

NICHTLINEARE DYNAMIK

# Dynamik der Migräne

Modelle aus der Physik tragen dazu bei, bislang unverstandene Phänomene der Migräne zu erklären.

Markus A. Dahlem

„Migräne sind Kopfschmerzen, auch wenn man gar keine hat.“ Mit diesen Worten umschreibt Erich Kästner in „Pünktchen und Anton“ das gängige Vorurteil, Migräne sei nur eingebildet. De facto leiden über sechs Millionen Deutsche unter dieser Krankheit, die jährlich volkswirtschaftliche Kosten von über vier Milliarden Euro verursacht. Heute wissen wir, dass Migräne mit einer zeitweisen Unterdrückung der Nervenaktivität einhergeht, die sich wellenartig ausbreitet. Physikalische Modelle zur Elektrophysiologie und Musterbildung helfen, diese Vorgänge zu verstehen und Therapieansätze zu entwickeln.

Bei der Migräne treten fast immer Kopfschmerzen, aber auch vielfältige andere Symptome auf. Die komplexe Ursache dieser Volkskrankheit, von der je nach Diagnostik bis zu 20 Unterformen bekannt sind, ist bis heute nicht vollständig verstanden. Eine Migräneattacke verläuft in bis zu vier Phasen: Einer etwa eintägigen Vorlaufphase folgt in einem Drittel der Fälle die Auraphase, die mit Fehlleistungen der Sinneswahrnehmung, häufig Sehstörungen, einhergeht. Diese Symptome dauern meist zwischen fünf und sechzig Minuten, sie können aber auch unbemerkt bleiben, wenn das Gehirn den Ausfall geschickt kompensiert oder sie nur sehr kurz anhalten. Danach setzt ein meist pochender Kopfschmerz ein, der 4 bis 72 Stunden andauert und sich bei körperlicher Anstrengung verstärkt. Eine eintägige Nachlaufphase beendet die Attacke. Das ist der Regelfall, die Phasen können aber auch isoliert auftreten, die Kopfschmerzphase kann fehlen, und Komplikationen, wie eine über eine Woche persistierende Migräneaura, existieren ebenfalls.

Bei den am besten beschriebenen visuellen Auren sehen Betroffene etwas, was nicht in ihrem Gesichtsfeld vorhanden ist, ein halluzinatives Muster, oft ähnlich wie bei Drogenmissbrauch (Abb. 1). Im Gegensatz zu solch einem positiven neurologischen Symptom haben Betroffene bei einem negativen neurologischen Symptom einen blinden Fleck, das heißt, sie sehen etwas nicht, was in ihrem Gesichtsfeld liegt. Diese Reiz- und Ausfallerscheinungen verlaufen progressiv, sie beginnen oft klein im Zentrum, kaum merklich in den ersten Minuten, und laufen dann etwa 20 bis 40 Minuten durch Bereiche des Gesichtsfelds nach außen in die Peripherie, wobei sie anwachsen (Abb. 2a). Typisch ist zuerst eine Reizerscheinung in Form eines



Abb. 1 Den Kopfschmerzen einer Migräneattacke geht oft eine Aura voraus, bei der die Patienten flackernde Zickzack-Muster sehen, die größer werden.

charakteristischen Zickzack-Musters, gefolgt von einer Ausfallerscheinung.

Neben den Sehstörungen treten somatosensorische Auren auf, bei denen Betroffene z. B. ein Kribbeln spüren, das entlang ihres Arms wandert, gefolgt von einem Taubheitsgefühl. Störungen der Sprache oder anderer Sinne kommen ebenfalls vor.<sup>1)</sup> Die US-Fernsehreporterin Serene Branson zum Beispiel verfiel letztes Jahr während einer Live-Übertragung in ein völlig unverständliches Kauderwelsch<sup>2)</sup> – es ist fraglich, ob dieser Migräneanfall unter anderen Umständen überhaupt diagnostiziert worden wäre.

Der Psychologe Karl Lashley zeichnete 1941 seine eigenen Sehstörungen auf (Abb. 2a) und leitete daraus

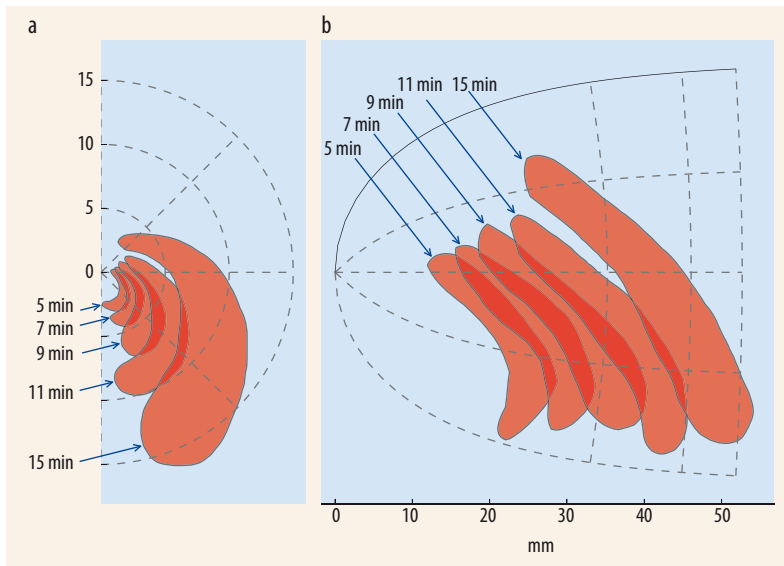
## KOMPAKT

- Nervenzellen speichern Energie in chemischen Gradienten ähnlich wie Batterien. Bei Migräne können sich diese innerhalb weniger Sekunden entladen.
- Diese Störung im Energiehaushalt kann sich durch Diffusion der freigesetzten Ionen ausbreiten und geht mit einer zeitweisen Unterdrückung aller Nervenaktivität einher: der Spreading Depression, die als lokalisierte Welle über die Großhirnrinde läuft.
- Das Entstehen dieser Welle ist ein interessantes Problem der Musterbildung und lässt sich mit sog. Reaktions-Diffusions-Systemen verstehen.

1) vgl. [www.migraine-aura.org](http://www.migraine-aura.org), hrsg. von K. Podoll und dem Autor mit dem Ziel, Zeichnungen, Beschreibungen etc. für Patienten bereitzustellen, die helfen, die vielfältigen Migränesymptome zu erkennen und zu kommunizieren.

2) vgl. das Video auf YouTube: [bit.ly/UtXyOz](http://bit.ly/UtXyOz)

Dr. Markus A. Dahlem, Institut für Theoretische Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité, Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin



**Abb. 2** Karl Lashley zeichnete den Verlauf seiner visuellen Migräneaura (rot) in der rechten Hälfte des Gesichtsfelds auf (a). Die Gesichtsfeldkoordinaten lassen sich auf die Sehrinde des Großhirns abbilden und machen so den Verlauf der ursächlichen neuronalen Störung, der Spreading Depression, sichtbar (b).

erste Hinweise auf den zugrunde liegenden Prozess ab. Damals war bereits bekannt, dass beide Hälften des Gesichtsfelds als getrennte ortstreue Karten in der Großhirnrinde repräsentiert sind, die ungefähr 6 cm lang sind (Abb. 2b). Da Lashleys Sehstörungen in etwa 20 Minuten durch eine Gesichtsfeldhälfte liefen, schloss er auf eine Geschwindigkeit von rund drei Millimetern pro Minute. Das ist bemerkenswert langsam, fünf Größenordnungen verglichen mit der schnellen Ausbreitung der Nervensignale in Form von sog. Aktionspotentialen. Aus dem Ablauf positiver und negativer Symptome schloss Lashley auf eine Welle neuronaler Übererregung, bei der die neuronale Dynamik außer Kontrolle gerät, und auf eine anschließende zeitweise Unterdrückung der Nervenaktivität. Er nahm damit die Kennzeichen eines neuronalen Prozesses vorweg, den der Physiologe Aristides Leão erst drei Jahre später im Tierexperiment entdeckte: die Spreading Depression. Erst Anfang des Jahrtausends gelang mit nichtinvasiver Bildgebung beim Menschen der Nachweis, dass Spreading Depression tatsächlich der Migräneaura zugrunde liegt [1].

Wie kann bei diesem komplexen Symptomengemenge und teils noch unverstandener Pathophysiologie die Physik helfen? Einen Hinweis liefert der Verlauf einer Migräneaura auf der Hirnrinde (Abb. 2b), denn solche lokalisierten Wellensegmente sind in der Physik aus Reaktions-Diffusions-Systemen vom Aktivator-Inhibitor-Typ bekannt (Infokasten). Der Vergleich mit raumzeitlichen Strukturen bekannter Systeme ist ein typisches Vorgehen und für gewöhnlich der erste Schritt für eine Modellentwicklung. Die Bewegungsgleichungen für solche Reaktions-Diffusions-Systeme erlauben es nicht nur, die lokalisierten Wellensegmente zu beschreiben, sondern auch die damit verwandten und im Tierexperiment direkt beobachteten Spiralwellen sowie Übergänge zwischen den Mustern [2]. Des Weiteren bieten die Bewegungsgleichungen einen

Zugang zu den komplexen Wechselwirkungen auf der molekularen und zellulären Ebene des neuronalen Gewebes und damit die Möglichkeit, über spezifische Interventionen auf dieser Ebene nachzudenken. Bevor wir im letzten Abschnitt zu neuen therapeutischen Ansätzen kommen, stellen wir zunächst zwei Modelle der Spreading Depression vor.

Das erste, elektrophysiologische Modell geht von den relevanten Größen in der Hirnrinde aus, d. h. Ionenkonzentrationen, -ströme und Öffnungswahrscheinlichkeiten von Membrankanälen, die deren Leitfähigkeit bestimmen. Dieses Modell zieht die räumliche Ausbreitung nicht mit ein. Es geht auf Alan Hodgkin und Andrew Huxley zurück, welche die elektrophysiologischen Vorgänge an der Membran einer Nervenzelle auf eine biophysikalische Grundlage stellten und dafür 1963 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhielten.

Das zweite Modell beschreibt die raumzeitliche Ausbreitung der Spreading Depression in der menschlichen Hirnrinde. Wenig bekannt ist, dass Hodgkin und Huxley auch hierfür einen einfachen Mechanismus vorschlugen, ein mathematisches Modell für das Gleichgewicht der Konzentration der Kaliumionen im extrazellulären Raum.

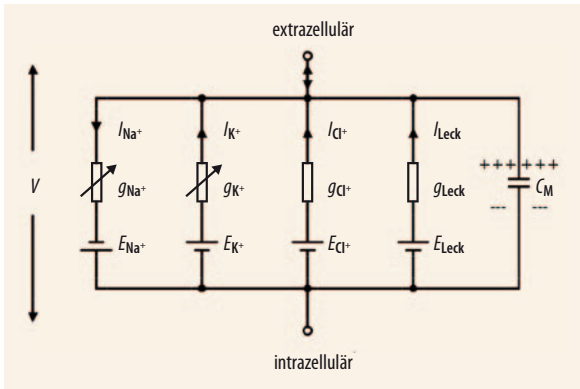
### Schaltbild einer Nervenzelle

In ihrem Modell beschrieben Hodgkin und Huxley die Biophysik einer anregbaren Nervenzelle mit einfachen elektrischen Schaltbildern und nichtlinearen Leitfähigkeiten (Abb. 3). Für das elektrische Potential  $V$  über der Zellmembran gilt dabei eine Bewegungsgleichung, die auf dem Knotenpunktsatz von Kirchhoff beruht. Betrachtet man die Membran als Kondensator mit Kapazität  $C_m$ , ist der Verschiebungsstrom gleich den negativen transmembranen Ionenströmen:

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_{Na^+} (E_{Na^+} - V) + g_{K^+} (E_{K^+} - V) + g_{Cl^-} (E_{Cl^-} - V). \quad (1)$$

Im Ruhezustand hat das Membranpotential einen typischen Wert von  $-70$  mV, wobei das Zytoplasma im Zellinneren negativ ist. Vorzeichen und Größe dieses Werts ergeben sich aus den Gradienten (zwischen Zytoplasma und dem extrazellulären Raum) der wesentlichen Ionensorten  $Na^+$ ,  $K^+$  und  $Cl^-$ . Energie verbrauchende Ionenpumpen halten diese Gradienten aufrecht. Die den Ionengradienten entsprechenden Gleichgewichtspotentiale, die Nernst-Potentiale  $E_{ion}$ , sind Batterien in dem elektrischen Ersatzschaltbild der Zellmembran. Sie halten die Nervenzelle fern von ihrem thermodynamischen Gleichgewicht, in dem weder eine Polarisation der Nervenzelle noch Ionengradienten über der durchlässigen Membran existieren können.

Die normalen Erregungszustände der Nervenzellen, die Aktionspotentiale, sind kurzzeitige Sprünge des Membranpotentials, die etwa 1 ms dauern. Sie entstehen durch Ionenkanäle mit spannungsgesteuerten Leitfähigkeiten  $g_{ion} = n_{ion}(V) \bar{g}_{ion}$ . Die Öffnungswahrscheinlichkeiten  $n_{ion}(V)$  dieser Ionenkanäle modulie-



**Abb. 3** Ersatzschaltbild für die elektrophysiologischen Eigenschaften einer Nervenzellenmembran. Ein kapazitiver Verschiebungsstrom und drei Ionenströme, die jeweils durch eine Batterie (Ionengradient) getrieben werden, sowie ein Leckstrom bestimmen den Gesamtstrom über der Membran. Die  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Ströme laufen durch Ionenkanäle mit variablem Widerstand, der von der Membranspannung abhängt. Diese Ströme sind spannungsgesteuert.

ren die maximale Leitfähigkeit  $\bar{g}_{\text{Iom}}$  und hängen nicht-linear vom Membranpotential ab.

Einzelne Aktionspotentiale ändern die Ionenkonzentrationen kaum, da die Zellmembran eine sehr kleine Kapazität  $C_m$  hat. Für die De- und Repolarisierung mit Amplituden von ca. 100 mV sind nur wenige Ionenbewegungen notwendig, die in der Ionenkonzentration innen und außen kaum ins Gewicht fallen. Feuern dagegen Nervenzellen im Verbund synchron einige tausend Aktionspotentiale innerhalb kurzer Zeit, können sich insbesondere dort im Nervengewebe, wo das Verhältnis von Zellvolumen zu Membranfläche ungünstig klein ist, die Zellbatterien innerhalb einer knappen halben Minute nahezu vollständig entladen. Dieser für Spreading Depression charakteristische Vorgang kann sich räumlich ausbreiten. Während das synchrone Feuern wahrscheinlich das neuronale Korrelat der Reizerscheinungen bei Migräne ist [4], beginnen die Ausfallerscheinungen mit dem Ende der Entla-

dungsphase, wenn jede normale neuronale Aktivität (Aktionspotential) unterdrückt ist. Erst wenn die  $\text{Na}^+$ -Kanäle schließen, laden Ionenpumpen die Batterien langsam wieder auf. Dies geschieht insbesondere durch die Natrium-Kalium-Pumpe, ein in der Zellmembran verankertes Protein, das drei  $\text{Na}^+$ - gegen zwei  $\text{K}^+$ -Ionen von innen nach außen tauscht und so nicht nur den Gradienten der  $\text{Na}^+$ -Konzentration wieder herzustellen vermag, sondern selbst mit einem Pumpstrom dazu beiträgt, dass die Zelle wieder repolarisiert. Nach einigen Minuten setzt die normale neuronale Aktivität wieder ein.

Beide dynamische Vorgänge, das Aktionspotential (AP) und die Spreading Depression (SD), spielen sich also im gleichen Substrat ab, unterscheiden sich aber in zwei zentralen Aspekten:

■ **Strukturell (anatomisch):** Während das AP bei genauerer Betrachtung ein Phänomen allein der Zellmembran ist, lässt sich die SD nur als Phänomen des neuronalen Gewebes erklären. Dies äußert sich z. B. darin, dass die Volumenanteile von Zellinnerem und Außenraum beim AP keine Rolle spielen, bei SD aber grundlegend für die Entladung sind. Auch die Ausbreitung geschieht beim AP entlang der Zellmembran und beim SD durch den extrazellulären Raum.

■ **Funktionell (physiologisch):** Bei einem AP spielen Änderungen in den Ionenkonzentrationen keine signifikante Rolle, SD manifestiert sich hingegen genau dadurch. Des Weiteren beginnt die Erholungsphase eines AP bereits während der Depolarisierung, wenn ein Mechanismus die  $\text{Na}^+$ -Kanäle schließt (Inaktivierung). Bei einer SD hingegen schließen die  $\text{Na}^+$ -Kanäle, weil das Membranpotential zunächst kurzfristig wieder auf dem Rückweg einer scheinbaren Erholung (Repolarisierung) ist. Die eigentliche Erholungsphase beginnt aber erst mit dieser Deaktivierung. Dieses zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebnis rührt Computermodellen zufolge vom schnelleren Zusammenbruch des  $\text{Na}^+$ - gegenüber dem  $\text{K}^+$ -Ionengradienten her.

### REAKTIONS-DIFFUSIONS-SYSTEME

In Reaktions-Diffusions-Systemen (RD) wird das Verhalten von Stoffen durch gekoppelte partielle Differentialgleichungen der Form

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + D_u \nabla^2 u \quad (\text{i})$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon g(u, v) + D_v \nabla^2 v \quad (\text{ii})$$

beschrieben. In solchen Systemen können die Stoffe  $u$  und  $v$  einerseits lokal miteinander reagieren und sich andererseits räumlich über Diffusion ausbreiten. Die normierten Ratenfunktionen  $f(u, v)$  und  $g(u, v)$  beschreiben die Wechselwirkung, der Parameter  $\varepsilon$  ist der Unterschied der Zeitskalen, auf denen sich  $u$  und  $v$  ändern. Die zweiten Terme auf der rechten Seite entsprechen dem bekannten Fickschen Diffusionsgesetz mit den Diffusionskoeffizienten  $D_u$  bzw.  $D_v$ .

Im einfachsten Fall existiert nur eine Größe  $u$  ( $\varepsilon = 0$  und  $D_v = 0$ , s. **Abb. 6**). Reagiert zum Bei-

spiel ein einzelner Stoff selbstverstärkend nach überschwelliger Störung, nennt man ihn „Aktivator“. Dessen Ratenfunktion hat in der Regel zwei stabile Fixpunkte, d. h. drei Nullstellen, die äußeren, stabilen mit negativem Durchgang durch die  $u$ -Achse. Zusammen mit der Diffusion breiten sich Konzentrationsfronten aus. Kommt zum Aktivator ein antagonistischer Hemmstoff  $v$ , Inhibitor genannt, hinzu, der in der Ratenfunktion des Aktivators negativ eingeht, können in Reaktions-Diffusions-Systemen auch Pulse laufen, einzelne Konzentrationsanstiege und anschließende Abfälle im Aktivatorprofil und ebenso nur etwas zeitverzögert im Inhibitorprofil. Die Abfolge von positiven and negativen neurologischen Symptomen bei Migräne spiegelt sich in den Profilen vom Aktivator und Inhibitor wider, die zusammen den laufenden Erregungspuls ausbilden.

Mindestens zwei Inhibitoren sind notwendig, wenn sich in einem räumlich zweidimensionalen System Erregungspulse nicht als Ringwelle ausbreiten sollen, sondern als lokalisierte Segmente. Einer dieser Inhibitoren muss sehr viel schneller diffundieren als der Aktivator, sodass sein Profil relativ breit und flach ist. Er kann auch global wirken, d. h. einen vom Ort unabhängigen Wert haben. Im Turing-Jahr sei erwähnt, dass in RD-Systemen vom Aktivator-Inhibitor-Typ mit nur einem schnell diffundierenden Inhibitor periodische, sog. Turing-Muster entstehen können. Das Zusammenreffen von zwei Inhibitoren ist entscheidend für lokalisierte Strukturen, die im Zentrum aktueller Forschung stehen. Typische Beispiele sind neben der Migräneaura Gleichspannungs-Gasentladungssysteme und die heterogene Katalyse an Oberflächen oder aus der Chemie die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion.

Anatomische und physiologische Grundlagen sind natürlich miteinander verknüpft. Die nahezu vollständige Entladung und Wiederaufladung der Zellbatterien ist ein funktioneller Unterschied, der die um mehrere Größenordnungen verschiedene Dauer von SD und AP erklärt. Dieser Unterschied hängt aber auch von der anatomischen Struktur ab. Im Nervengeflecht, dem „filzigen Neuropil“, welches in den oberen Schichten der Hirnrinde einen großen Teil des neuronalen Gewebes ausmacht, ist das Verhältnis von Zellvolumen zu Membranfläche besonders klein. Da hier die Ionengradienten schneller einbrechen, gibt es eine positive Rückkopplung, die einer weiteren Depolarisierung der Hirnrinde Vorschub leistet.

Der Erholungsphase kommt eine besondere Rolle zu. Schlägt sie fehl, wenn z. B. eine plötzliche Minderdurchblutung des Gehirns auftritt und damit die Energie für die Ionenpumpen fehlt, geht die Nervenzelle in ihr thermodynamisches Gleichgewicht über, das heißt, sie stirbt. Mediziner sprechen dann von einem ischämischen Schlaganfall, der häufigsten Form des Schlaganfalls. Dieser medizinisch wichtige „kontinuierliche“ Zusammenhang, der das synchrone Feuern von Aktionspotentialen bei Epilepsie mit einschließt, ergibt sich mathematisch aus den Bewegungsgleichungen für eine Nervenzelle, einem System gewöhnlicher, gekoppelter Differentialgleichungen erster Ordnung, das den Reaktionsteil eines Reaktions-Diffusions-Systems bildet.<sup>2)</sup> Dabei sind Membranpotential und Öffnungswahrscheinlichkeit die abhängigen Variablen, die neben den Ionenkonzentrationen den Phasenraum aufspannen, in dem Aktionspotentiale als Trajektorien beschrieben werden.<sup>3)</sup> In dem Phasenraum ist die Migräneaura vom ischämischen Schlaganfall nur durch einen Verzweigungspunkt im Parameterraum des Energiehaushaltes getrennt (Abb. 4) [6].

2) Im Gegensatz zu mechanischen und anderen physikalischen Systemen braucht man hier nicht zwischen Konfigurationsraum und Phasenraum zu unterscheiden.

3) Der Phasenraum ist neundimensional: Variablen sind das Membranpotential  $V$ , die Öffnungswahrscheinlichkeiten  $n$  und  $h$  für  $K^+$ - bzw.  $Na^+$ -Kanäle sowie die Ionenkonzentrationen (K, Na, Cl) innerhalb und außerhalb der Zelle.

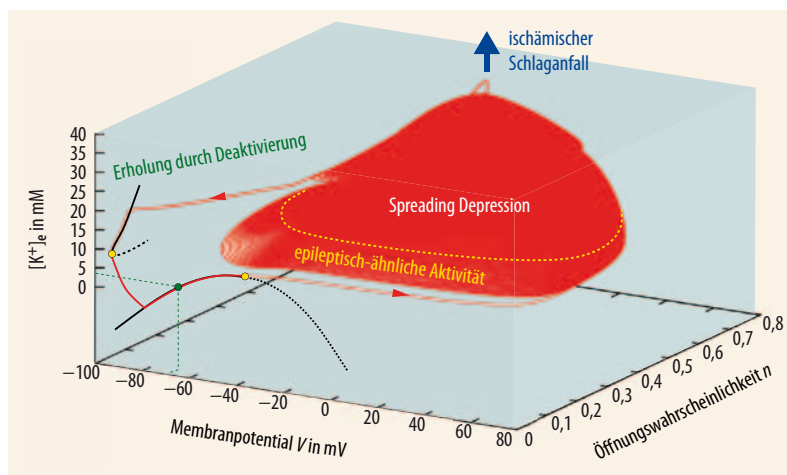


Abb. 4 In diesem dreidimensionalen Schnitt im Phasenraum eines Nervengewebe-Modells entspricht ein Aktionspotential einem einzelnen Umlauf in der  $V$ - $n$ -Ebene, der bei konstanter extrazellulärer Konzentration der Kalium-Ionen ( $[K^+]_e$ ) vom Ruhezustand ausgeht (grüner Punkt). Durch die variable Ionenkonzentration entsteht Spreading Depression

als weiterer Anregungsmodus, repräsentiert durch die rote Trajektorie. Solange  $[K^+]_e < 10$  mM (gelb-gestrichelt), ähneln die Umläufe in der  $V$ - $n$ -Ebene dem synchronen Feuern bei Epilepsie. Bei Minderdurchblutung kann die Trajektorie in einem neuen stabilen Fixpunkt enden (blauer Pfeil), der dem Zelltod entspricht (ischämischer Schlaganfall).

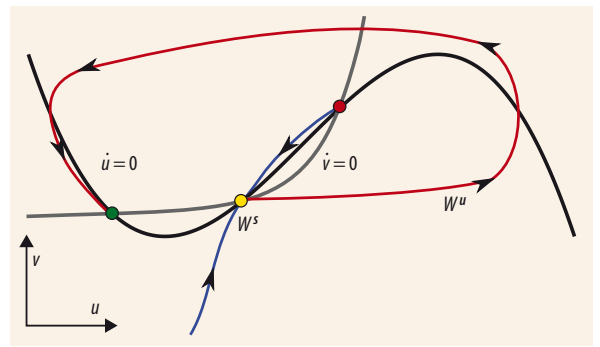


Abb. 5 Aktivator  $u$  und Inhibitor  $v$  spannen den Phasenraum eines Reaktions-Diffusions-Systems auf. Die Schnittpunkte ihrer Nullklinen ( $\dot{u} = 0$ , schwarz;  $\dot{v} = 0$ , grau) sind Fixpunkte im Phasenraum (grün: stabiler Knoten, gelb: instabiler Sattel, rot: instabiler Knoten). Die stabile Mannigfaltigkeit (blaue Trajektorie  $W^s$ ) des Sattelpunkts bildet eine Separatrix im Phasenraum: die Schwelle für Anregbarkeit. Alle Trajektorien, die rechts davon beginnen, müssen die instabile Mannigfaltigkeit (rote Trajektorie  $W^u$ ) des Sattelpunkts umlaufen, bevor sie im global stabilen Fixpunkt (grün) enden. Durch Veränderung eines Parameters können Sattel- und Knotenpunkt in einem Verzweigungspunkt zusammentreffen, sodass sich die rote Trajektorie zum periodischen Orbit schließt.

Aktionspotentiale sowie Spreading Depression besitzen eine anregbare Dynamik. Der Einfachheit halber sagt man verkürzend, beide Phänomene sind je ein anregbares System, und meint damit, dass die jeweiligen anatomisch-physiologischen Gegebenheiten der Zelle bzw. des Gewebes dynamische Systeme bilden, welche AP bzw. SD als angeregte, transiente Zustände erzeugen können. Mathematisch ist mit anregbar gemeint, dass die zugrunde liegenden Bewegungsgleichungen zu einem global stabilen, stationären Verhalten führen, also einem Fixpunkt. Überschreitet jedoch eine Störung eine gewisse Schwelle, wird der Fixpunkt erst wieder erreicht, nachdem das System eine Exkursion im Phasenraum durchlaufen hat. Diese Schwelle im Phasenraum ist ein abstraktes Konzept, das nicht unmittelbar dem Verhalten einzelner physiologischer Variablen, die den Phasenraum aufspannen, zuzuordnen ist (Abb. 5).

Die Modellierung der zellulären Vorgänge mit gewöhnlichen, gekoppelten Differentialgleichungen beschreibt die lokalen Vorgänge an einem Ort, und darauf basiert die Klassifikation des Anregungsverhaltens im Phasenraum. Eine der fundamentalen Fragen ist jedoch, wie bei der Spreading Depression die Nerven(über)erregung im Gewebe von Ort zu Ort wandert. Dies ist der Übergang von einem lokal anregbaren System zu einem räumlich ausgedehnten, erregbaren Medium. Diese Vorgänge lassen sich mit partiellen parabolischen Differentialgleichungen für Reaktions-Diffusions-Systeme modellieren.

### Ausbreitung in Segmenten

Doch zunächst lohnt ein Rückblick auf die präzisen Beobachtungen von Lashley zur Ausbreitung seiner eigenen visuellen Migräneaura im Gesichtsfeld (Abb. 1). Dabei fällt ein für Wellenphänomene ungewöhnliches

Merkmal auf, das in meinen Augen der Schlüssel zur Pathophysiologie der Migräneaura ist, möglicherweise inklusive der Kopfschmerzphase: Die Aura läuft von ihrem Ursprung nahe des Zentrums des Gesichtsfelds nicht als geschlossene Ringwelle nach außen, sondern nur als lokalisiertes Wellensegment entlang eines beschränkten Sehwinkelbereichs lokalisiert um den Horizont [3]. Dieser Verlauf kann sich von Attacke zu Attacke unterscheiden, doch ist er typischerweise beschränkt auf einen Ausschnitt einer Gesichtsfeldhälfte. Übertragen auf das Großhirn bedeutet dies, dass bei einer Migräneattacke nur ein geringer Anteil von etwa einem bis fünf Prozent der gesamten Rindenfläche von Spreading Depression betroffen ist [3]. Dabei variieren allerdings sowohl die Konturen als auch die Dauer, in der die Fläche durchlaufen wird. In diesem Zusammenhang gibt es einige offene Fragen, an denen wir zurzeit arbeiten. Hängen z. B. die maximale instantane Größe, die insgesamt durchlaufene Hirnrindenfläche oder die Dauer des Verlaufs damit zusammen, ob eine Attacke mit oder ohne Aura verläuft bzw. mit oder ohne Kopfschmerzen? Möglicherweise erlauben es solche Korrelationen zwischen der raumzeitlichen Ausbreitung und den Symptomen, die Unterformen der Migräne zu diagnostizieren.

In jedem Lehrbuch wird Spreading Depression bisher als Ringwelle dargestellt, die am Hinterhauptpol startet und erst vor dem Frontalhirnklappen stoppt (Abb. 6a, b). Eine solche Ringwelle würde mehr als die Hälfte des Großhirns zeitweise lahmlegen und damit zu wesentlich dramatischeren Symptomen führen als das lokalisierte Wellensegment der Spreading Depression.

Ein lokalisiertes Wellensegment einer Spreading Depression (Abb. 6c, d) ist ein sehr interessantes Problem der Musterbildung, denn – wie wir im Tierexperiment zeigen konnten – sollten sich solche Wellensegmente eigentlich an ihren offenen Enden aufrollen und zu Spiralwellen formen [2, 5]. In der Theorie legt das konkrete Reaktions-Diffusions-Modell die morphologischen Prinzipien fest und damit die Ausbreitungsform als Ring-, Spiralwelle oder Wellensegment. Wir haben daher ein vereinfachtes Modell entwickelt, das nur die makroskopische raumzeitliche Struktur der Ausbreitung erklärt, ohne detailliert molekulare und zelluläre Details abzubilden. Ausgangspunkt dafür war die historisch erste mathematische Beschreibung für die Ausbreitung der Spreading Depression. Sie geht von nur einem Aktivator aus, der extrazellulären Konzentration der  $K^+$ -Ionen. Eine massive Freisetzung von extrazellulären  $K^+$ -Ionen kann durch Diffusion in benachbartes, bisher nicht betroffenes Gewebe die gleiche Freisetzung auslösen. Hodgkin und Huxley schlugen daher einen Reaktions-Diffusions-Mechanismus vor:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u) + D_u \nabla^2 u = k(u - u_1)(u - u_2)(u - u_3) + D_u \nabla^2 u. \quad (2)$$

Dieses sehr einfache Modell kann zumindest erklären, wie sich eine erhöhte Konzentration der  $K^+$ -Ionen ( $u \equiv [K^+]_e$ ) im extrazellulären Raum als Front ausbreitet.

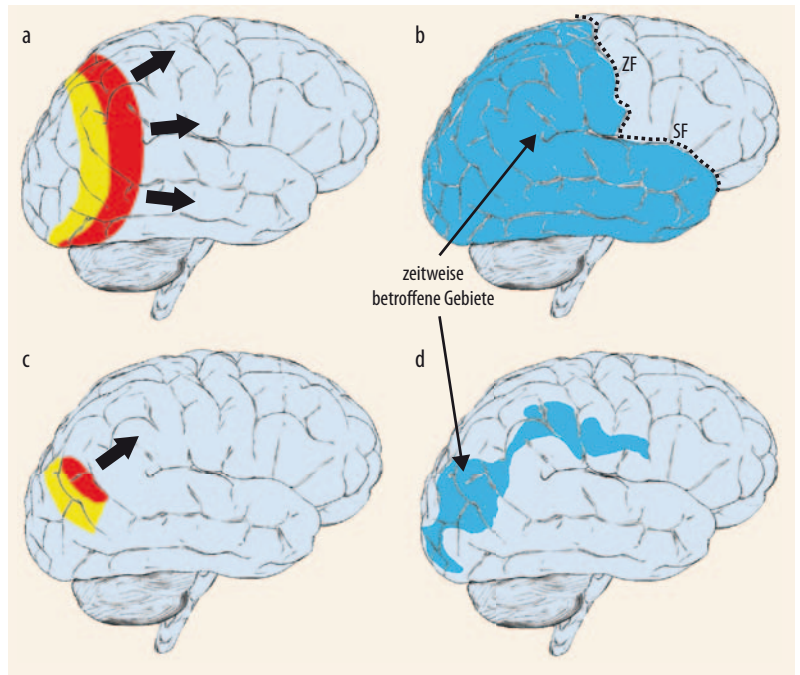


Abb. 6 Laut aktueller Lehrbuchmeinung verläuft die Spreading Depression als Ringwelle über das Großhirn (a), die erst vor dem Frontalhirnklappen an der Zentral- und seitlichen Furche (ZF bzw. SF) stoppt (b). Tatsächlich verläuft sie jedoch als lokalisiertes Wellensegment (c), das deutlich weniger Areale des Großhirns durchstreift, jedoch auch ins Frontalhirn eindringen kann (d) [5].

Auch die geringe Geschwindigkeit der Spreading Depression von nur drei Millimetern pro Minute lässt sich über den Diffusionskoeffizienten der  $K^+$ -Ionen  $D_u$  und die Ratengeschwindigkeit  $k$  relativ gut abschätzen.

Die Ratenfunktion  $f(u)$  beschreibt eine bistabile Kinetik der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration (Abb. 7). Die  $K^+$ -Ionen können zusätzlich über Diffusion im Außenraum die Nervenzellen im Gewebe räumlich koppeln. Die Ratenfunktion  $f(u)$  hat drei Nullstellen: bei der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration im Ruhezustand,  $u_1=3$  mM, beim physiologischen Schwellenwert  $u_2=10$  mM und bei der pathophysiologischen Konzentration im akut betroffenen Gewebe,  $u_3=60$  mM. Weil  $u$  sich nach Überschreiten des physiologischen Schwellenwerts selbst verstärkt, nennt man die Variable  $u$  einen Aktivator (Infokasten). Dieses makroskopische sog. Schlögl-Modell gilt als prototypisch für die Frontausbreitung in dem Gebiet der Nichtgleichgewichtsthermodynamik und hat viele Anwendungen. Die Erholungsphase erklärt es allerdings nicht.

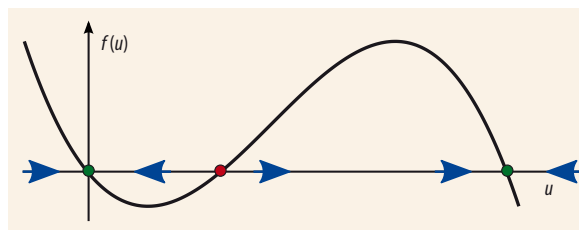


Abb. 7 Die kubische Ratenfunktion  $f(u)$  führt zu einer bistabilen Kinetik. Die äußeren zwei Nullstellen sind stabil ( $df(u)/du < 0$ ), die mittlere nicht. Dieses Modell entsteht aus einem anregbaren System (s. Abb. 4), wenn die Ratenfunktion des Inhibitors gegen Null geht ( $\epsilon \rightarrow 0$  im Infokasten).

Um das Wiederaufladen der Zellbatterien zu modellieren, also den kompletten Anregungszyklus inklusive der Erholungsphase, ist ein Inhibitor als zweite dynamische Variable  $v$  notwendig. Ihre Ratenfunktion  $g(u, v)$  (Infokasten) muss positiv vom Aktivator  $u$  abhängen, sodass ihre Konzentration mit wachsendem Aktivator zunimmt. Der Inhibitor wiederum muss als negativer Term in die erweiterte Ratenfunktion  $f(u, v)$  des gekoppelten Systems eingehen. So entstehen die Ring- und Spiralwellen. Lokalisierte Wellensegmente sind dagegen nur bekannt, wenn zusätzlich ein sich sehr schnell ausbreitender, zweiter Inhibitor existiert oder eine globale inhibitorische Kopplung das Wachstum des Aktivators begrenzt (Infokasten). Da Spreading Depression den Blutfluss erhöht und eine bessere Versorgung des neuronalen Gewebes die Anfälligkeit für Spreading Depression herabsetzt, hatten wir die Idee, in der Großhirnrinde zusätzlich die neurovaskuläre Kopplung, die den Blutfluss in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität regelt, als eine globale Inhibition zu modellieren.

Wir haben die Ausbreitung von lokalisierten Wellensegmenten, die dieses Modell mit zwei Inhibitoren beschreibt, auf der Hirnrindenfläche berechnet und den Einfluss der intrinsischen Gaußschen Krümmung untersucht. Zusätzlich haben wir mithilfe bildgebender Verfahren die lokalisierten Sehstörungen auch auf der gekrümmten Hirnrinde verfolgt und mit unserer Analyse verglichen. In der Tat verlaufen die Sehstörungen im Gesichtsfeld in charakteristischer Weise für Reaktions-Diffusions-Strukturen in einem gekrümmten Medium, wie sich dank nichtinvasiver bildgebender Verfahren direkt beobachten lässt (Abb. 8). Die Lokalisierung ist also nicht etwa das Ergebnis von begrenzten

Territorien im Hirn, die ein Blutgefäß versorgt. Folglich müssen auch therapeutische Ansätze von diesem dynamischen Mechanismus ausgehen. Unsere Analyse hat auch gezeigt, dass die Keimbildung für eine Auslösung von Spreading Depression von der Gaußschen Krümmung abhängt. Orte, die anfälliger sind für das Auslösen, sind natürliche Zielpunkte für neuartige Prophylaxe-Methoden, bei denen das Gewebe die Anfälligkeit für Migräne durch plastische Eigenschaften des Gehirns „verlernt“.

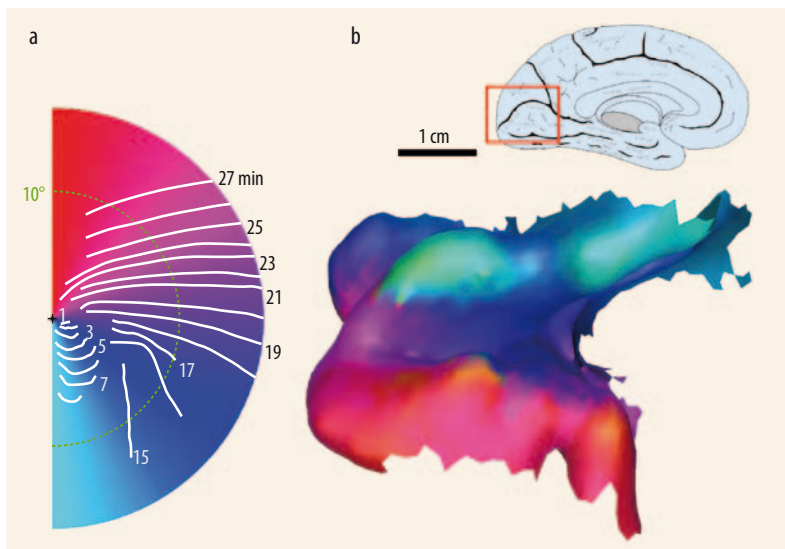
### Ansätze zur Therapie

Von den molekularen und zellulären Prozessen sowie den makroskopischen Mustern aus Reaktions-Diffusions-Systemen ausgehend, lassen sich die vielfältigen Wechselwirkungen mathematisch beschreiben und als Grundlage einer modellbasierten Steuerungstechnik für neuromodulierende Verfahren nutzen. Diese wirken direkt auf die Nervenaktivität, durch elektrische und magnetische Felder oder durch Implantate, die Substanzen direkt an einen Zielbereich abgeben.

In der Hirnrinde greift eine Vielzahl fein justierter dynamischer Regelkreise ineinander, die außer Kontrolle geraten können und so zur Spreading Depression führen. Entscheidend ist es, diese Vorgänge als dynamische Phasenübergänge in einem Nichtgleichgewichtssystem aufzugreifen. Damit zählt Migräne zu den dynamischen Krankheiten, einem vor über 30 Jahren eingeführten Begriff. Bei diesen Krankheiten lassen sich die physiologischen Prozesse durch Bewegungsgleichungen beschreiben, aus denen sich ableitet, wie die Dynamik der autonomen Regulierung kippen und pathologisches Verhalten hervorrufen kann, obwohl die Systemparameter im physiologischen Bereich sind. Dieses Verhalten zeigt sich im Phasenraum durch ein Verzweigungsmuster (Bifurkation) des Flussfeldes. Dynamische Krankheiten des Gehirns sind folglich solche, bei denen die Ursache in der Dynamik zu suchen ist und die daher insbesondere für neuromodulierende Verfahren prädestiniert sind.

Sowohl genetische Variationen, die bei Migräne gerade in den letzten Jahren in aufwändigen Assoziationsstudien gefunden wurden, als auch äußere Einwirkungen, wie Stress und Ernährung, sind zwar Risikofaktoren bzw. Auslöser. Doch die eigentliche Ursache der Migräneaura gilt es, als eine systemimmanente dynamische Eigenschaft der Hirnrinde zu verstehen. Ob die Spreading Depression auch die Kopfschmerzphase erklären kann, wird zurzeit kontrovers diskutiert. Doch selbst die alternative Theorie eines zentralen Mustergenerators im Hirnstamm (Migränemotor) beschreibt eine dynamische Krankheit.

Es liegt nahe, das neuronale Gewebe als durchaus störanfälligen Regelkreis aufzufassen, denn von Natur aus sind Krankheitsfolgen und Eintrittswahrscheinlichkeit gegenüber den Kosten eines „Overengineering“ abzuwägen. Störanfälligkeit muss nicht grundsätzlich vermieden werden.



**Abb. 8** In diesem von einem Migräniker aufgezeichneten Anfall (a) läuft die Front der Sehstörung innerhalb der ersten acht Minuten in der rechten Gesichtsfeldhälfte nach unten. Nach einer Pause treten die Störungen erneut auf und verlaufen zwischen der 15. und 27. Minute von unten nach oben. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie

(fMRT) lässt sich die Gesichtsfeldstörung auf der Hirnrinde verortet (b) [3]. Die Störung verläuft zunächst auf der äußeren Oberfläche (Gyrus) nahe der cyanblauen Hirnwandung und dann tief in der Furche (Sulcus), in der die Sehrinde liegt. Der Farbcode zeigt den Azimutalwinkel des Gesichtsfeldes.

Therapeutische Interventionen, die nicht allein die Symptome bekämpfen, sondern an der Ursache dynamischer Krankheiten ansetzen, müssen die außer Kontrolle geratene Dynamik wieder in den physiologischen Zustand zurückführen, wozu Kenntnisse aus den Bewegungsgleichungen notwendig sind. Dabei ist es egal, ob diese Behandlung mit Medikamenten geschieht oder mittels elektromagnetischer Stimulation. Letztere hat eine lange Tradition und erlebt heute ihre Renaissance. Im 19. Jahrhundert begründeten Emil du Bois Reymond, Hermann von Helmholtz, Ernst Wilhelm von Brücke und Carl Ludwig die „organische Physik“, die zum Ursprung der modernen Physiologie wurde und die viele elektrische und magnetische Stimulatoren zur Kopfschmerzbekämpfung hervorbrachten. Dazu zählte auch eine elektrische Badewanne, die das Gebiet der sog. Neuromodulation allerdings eher in Verruf gebracht hat. Heute ist das Ziel der Neuromodulation, Konzepte einer modellbasierten Steuerungstechnik zu entwickeln, also die Software für Geräte wie den transkraniellen Magnetstimulator, Vagusnervstimulator und okzipitalen Nervenstimulator.

Diese modernen Neuromodulatoren, so die Hoffnung, sollen helfen, Kopfschmerzen zu kontrollieren, indem zum Beispiel die pathologische Dynamik in Form eines Wellensegmentes gezielt in den physiologischen Zustand zurück geführt wird. Dies ist ein Zukunftsfeld, in dem Physiker, Medizintechniker, Neurologen und Neurochirurgen eng zusammenarbeiten mit dem Ziel, für eine weit unterschätzte Volkskrankheit neue therapeutische Verfahren zu entwickeln.

\*

Ich danke der deutsch-amerikanischen Kooperation (BMBF, NSF, NIH) in Computational Neuroscience für Drittmittel im Rahmen des Projekts „Modellbasierte Steuerung der Spreading Depression“.

### Literatur

- [1] N. Hadjikhani et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **98**, 4687 (2001)
- [2] M. A. Dahlem und S. C. Müller, Exp. Brain Res. **115**, 319 (1997)
- [3] M. A. Dahlem und N. Hadjikhani, PLoS ONE **4**, e5007 (2009)
- [4] M. A. Dahlem et al., Eur. J. Neurosci. **12**, 767 (2000)
- [5] M. A. Dahlem et al., Physica D **239**, 889 (2010)
- [6] B. J. Zandt, et al., PLoS ONE **6**, e22127 (2011)

### DER AUTOR

**Markus A. Dahlem** (FV Biologische Physik, Dynamik und Statistische Physik) hat in Aachen und Göttingen Physik studiert und sich bereits während der Diplomarbeit mit Musterbildung und Spreading Depression beschäftigt. Nach seiner Promotion 2001 in Magdeburg war er als Postdoc an der Stirling University in Schottland, an der Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg sowie an der TU Berlin. Seit Oktober ist er Gastwissenschaftler am Mathematical Biosciences Institute der Ohio State University.

