sanchez del Rio 2001). Yakın dönemde migren aurasının modeli olan CSD'nin trigeminovasküler sistemin aktivasyonu yoluyla, orta meningeal arterde -uzun süreli- kan akımı artışı, dura matere plasma proteinlerinin sızması ve ipsilateral trigeminal sinir kaudal çekirdeklerinin aktivasyonu gibi değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Bolay ve ark. 2002). Bu durum, bir takım dış uyaranlarla (örneğin migren atağını tetiklediği bilinen yiyecekler, uyku bozuklukları v.b.) uyarılabilirliği artan beyinde; aurada oluşan nörovasküler değişikliklerin, nihayetinde migren ağrısının oluşmasından sorumlu olduğu hipotezini güçlendirmiştir (Welch

2005, Welch ve ark. 1990). Bu düşünce, nöronal eksitasyon için düşmüş olan eşığı restore etmenin veya diğer bir deyişle CSD oluşumunu inhibe etmenin, hastaların migren aurasını önleyebileceği, dolayısıyla da migren ağrısını engelleyebileceği fikrini doğurmuştur (Ramadan 2006).

Topiramet, magnezyum, metiserjit gibi migren önleyici tedavisinde kullanılan moleküllerin CSD'yi bloke edici etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Akerman ve Goadsby 2005, Van der Hel ve ark. 1998). Diğer bazı migren önleyici ilaçların da (propranolol, amitripirilin, valproik asit v.b) akut kullanımda yayılan depresyon üzerinde önleyici etkisi olmazken, kronik kullanım ile bu etkinliğin olduğu gösterilmiştir (Ayata ve ark. 2006). Klinik kullanımda da önleyici tedavide kullanılan ilaçların çoğunluğunun etkinliği belli bir kullanım süresinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu durum, olasılıkla bu ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini, direk kendi farmakolojik etkilerinden ziyade, moleküler düzeyde (reseptör, gen ekspresyonu v.b.) sebep oldukları kronik değişimler ile göstermesinden kaynaklanmaktadır. Böylece önleyici tedavide kullanıma aday olan moleküllerin, yayılan depresyon üzerindeki etkilerinin kronik kullanım sonrası tayininin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.

Yapılan çalışmalar ile, migren atağını önleyici moleküllerin, yayılan depresyon üzerinde belirgin önleyici etkileri olduğunu gösterilmiş, ve yayılan depresyonun migren önleyici tedavinin ortak bir hedefi olabileceği sonucuna varılmıştır (Ayata ve ark. 2006). Ancak, deneysel çalışmalarda kortikal yayılan depresyon önleyici etkinliği gösterilmiş olan SB-220453 (Tonerbasat), sitalopram gibi moleküller, insan çalışmalarında migren koruyucu tedavisinde etkisiz bulunmuşlardır (Tvedskov ve ark. 2004, Guedes ve ark. 2002, Smith ve ark. 2000). Bu durum, yayılan depresyonun migren hastalarının ancak bir kısmında patofizyolojik temeli oluşturduğu lehine yorumlanabilir. Fakat bu hipotez, CSD'yi önlediği bilinen ilaçların, migren alt tiplerindeki etkinliklerini inceleyen çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Sonuç

Aura fazında gözlenen vizüel skotom ve geçici kortikal oligemi ile CSD ile benzer bir hızda yayıldığı bilinen, CSD'nin insanlardaki migren aurasının temelini oluşturduğu düşündürmektedir. Migren patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılmasını sağlayan bu veriler, migren tedavisi ile ilişkili klinik çalışmalar açısından önem arz etmektedir. Kli-

nikte migren tedavisinde kullanılan ve yararlılığı klinik araştırmalarla gösterilmiş ilaçların, migrenin deneysel hayvanlardaki en önemli modeli olan yayılan depresyon üzerindeki etkilerinin tespiti, bu ilaçların etki mekanizmalarının ortaya konulması adına önemli veriler sağlayacaktır. Bu da gelecekte patofizyolojisinde yayılan depresyonun yer aldığı düşünülen migren dışındaki diğer nörolojik hastalıklarda da (serebrovasküler inme, geçici global amnezi travmatik beyin yaralanması v.b. bu ilaçların kullanılma olasılığını) gündeme getirecektir.

Kaynaklar

- Akerman S, Goadsby PJ: Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport* 2005; 16(12): 1383-7.
- Anderson TR, Andrew RD: Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol* 2002; 88(5): 2713-25.
- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM: The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999; 39(7): 469-76
- Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA: Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 652-61.
- Ba AM, Guiou M, Pouratian N, Muthialu A, Rex DE, Cannestra AF, Chen JW, Toga AW: Multiwavelength optical intrinsic signal imaging of cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2002; 88(5): 2726-35.
- Baysal U, Haueisen J: Modeling the spreading cortical depression wavefront. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 972: 127-32.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8: 136-42.
- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM: Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50(5): 582-7.
- Buzzi MG, Moskowitz MA: The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005; 6: 105-11.
- Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM: Functional MRI_BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548-54.
- Capendeguy O, Horisberger JD: Functional effects of Na⁺,K⁺-ATPase gene mutations linked to familial hemiplegic migraine. *Neuromolecular Med* 2004; 6(2-3): 105-16.
- Cui Y, Kataoka Y, Li QH, Yokoyama C, Yamagata A, Mochizuki-Oda N, Watanabe J, Yamada H, Watanabe Y: Targeted tissue oxidation in the cerebral cortex induces local prolonged depolarization and cortical spreading depression in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300(3): 631-6.
- Dahlem YA, Dahlem MA, Mair T, Braun K, Muller SC: Extracellular potassium alters frequency and profile of retinal spreading depression waves. *Exp Brain Res* 2003; 152(2): 221-8.
- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA: From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 2: S86-90.
- Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F: Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol* 2001; 49(1): 7-13.
- Faria LC, Mody I: Protective effect of ifenprodil against spreading depression in the mouse entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2004; 92(4): 2610-4.
- Grafstein B: Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1956; 19(2): 154-71.
- Gorji A, Scheller D, Straub H, Tegtmeier F, Kohling R, Hohling JM, Tuxhorn I, Ebner A, Wolf P, Werner Panneck H, Opiel F, Speckmann EJ: Spreading depression in human neocortical slices. *Brain Res* 2001; 906(1-2): 74-83.
- Gorji A, Zahn PK, Pogatzki EM, Speckmann EJ: Spinal and cortical spreading depression enhance spinal cord activity. *Neurobiol Dis* 2004; 15(1): 70-9.
- Guedes RC, Amancio-Dos-Santos A, Manhaes-De-Castro R, Costa-Cruz RR: Citalopram has an antagonistic action on cortical spreading depression in well-nourished and early-malnourished adult rats. *Nutr Neurosci* 2002; 5(2): 115-23.
- Horiguchi T, Kis B, Rajapakse N, Shimizu K, Busija DW: Cortical spreading depression (CSD)-induced tolerance to transient focal cerebral ischemia in halothane anesthetized rats is affected by anesthetic level but not ATP-sensitive potassium channels. *Brain Res* 2005; 1062(1-2): 127-33.
- Kobayashi S, Harris VA, Welsh FA: Spreading depression induces tolerance of cortical neurons to ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 721-7.
- Lambert GA, Michalick J, Storer RJ, Zagami AS: Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. *Cephalalgia* 1999; 19(7): 631-8.
- Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K: Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura--a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19(1): 58-63.
- Larrosa B, Pastor J, Lopez-Aguado L, Herreras O: A role for glutamate and glia in the fast network oscillations preceding spreading depression. *Neuroscience* 2006; 141(2): 1057-68.
- Lauritzen M: Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4(4): 546-54.
- Lauritzen M: Cerebral blood flow in migraine and spreading depression. In Andermann F, Lugaesi E (eds): *Migraine and Epilepsy*. Boston, Butterworths 1987, s: 325-337.
- Lauritzen M: Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21: 757-60.
- Lian XY, Stringer JL: Astrocytes contribute to regulation of extracellular calcium and potassium in the rat cerebral cortex during spreading depression. *Brain Res* 2004; 1012(1-2): 177-84.
- Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C: Perspectives on spreading depression. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 32(1): 215-34.
- Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE: Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996; 740(1-2): 268-74.
- Milner PM: Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1958; 10(4): 705.
- Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M: Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Brain Res Rev* 2001 Mar; 35(1): 20-35.

- Mody I, Lambert JD, Heinemann U: Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1987; 57(3): 869-88.
- Nedergaard M, Hansen AJ: Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res* 1988; 449: 395-8.
- Obeidat AS, Andrew RD: Spreading depression determines acute cellular damage in the hippocampal slice during oxygen/glucose deprivation. *Eur J Neurosci* 1998; 10(11): 3451-61.
- Olesen J, Jorgensen MB: Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(2): 219-20.
- Ramadan NM: Migraine headache prophylaxis: current options and advances on the horizon. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6(2): 95-9.
- Sanchez-del-Rio M, Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3): 289-93.
- Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA: New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 294-8.
- Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A: Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache* 2006; 46(1): 34-9.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (eds): *Headache in Clinical Practice*. Oxford: Oxford University Press 1988: 61-91.
- Smith MI, Read SJ, Chan WN, Thompson M, Hunter AJ, Upton N, Parsons AA: Repetitive cortical spreading depression in a gyrencephalic feline brain: inhibition by the novel benzoylamino-benzopyran SB-220453. *Cephalalgia* 2000; 20: 546-53.
- Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL: Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2006; 1-25 [Epub ahead of print].
- Somjen GG: Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1065-96.
- Somjen GG: Aristides Leao's discovery of cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2005; 94:2-4.
- Teive HA, Kowacs PA, Maranhao Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC: Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology* 2005; 65(9): 1455-9.
- Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F: The pathophysiology of migraine. *Neurologist* 2001; 7(5): 279-86.
- Tomita M, Schiszler I, Tomita Y, Tanahashi N, Takeda H, Osada T, Suzuki N: Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K⁺-induced cortical spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(6): 742-7.
- Tottene A, Pivotto F, Fellin T, Cesetti T, van den Maagdenberg AM, Pietrobon D: Specific kinetic alterations of human CaV2.1 calcium channels produced by mutation S218L causing familial hemiplegic migraine and delayed cerebral edema and coma after minor head trauma. *J Biol Chem* 2005; 280(18): 17678-86.
- Tvedskov JF, Iversen HK, Olesen J: A double-blind study of SB-220453 (Tonerbasat) in the glyceryltrinitrate (GTN) model of migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 875-882.
- Van der Hel WS, van den Bergh WM, Nicolay K, Tulleken KA, Dijkhuizen RM: Suppression of cortical spreading depressions after magnesium treatment in the rat. *Neuroreport* 1998; 9(10): 2179-82.
- Van Harreveld A, Stamm JS: Cerebral asphyxiation and spreading cortical depression. *Am J Physiol* 1953; 173(1): 171-5.
- Van Harreveld A: Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina. *J Neurobiol* 1978; 9(6): 419-31.
- Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A: Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res* 1994; 637(1-2): 204-10.
- Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM: The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8(4): 817-28.
- Welch KM, Barkley GL, Tepley N, Ramadan NM: Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993; 43(6 Suppl 3): S21-5.
- Welch KM: Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: S25-32.
- Wiedemann M, de Lima VM, Hanke W: Effects of antimigraine drugs on retinal spreading depression. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 353(5): 552-6.
- Wong M, Yamada KA: Developmental characteristics of epileptiform activity in immature rat neocortex: a comparison of four in vitro seizure models. *Brain Res Dev Brain Res* 2001; 128(2): 113-20.