Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

"Spreading Depolarization" bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn

Dreier JP, Vajkoczy P, Bohner G
Graf R, Vatter H, Sakowitz OW
Martus P, Dohmen C, Sarrafzadeh A
Scheel M, Major S, Woitzik J

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie
2013; 14 (1), 8-17

Homepage:
www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

„Spreading Depolarization“ bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn

J. P. Dreier[1], P. Vajkoczy[2], G. Bohner[3], R. Graf[4], H. Vatter[5], O. W. Sakowitz[6], P. Martus[7], C. Dohmen[8], A. Sarrafzadeh[2], M. Scheel[3], S. Major[1], J. Woitzik[2] für die DISCHARGE-1-Studiengruppe

Kurzfassung: Neuere Studien belegen eine hohe Frequenz von „Spreading Depolarizations“ bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, verzögerter zerebraler Ischämie nach Subarachnoidalblutung, malignem ischämischem Schlaganfall, spontaner intrazerebraler Blutung und Schädel-Hirn-Trauma. „Spreading Depolarization“ führt in der grauen Substanz zum zytotoxischen Ödem. Langandauernde „Spreading Depolarizations“ leiten im Tierexperiment Kaskaden ein, die zum Zelltod führen. Therapien, die „Spreading Depolarization“ verkürzen oder die pathologische, inverse neurovaskuläre Kopplung an „Spreading Depolarization“ aufheben, könnten eine interessante Option in der Behandlung der oben genannten Erkrankungen darstellen.

Schlüsselwörter: „Spreading Depolarization“, Schlaganfall, Epilepsie, Subarachnoidalblutung

Abstract: Spreading Depolarization in Migraine Aura and Stroke in the Human Brain. Recent studies have shown a high frequency of spreading depolarizations in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage, malignant ischemic stroke, spontaneous intracerebral hemorrhage, and traumatic brain injury. Spreading depolarization causes cytotoxic edema in the grey matter. Prolonged spreading depolarizations initiate cascades leading to cell death in animal experiments. Therapies that shorten spreading depolarizations or target the pathological inverse hemodynamic response to spreading depolarization may treat diseases of the energy metabolism in the central nervous system. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (1): 8–17.**

Key words: spreading depression, stroke, epilepsy, subarachnoid hemorrhage

Einleitung

Das plötzliche neurologische Defizit des Schlaganfalls und die sich langsam ausbreitenden neurologischen Ausfälle der Migräneaura sind jedem Neurologen und Neurochirurgen bekannt. Wie aber lassen sich die biophysikalischen Phänomene des menschlichen Gehirns beschreiben, die diesen Störungen zugrunde liegen? Die neuere Forschung zeigt, dass der biophysikalische Kernprozess in Nervenzellen bei Migräneaura und Schlaganfall sehr ähnlich ist. Dieser Kernprozess ist in der Stammesgeschichte früh entstanden und ergibt sich unmittelbar aus dem prinzipiellen Aufbau von Nervenzellen. Er lässt sich entsprechend an einer einzelnen Nervenzelle modellieren, auch wenn in vivo typischerweise Massen an Nervenzellen davon betroffen sind [1]. Warum sich die Migräneaura und der nicht-migränöse Schlaganfall dennoch in ihrer klinischen Symptomatik voneinander unterscheiden, wird im folgenden Artikel erläutert [2].

Miniaturkraftwerke mit der Fähigkeit zur Informationsverarbeitung

Informationsverarbeitung kostet Energie. Wenn ein Organismus beweglich ist, muss er die Energiequelle mit sich herumtragen, die er für die Informationsverarbeitung benötigt [3]. Die Evolution hat dieses Problem auf elegante Weise gelöst: Nervenzellen brauchen keine externe Energiequelle anders als z. B. ein Computer. Jede Nervenzelle ist einerseits ein Miniaturkraftwerk, das seine eigene Energie herstellt und andererseits mithilfe dieser Energie in der Lage ist, Informationen zu verarbeiten. Dies verleiht Nervenzellen eine hohe Energieeffizienz. So verbraucht das menschliche Gehirn mit seinen 20–50 Milliarden Nervenzellen [4] nur ungefähr 20–40 Watt [5] für seine enorme Informationsverarbeitungsleistung.

Energie wird in Nervenzellen als elektrochemische Energie in Form von Ionenkonzentrations- und Ladungsgefällen zwischen Zellinnen- und -außenraum gespeichert. Die wichtigsten Ionen sind Natrium, Kalium, Chlorid und Kalzium. Somit ähneln Nervenzellen Miniaturbatterien. Die Energie für die Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationsgefälle entsteht in den Mitochondrien der Nervenzellen aus der Verbindung von Sauerstoff und Wasserstoff zu Wasser. Sauerstoff und Wasserstoff setzen bei ihrer Reaktion eine sehr hohe Energie pro Kilogramm Brennstoff frei und werden deshalb z. B. auch für die Beschleunigung von Weltraumraketen verwendet. In der Zelle speist diese chemische Reaktion die Bildung von ATP, selbst ein Brennstoff, der jedoch flexibler einsetzbar ist als Wasserstoff und Sauerstoff, und seinerseits viele energieabhängige Reaktionen in der Zelle unterhält. Unter anderem treibt ATP die Natrium-Kalium-Pumpe in der Zellmembran an. Die Natrium-Kalium-Pumpe hydrolysiert ein Molekül ATP, um mit jedem Zyklus 3 Natriumionen aus der Zelle heraus und 2 Kaliumionen hineinzuschleusen. Dadurch erzeugt die Natrium-Kalium-Pumpe letztlich die Ionenkonzentrationsgefälle, die im gesunden Gehirn unabhängig vom Aktivitätszustand der Nervenzellen stets aufrechterhalten bleiben.

Die Bedeutung der Natrium-Kalium-Pumpe für das Gehirn wird ersichtlich, wenn ihr Anteil am Gesamtenergieverbrauch betrachtet wird. Das Gehirn verbrennt ungefähr 20 % der täglich zugeführten Energie des Körpers, obwohl es nur 2 % des Körpergewichts ausmacht. Die Natrium-Kalium-Pumpe ver-

Eingelangt am 18. April 2011; angenommen am 15. August 2011; Pre-Publishing Online am 7. November 2011

Aus dem [1]Center for Stroke Research Berlin, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin; [2]Center for Stroke Research Berlin, Neurochirurgische Klinik, Charité Universitätsmedizin Berlin; [3]Center for Stroke Research Berlin, Institut für Neuroradiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, [4]Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Köln; der [5]Neurochirurgischen Klinik, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main; [6]Neurochirurgischen Klinik, Universität Heidelberg; dem [7]Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; der [8]Neurologischen Klinik, Universität zu Köln, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jens P. Dreier, Center for Stroke Research Berlin, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, D-10117 Berlin, Charitéplatz 1; E-Mail: jens.dreier@charite.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

braucht ungefähr 50 % der Gesamtenergie des Gehirns [6]. Das heißt: Ungefähr 10 % der täglichen Kalorienaufnahme dienen der Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationsgefälle über die Nervenzellmembranen im Gehirn.

Zusammengefasst nehmen die Nervenzellen also energiereiche Stoffe aus dem Blut auf und wandeln diese chemische Energie in elektrochemische Energie in Form von Ionenkonzentrations- und Ladungsgefällen zwischen Zellinnen- und -außenraum um. Diese elektrochemische Energie steht nun zur Verfügung, um Signale zu senden. Wie funktioniert das?

Das Aktionspotenzial

Der biophysikalische Prozess, der den Informationsimpulsen im Gehirn zugrunde liegt, lässt sich mit der Metapher eines gespannten Bogens erklären. Dabei wird zunächst Energie aufgewendet, um den Bogen zu spannen. Im Falle des Bogens ist es der Bogenschütze, der diese Energie aufwendet. Im Falle der Nervenzelle ist es die Natrium-Kalium-Pumpe, die Energie aufwendet, um sie in den Aufbau der Ionenkonzentrationsgefälle zu investieren. Im nächsten Schritt lässt der Bogenschütze die Sehne los und die in der Sehne gespeicherte mechanische Energie wird explosionsartig in die Beschleunigung des Pfeils umgesetzt. Im analogen Fall der Nervenzelle öffnen sich Ionenkanäle, die es bestimmten Ionen erlauben, sich explosionsartig entlang ihres steilen Konzentrationsgradienten aus dem Zellaußen- in den Zellinnenraum zu stürzen. Dieser Vorgang beginnt lokal am Axonhügel, pflanzt sich im Axon der Nervenzellen nach distal fort und stellt den elektrischen Informationsimpuls dar, das Aktionspotenzial. Der große Unterschied zwischen Bogen und Nervenzelle ist, dass der Bogen die gesamte Energie sofort freisetzt, wenn der Bogenschütze die Sehne loslässt. In der Nervenzelle wird die explosionsartige Energiefreisetzung in weniger als einer Millisekunde vorzeitig gestoppt, sodass nur ein Bruchteil der elektrochemischen Gesamtenergie freigesetzt wird, nämlich genau so viel, wie für die Entstehung bzw. Fortleitung eines Aktionspotenzials notwendig ist [7]. Das heißt: Die steilen Ionenkonzentrationsgefälle liefern zwar Energie für die Aktionspotenziale, eine nennenswerte Änderung der Ionenkonzentrationen zwischen Zellinnen- und -außenraum tritt im gesunden Gehirn aber nie auf, egal, ob das Gehirn aktiv ist oder ruht.

Dieser nicht sehr eingängige Vorgang lässt sich besser verstehen, wenn man sich vor Augen führt, dass die Ionenkonzentrationsgefälle und das elektrische Ladungsgefälle über die Nervenzellmembran zwar in einer engen Beziehung zueinander stehen, sich aber nicht gleich verhalten. Für eine elektrische Umpolung der Nervenzellmembran wie im Falle eines Aktionspotenzials muss nur eine verschwindend geringe Anzahl an Ionen die Seite wechseln, während Massen an Ionen die Seite wechseln müssten, um einen Ausgleich der Ionenkonzentrationen zwischen Zellinnen- und -außenraum herbeizuführen.

Es gibt auch noch andere Signale im Nervensystem als das Aktionspotenzial, wie z. B. Rezeptor- oder synaptische Potenziale. Diese unterscheiden sich zwar im Detail vom Aktionspotenzial, für alle physiologischen Signale gilt aber in gleicher Weise, dass die Ionenkonzentrationsgefälle zwar Energie für die Signale liefern, die Signale aber zu keiner nennenswerten Änderung der Ionenkonzentrationsgefälle über die Nervenzellmembran führen.

„Spreading Depolarization“

Informationsverarbeitung und Energiemetabolismus sind im Gehirn also über die Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe und weitere energieabhängige Systeme eng miteinander gekoppelt. Gleichzeitig weist das Gehirn eine viel höhere Verletzlichkeit gegenüber Energiestoffwechselstörungen im Vergleich zu anderen Organen auf. Dies hängt mit den homöostatischen Mechanismen zusammen, die Informationsverarbeitung und Energiestoffwechsel in der Nervenzelle miteinander integrieren. Am empfindlichsten reagieren dabei Gehirnstrukturen grauer Substanz, wie die Hirnrinde oder die Basalganglien. In diesen Strukturen existiert eine Form des abrupten massenhaften Zusammenbruchs der Homöostase, die vermutlich eine große Bedeutung für die besondere Verletzlichkeit der Nervenzellen besitzt und mit dem Begriff „Spreading Depolarization“ beschrieben wird.

„Spreading Depolarization“ ist durch einen fast vollständigen Zusammenbruch der Ionenkonzentrationsgefälle charakterisiert [8, 9] sowie durch eine fast vollständige andauernde Depolarisation der Nervenzellen [10], eine extreme Abnahme des Membranwiderstands, einen Verlust der Nervenzellaktivität [11] und eine Nervenzellschwellung mit Verformung der dendritischen Dornen [12, 13]. Das heißt, „Spreading Depolarization“ beschreibt einen fast vollständigen elektrischen Kurzschluss zwischen Zellinnen- und -außenraum sowie morphologisch und biochemisch ein zytotoxisches Ödem.

Warum kommt es während „Spreading Depolarization“ zum zytotoxischen Ödem?

Unter physiologischen Bedingungen liegt im Zellinnenraum eine höhere Konzentration negativ geladener Eiweißstoffe vor als im Zellaußenraum. Diese negativ geladenen Eiweißstoffe können nicht durch die Zellmembran gelangen und ziehen konstant kleine, positiv geladene Ionen wie Natrium und Kalzium aus dem Zellaußenraum an. Dies führt selbst in Ruhe zu einem kleinen Einwärtsstrom in die Nervenzelle, vor allem im Bereich ihrer Dendriten. Um diesen Einwärtsstrom zu kompensieren, erzeugt die Natrium-Kalium-Pumpe einen energieabhängigen, konstanten, gleich großen Auswärtsstrom, sodass das so genannte doppelte Gibbs-Donnan-Fließgleichgewicht energieabhängig aufrecht erhalten bleibt, welches durch die bereits erwähnten, steilen physiologischen Ionenkonzentrationsgefälle und eine Isoosmolalität zwischen Zellinnen- und -außenraum gekennzeichnet ist. Natrium und Kalzium haben dabei hohe Konzentrationen im Zellaußenraum und niedrige Konzentrationen im Zellinnenraum. Umgekehrt verhält es sich für Kalium. Diese Ungleichverteilung der verschiedenen Kationen resultiert aus der weitaus größeren Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium unter Ruhebedingungen sowie aus der Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe [14].

Der Kernprozess der „Spreading Depolarization“ ist nun das Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe, einen ausreichenden

dendritischen Auswärtsstrom zu erzeugen, um die persistierenden Einwärtsströme von Natrium- und Kalziumionen zu kompensieren. Anders ausgedrückt entsteht eine „Spreading Depolarization“ dann, wenn es zu einem Ungleichgewicht zwischen Erregbarkeit der Nervenzelle und Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe kommt. In dieser Situation entsteht ein unkontrollierter explosionsartiger Nettoeinwärtsstrom und es stellt sich ein neues Gleichgewicht ein, das sich einem einfachen Gibbs-Donnan-Gleichgewicht annähert [14]. Dieses ist durch einen fast vollständigen Verlust der elektrochemischen Energie der Zelle, eine praktisch passive Verteilung der Ionen zwischen Zellinnen- und -außenraum sowie intrazelluläre Hyperosmolalität und extrazelluläre Hypoosmolalität gekennzeichnet. Als Folge der Osmolalitätsänderung strömt Wasser in die Nervenzellen ein und die Zellen schwellen. Dieser Vorgang charakterisiert das zytotoxische Ödem. Es ist im Mikroskop vor allem an der starken Deformierung der Dendriten, aber auch an der Ballonierung des Zellkörpers sichtbar, die während „Spreading Depolarization“ auftreten [12, 13]. In diesem Zustand ist die Nervenzelle zwar stark gestört, aber noch lebendig. Über welche Poren das Wasser im Detail in die Nervenzellen eindringt, ist bisher leider ungeklärt.

Warum kommt es während „Spreading Depolarization“ zur „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität?

Während eines Aktionspotenzials wird die Nervenzellmembran für einen kurzen Moment umgepolt, indem sich Natriumkanäle explosionsartig öffnen. Die Natriumkanäle erlauben den Einstrom einiger weniger, positiv geladener Natriumionen, die das negative Ruhemembranpotenzial der Nervenzelle lokal anheben. Diese Natriumkanäle beginnen sich aber sofort wieder zu schließen, sobald das Membranpotenzial deutlich angestiegen ist. Dann öffnen sich Kaliumkanäle, die den vermehrten Ausstrom positiv geladener Kaliumionen aus der Zelle erlauben. Infolgedessen senkt sich das Membranpotenzial wieder ab und das Aktionspotenzial ist somit nach ungefähr einer Millisekunde beendet. Im Anschluss bringt die Natrium-Kalium-Pumpe das überschüssige intrazelluläre Natrium und das überschüssige extrazelluläre Kalium wieder in das jeweils richtige Kompartiment zurück. Somit schließt sich der Kreis und die Homöostase bleibt gewahrt [7].

Bei einer „Spreading Depolarization“ kommt es nun zu einer andauernden Depolarisation von Nervenzellen über mindestens 30 Sekunden. Die Membrankanäle, die zu dieser Depolarisation beitragen, werden kontrovers diskutiert. Eine mögliche Rolle kommt N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) kontrollierten Kanälen, langsam inaktivierenden Natriumkanälen und Kalzium-sensitiven unspezifischen Kationenkanälen zu, aber vielleicht sind die wirklich verantwortlichen Poren in der Zellmembran noch gar nicht entdeckt [14]. Jedenfalls liegt die Depolarisation während „Spreading Depolarization“ oberhalb der Schwelle für die Inaktivierung der Aktionspotenzial-generierenden Natriumkanäle, sodass diese inaktiviert werden. Deshalb können während „Spreading Depolarization“ keine Aktionspotenziale mehr stattfinden. Dies hat ein Sistieren der hirnelektrischen Aktivität zur Folge, welches „Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität genannt wird, ein Phänomen, das erstmals von dem brasilianischen Neurophysiologen Aristides Leão 1944 am Kaninchenkortex beschrieben wurde [11]. Bereits 1945 stellten Leão und Morison die Hypothese auf, dass „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura ist [15].

Unter hirnelektrischer Aktivität versteht man die spontane Aktivität, die im Elektrokortikogramm (ECoG) an der Hirnoberfläche und im Elektroenzephalogramm (EEG) an der Kopfoberfläche abgeleitet wird. Beide Verfahren unterscheiden sich vor allem dadurch, dass die räumliche Auflösung des ECoG erheblich besser ist. Die Signale entstehen dadurch, dass Aktionspotenziale in vorgeschalteten Nervenzellen präsynaptisch Neurotransmitter freisetzen, die in nachgeschalteten Nervenzellen postsynaptische Potenziale erzeugen. Diese postsynaptischen Potenziale dauern länger an als Aktionspotenziale. Sie sind entlang der Hauptachse der Nervenzellen unterschiedlich ausgeprägt und das hat zur Folge, dass durch Summation der Aktivität von Tausenden oder Millionen von Nervenzellen schnelle Änderungen des Feldpotenzials im Zellaußenraum auftreten. Diese schnellen Feldpotenzialänderungen im Zellaußenraum bilden sich im ECoG und im EEG in einem Frequenzbereich oberhalb von ungefähr 0,5 Hz ab. Im ECoG äußert sich „Spreading Depression“ als Auslöschung dieser schnellen extrazellulären Feldpotenziale (Abb. 1).

„Spreading Depolarization“ zeigt sich als langsame Potenzialverschiebung im Zellaußenraum

„Spreading Depolarization“ und „Spreading Depression“ lassen sich auch beim Menschen im ECoG gut voneinander unterscheiden. Während sich die „Spreading Depression“, wie eben dargestellt, an der Auslöschung der schnellen extrazellulären Feldpotenziale identifizieren lässt (Abb. 1), zeigt sich „Spreading Depolarization“ in einer großen Änderung des langsamen extrazellulären Feldpotenzials (Abb. 1).

Wie erklärt sich die Änderung des langsamen Feldpotenzials? Die Mehrheit der Nervenzellen der Hirnrinde besitzt eine Längsausrichtung senkrecht zur Hirnoberfläche. Während „Spreading Depolarization“ ist die andauernde Depolarisation innerhalb einer Nervenzelle entlang ihrer Hauptachse unterschiedlich stark ausgeprägt [10]. Auf diese Weise entsteht eine elektrische Potenzialdifferenz innerhalb der Zelle, die ihrerseits eine langsame Änderung des elektrischen Feldpotenzials im Zellaußenraum mit sich bringt. Sind Tausende oder Millionen von Nervenzellen gleichzeitig andauernd depolarisiert, resultiert daraus die größte Änderung des langsamen extrazellulären Feldpotenzials, die es im Gehirn gibt. An der Oberfläche der Gehirnrinde des Menschen erreicht diese langsame Änderung während „Spreading Depolarization“ teilweise eine Größe von > 20 mV (Abb. 1). Die langsame Feldpotenzialänderung im Frequenzbereich unter etwa 0,05 Hz ist demnach ein Summenmaß im Zellaußenraum für die massenhafte Depolarisation der Nervenzellen. Auf diese Weise ist es möglich, „Spreading Depolarization“ beim Menschen mit einfachen Plattenelektroden an der Hirnoberfläche zu messen, ohne dabei auf Ableitungen mit intrazellulären Mikroelektroden angewiesen zu sein [16, 17].

Zusammengefasst ist „Spreading Depression“ also die Konsequenz bzw. ein Epiphänomen der „Spreading Depolariza-

tion“. Die beiden Begriffe werden in der Literatur oft synonym verwendet, was jedoch falsch ist, weil es sich um unterschiedliche Prozesse handelt, die sich in unterschiedlichen hirnelektrischen Signalen ausdrücken. Wichtig ist, dass „Spreading Depolarization“ auch mit anderen Formen der Depression hirnelektrischer Aktivität vergesellschaftet sein kann, worauf im Folgenden eingegangen wird.

„Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität

„Non-Spreading Depression“ wird im Tierexperiment wenige Sekunden nach Auftreten eines schweren Sauerstoffmangels oder einer Ischämie beobachtet und beschreibt ein plötzliches Sistieren der hirnelektrischen Aktivität, das simultan im gesamten, von der Energiestoffwechselstörung betroffenen Gebiet entsteht [18]. Bei Ischämie tritt dieses Phänomen auf, wenn die Hirndurchblutung unter etwa 20 ml/100 g/Min. absinkt [19]. Vermutlich liegt der „Non-Spreading Depression“ eine Störung der vesikulären Neurotransmitterfreisetzung zugrunde [20]. Zu beachten ist, dass die Nervenzellen während „Non-Spreading Depression“ hyperpolarisiert sind, wohingegen sie während „Spreading Depolarization“ depolarisiert sind. Es dauert im Tierexperiment dann noch ungefähr 2–5 Min. nach Auftreten der „Non-Spreading Depression“, bis die infolge der Energiestoffwechselstörung abnehmende Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe nicht mehr ausreicht, um die Entstehung von „Spreading Depolarization“ zu verhindern. Erst mit Auftreten der „Spreading Depolarization“ werden die ischämiebedingten Schadensprozesse eingeleitet. Erfolgt jedoch eine rechtzeitige Wiederherstellung der Energieversorgung, ist „Spreading Depolarization“ trotz der vorübergehenden Hypoxie oder Ischämie voll reversibel. Zu beachten ist, dass „Spreading Depolarization“ bei schwerer Hypoxie oder Ischämie nicht von „Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität begleitet sein kann, da die hirnelektrische Aktivität ja bereits erloschen ist, wenn die „Spreading Depolarization“ startet.

„Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist vermutlich das pathophysiologische Korrelat des plötzlichen neurologischen Defizits beim Schlaganfall, das typischerweise mehrere Modalitäten wie Sehen, Sensibilität und Motorik gleichzeitig betreffen kann [2]. Tritt nur eine „Non-Spreading Depression“ ohne darauffolgende „Spreading Depolarization“ auf oder ist die auf die „Non-Spreading Depression“ folgende „Spreading Depolarization“ nur kurzdauernd und voll reversibel, da die Energieversorgung rechtzeitig wiederhergestellt wird, kommt es lediglich zu einer transitorisch ischämischen Attacke.

Persistierende Depression hirnelektrischer Aktivität

Bei einer sich allmählich entwickelnden milderen Form der Ischämie, wie z. B. im Tierexperiment unter hirntopischer Gabe des gefäßverengenden Polypeptids Endothelin-1, treten typischerweise zeitliche Cluster repetitiver „Spreading Depolarizations“ auf, zwischen denen sich die hirnelektrische Aktivität nicht mehr erholt, d. h. nur die erste „Spreading Depolarization“ wird von „Spreading Depression“ begleitet, während diese bei den darauffolgenden Ereignissen fehlt. Man spricht dann von persistierender Depression hirnelektrischer Aktivität [17].

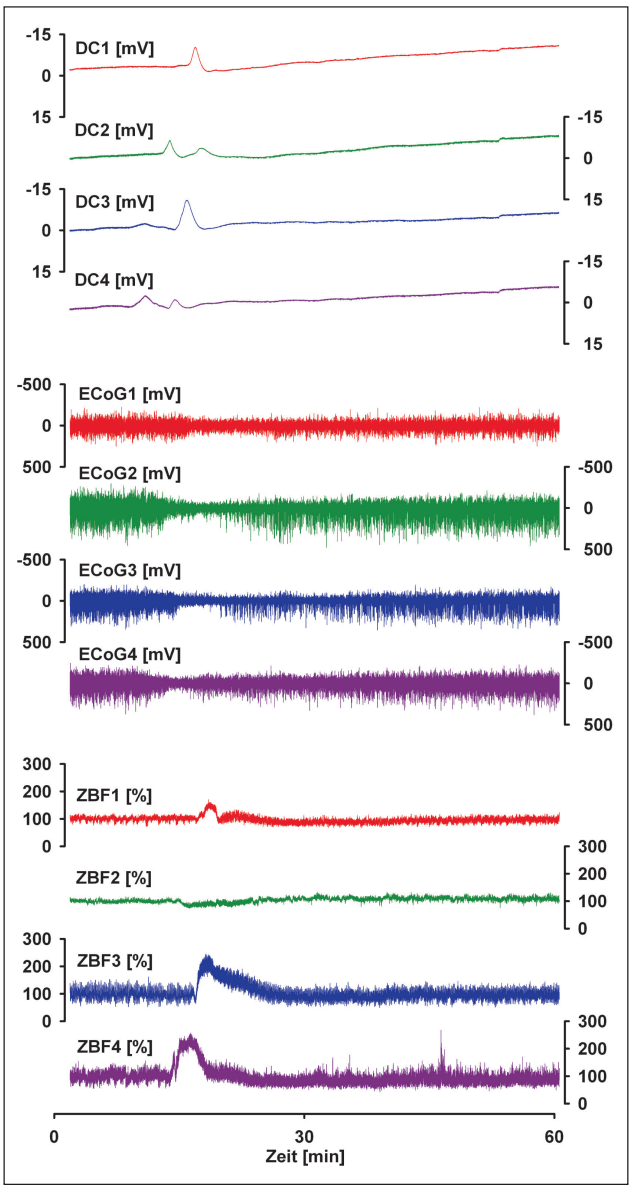

Abbildung 1: „Spreading Depolarization“ beim Menschen. Die langsame Gleichstrompotenzialänderung („direct current“ [DC]) im Frequenzbereich unterhalb von etwa 0,05 Hz identifiziert die „Spreading Depolarization“. Die oberen 4 Spuren zeigen eine „Spreading Depolarization“, die sich zwischen vier 1 cm voneinander entfernt liegenden subduralen Elektroden ausbreitet. Zu beachten ist die enorme Größe dieser bioelektrischen Signale des Gehirns. In den darunterliegenden 4 Ableitungen ist die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität im Frequenzbereich oberhalb von 0,5 Hz des Elektrokortikogramms (ECoG) dargestellt, die die „Spreading Depolarization“ begleitet. Deutlich erkennbar ist, dass es sich bei „Spreading Depolarization“ und „Spreading Depression“ um 2 unterschiedliche Signale mit unterschiedlicher Dauer handelt. Die unteren 4 Spuren zeigen, abgesehen von Optode 2, eine im Wesentlichen physiologische zerebrale Blutflussantwort (ZBF) mit einem initialen Anstieg („Spreading Hyperemia“; Messung mittels Laser-Doppler-Sonden). Optode 2 zeigt einen minimalen Abfall des Blutflusses, der aber noch nicht als „Spreading Ischemia“ gewertet werden kann.

„Spreading Depolarization“ ist stets ein pathologisches Phänomen

„Spreading Depolarization“ spielt im gesunden Gehirn vermutlich keine physiologische Rolle, da sie nicht spontan in physiologischem Gewebe entsteht und die elektrischen, ionalen und metabolischen Veränderungen um ein Vielfaches größer sind als die während eines epileptischen Anfalls (Abb. 2).

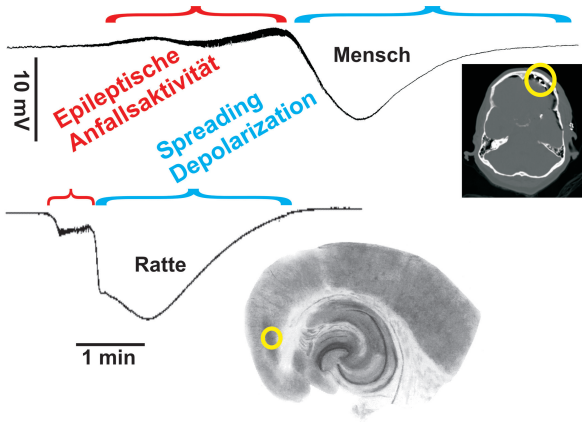

Abbildung 2: Vergleich zwischen epileptischer Anfallsaktivität und „Spreading Depolarization“ in der Hirnrinde von Mensch und Nagetier. Messung der langsamen Gleichstrompotenzialänderungen („direct current“ [DC]), auf denen schnelle Potenzialänderungen („alternating current“ [AC]) reiten. In der Abbildung ist ein relativ seltenes Ereignis dargestellt, bei dem epileptische Anfallsaktivität in eine „Spreading Depolarization“ übergeht. Das Phänomen ermöglicht es dem Betrachter, die Größe der DC-Änderungen unmittelbar zu vergleichen, die während epileptischer Anfallsaktivität einerseits und „Spreading Depolarization“ andererseits typischerweise auftreten. Dabei wird deutlich, dass die negative DC-Änderung im Extrazellulärraum während „Spreading Depolarization“ ungefähr 5× größer ist als die während epileptischer Anfallsaktivität. Dieses Verhältnis gilt im Prinzip auch für alle anderen ionalen und Stoffwechseländerungen intra- und extrazellulär im Hirngewebe, die während „Spreading Depolarization“ um ein Vielfaches größer sind als während epileptischer Anfallsaktivität.

Die kleinen Zacken im AC-Signal, die während epileptischer Anfallsaktivität auf dem DC-Potenzial reiten, entstehen als Folge der pathologischen Aktivität der Nervenzellen, die während eines epileptischen Anfalls synchron und hochfrequent Aktionspotenziale feuern. Die kleinen Zacken sind aber nicht die Aktionspotenziale selbst, sondern entsprechen Summenpotenzialen im Extrazellulärraum, die von postsynaptischen Potenzialen herrühren. Diese postsynaptischen Potenziale sind eine mittelbare Folge der präsynaptisch fortgeleiteten Aktionspotenziale, da die Aktionspotenziale präsynaptisch die Freisetzung von Botenstoffen nach sich ziehen, die ihrerseits postsynaptische Potenziale hervorrufen.

Im Gegensatz zur epileptischen Anfallsaktivität ist die „Spreading Depolarization“ durch eine relativ glatte Linie gekennzeichnet, da die Nervenzellen während „Spreading Depolarization“ ihre Fähigkeit verlieren, Aktionspotenziale zu generieren. Deshalb entstehen auch keine postsynaptischen Potenziale mehr. Dieser Verlust an Nervenzellaktivität wird als „Spreading Depression“ der neuronalen Aktivität bezeichnet (besser zu sehen in Abbildung 1).

Die „Spreading Depolarization“ beim Menschen wurde mithilfe eines subduralen Elektrodenstreifens aufgezeichnet. Der Patient hatte eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Der Elektrodenstreifen wurde nach Ligatur des Aneurysmas durch den Neurochirurgen implantiert. Der gelbe Kreis im Computertomogramm rechts markiert 2 Elektroden des Streifens an der Hirnoberfläche.

Die „Spreading Depolarization“ bei der Ratte wurde mit einer Mikroelektrode im entorhinalen Kortex eines Hirnschnitts aufgezeichnet (Ableitort: gelber Kreis rechts). Der Hirnschnitt wurde von künstlichem Liquor umspült, dem Magnesium fehlte. In diesem Niedrigmagnesium-Modell kommt es typischerweise sowohl zu epileptischer Anfallsaktivität als auch zu „Spreading Depolarizations“. Da diese Messung nicht an der Hirnoberfläche sondern direkt in der Hirnrinde erfolgte, sind die Potenzialänderungen markanter und etwas größer als die der In-vivo-Messungen am Menschen oben in der Abbildung. In humanen Hirnschnitten, die nach epilepsiechirurgischen Eingriffen zur Verfügung stehen, sind die in der Hirnrinde gemessenen Amplituden von „Spreading Depolarizations“ allerdings ähnlich markant und gleich groß oder sogar etwas größer als bei der Ratte [21]. Die Abbildung der „Spreading Depolarization“ an der Ratte ist modifiziert nach [Dreier JP. Physiologische und pharmakologische Eigenschaften der Niedrig-Magnesium-Epilepsie im Temporallappenpräparat der Ratte. Dissertation, Universität zu Köln, 1993].

Epileptische Anfallsaktivität ist zwar ebenfalls durch eine andauernde Depolarisation von Nervenzellen gekennzeichnet, diese bleibt aber unterhalb der Schwelle für die Inaktivierung der Aktionspotenzial-generierenden Ströme. Dadurch können Nervenzellen im epileptischen Anfall hochfrequent und synchronisiert Aktionspotenziale feuern [1]. Die ionalen und metabolischen Veränderungen während epileptischer Aktivität bleiben im Gegensatz zur „Spreading Depolarization“ auf das so genannte „Ceiling“-Niveau begrenzt [22].

Experimentell kann „Spreading Depolarization“ durch eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen hervorgerufen werden, die von mechanischer Schädigung über die Exposition gegenüber chemischen Stoffen wie Kalium oder Transmittern wie Glutamat, Erregbarkeitssteigerungen (z. B. Status epilepticus) bis hin zu Energiestoffwechselstörungen reichen, wie Unterzuckerung, Sauerstoffmangel und Ischämie [2, 14, 18, 19]. Genmutationen können das Auftreten von „Spreading Depolarization“ begünstigen, wie z. B. Mutationen im CACNA1A-Gen, welches die Untereinheit eines präsynaptischen Kalziumkanals kodiert [23], im ATP1A2-Gen, welches ein Isoenzym der Natrium-Kalium-Pumpe kodiert [24], und im SCN1A-Gen, welches einen Natriumkanal kodiert [25]. Diese Mutationen führen beim Menschen zum Phänotyp der familiären hemiplegischen Migräne.

Ob „Spreading Depolarization“ reversibel ist und somit schadlos überstanden werden kann, hängt vor allem von der Möglichkeit einer ausreichenden Aktivierbarkeit der Natrium-Kalium-Pumpe ab [26]. Wenn die Nervenzellen nicht mehr repolarisieren, nennt man die „Spreading Depolarization“ terminal [27]. Der Zelltod manifestiert sich hierbei in einer großen, ultralangsamen negativen Potenzialkomponente, in die die „Spreading Depolarization“ übergeht. Terminale „Spreading Depolarizations“ werden in Gegenwart starker Noxen, wie z. B. schwerem Sauerstoffmangel, schwerer fokaler Ischämie oder Herzstillstand, beobachtet [28]. Demgegenüber führen mildere Noxen typischerweise zu verlängerten, aber partiell reversiblen, wiederholten „Spreading Depolarizations“, die auf einer ultralangsamen, flachen negativen Potenzialschwankung reiten und mit einer persistierenden Depression der ECoG-Aktivität zwischen den „Spreading Depolarizations“ vergesellschaftet sind. Derartige Häufungen von „Spreading Depolarizations“ in Abwesenheit einer terminalen Depolarisation werden im Tierexperiment z. B. durch den starken Vasokonstriktor Endothelin-1 verursacht [17, 29]. Verhältnismäßig leichte Noxen, z. B. eine geringe Luftembolie, erzeugen nur eine kurzdauernde „Spreading Depolarization“, die rasch und vollständig reversibel ist [30].

„Spreading Depolarizations“ besitzen die typische Eigenschaft, dass sie aus ihrem Entstehungsgebiet in das umliegende gesunde Gewebe hineinwandern. Dies geschieht mit einer Geschwindigkeit von etwa 3 mm/Min. Während ihrer Wanderung bleiben ihre wesentlichen biophysikalischen Eigenschaften erhalten, während sich insbesondere die Pharmakosensitivität und die lokale Dauer der Depolarisation verändern können. Dies sei am Beispiel der fokalen Ischämie nach Verschluss der A. cerebri media erläutert:

Hierbei kommt es im Kern der Mangeldurchblutung innerhalb von Sekunden zu einer „Non-Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität. Innerhalb von Minuten entsteht dann, häufig multifokal, eine „Spreading Depolarization“, die aus dem Kern des minderversorgten Areals herauswandert. Im Kern ist diese „Spreading Depolarization“ terminal, d. h. tödlich, während sie in der so genannten ischämischen Penumbra verlängert, aber zumindest partiell reversibel ist. Im

umgebenden gesunden Gewebe hält sie nur noch ungefähr eine Minute an und hinterlässt keinen Schaden. Weitere „Spreading Depolarizations“ entstehen an der Grenze zum vollständig depolarisierten Kern des minderversorgten Areals und mit jeder dieser „Spreading Depolarizations“ wächst der nekrotische Ischämiekern. Während „Spreading Depolarizations“ im gesunden Gewebe gut durch Pharmaka, wie z. B. NMDA-Rezeptorantagonisten, blockierbar sind, sind sie in minderversorgten Arealen zunehmend pharmakoresistent [31]. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass in den minderversorgten Arealen zusätzlich zum NMDA-Rezeptor-kontrollierten Kanal andere Kationenkanäle in ihren Entstehungs- bzw. Fortleitungsprozess mit einbezogen werden.

Die experimentellen Daten sprechen dafür, dass „Spreading Depolarization“ Kaskaden einleitet, die zum Zelltod führen, wenn keine rechtzeitige Repolarisation erfolgt. Hierbei spielt vermutlich der ungefähr 1000-fache Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration während „Spreading Depolarization“ eine wichtige Rolle [32]. Entzieht man dem Nährmedium von Hirnschnitten Kalzium und verhindert somit den Kalziumeinstrom, überleben die Zellen eine langandauernde „Spreading Depolarization“ während Sauerstoffmangel deutlich besser [33]. Der Zusammenbruch der Ionenkonzentrationen ist auch die Ursache für die Umkehrung der Glutamattransporter, die eine massive Freisetzung von Glutamat zur Folge hat [34]. „Spreading Depolarization“ und Exzitotoxizität sind daher vermutlich stark überlappende Phänomene.

Neurovaskuläre Kopplung während „Spreading Depolarization“

Die zusätzliche Aktivierung der Natrium-Kalium-Pumpe und weiterer energieabhängiger Systeme führt während „Spreading Depolarization“ zu einem massiven Anstieg des Energieverbrauchs. So sinkt die ATP-Konzentration selbst in gesundem Gewebe vorübergehend um 50 % ab [35]. Außerdem kommt es zur Freisetzung einer Vielzahl von teilweise toxischen Stoffwechselprodukten in den Zellaußenraum. „Spreading Depolarization“ verursacht daher in gesundem Gewebe eine lokale Gefäßerweiterung und eine Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses um mehr als 100 %, um eine Clearance des Zellaußenraums zu erreichen und den vermehrten Energiebedarf zu decken. Dieser Blutflussanstieg wird als „Spreading Hyperemia“ bezeichnet (Abb. 1). Ungefähr 1–2 Min. später kommt es zu einer milden Gefäßverengung und Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses um 20–30 %, der für 1–2 Stunden anhält und „Spreading Oligemia“ genannt wird [36].

Im Gegensatz zu dieser physiologischen neurovaskulären Kopplung an „Spreading Depolarization“ kann es unter pathologischen Bedingungen zu einer inversen neurovaskulären Kopplung kommen [2, 16, 37]. Dabei induziert die „Spreading Depolarization“ in der Depolarisationsphase eine extreme Gefäßverengung statt einer Gefäßerweiterung, in deren Folge der Blutfluss kritisch abfällt. Durch die Verminderung der Energieversorgung in einem Moment maximaler Stoffwechselbelastung sind die Nervenzellen nur noch eingeschränkt imstande zu repolarisieren, da der Natrium-Kalium-Pumpe die Energie für die Repolarisation fehlt. Daher verlängert sich die „Spreading Depolarization“, sichtbar an der Verlängerung der langsamen extrazellulären Feldpotenzialänderung. Gleichzeitig verlängert sich die Freisetzung der gefäßverengenden Faktoren als Folge der „Spreading Depolarization“ und es entwickelt sich ein Teufelskreis aus fortdauernder Depolarisation der Hirnrinde und Gefäßverengung, der weit ausgedehnte Nekrosen der Hirnrinde verursachen kann [2, 38]. Dieser erst 1998 in einem Rattenmodell für verzögerte ischämische Infarkte nach Subarachnoidalblutung entdeckte Prozess kann z. B. durch Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum ausgelöst werden [37], wurde aber auch in der ischämischen Penumbra nach Verschluss der A. cerebri media bei Maus und Katze beobachtet [39, 40]. Mittlerweile ist er auch bei Patienten mit Subarachnoidalblutung nachgewiesen worden [16]. Zusammengefasst handelt es sich um einen pathophysiologischen Prozess, in dem eine relativ harmlose, kurzdauernde „Spreading Depolarization“ in eine langdauernde, das Überleben der Nervenzellen bedrohende „Spreading Depolarization“ umgewandelt wird, indem die „Spreading Depolarization“ durch gestörte Signalwege zwischen Nervenzellen, Astrozyten, Endothel, Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen die Blutversorgung unterbricht, statt die Gefäße lokal zu erweitern. Diese Form der Ischämie wandert gemeinsam mit der Depolarisationswelle in der Hirnrinde und wird als „Spreading Ischemia“ bezeichnet.

„Spreading Depolarization“ beim Menschen

„Spreading Depolarizations“ sind vor > 6 Jahrzehnten von Aristides Leão erstmals im Tierexperiment über die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität gemessen worden [11]. In diesen ersten Experimenten wurde das Phänomen durch einen elektrischen Gleichstromimpuls ausgelöst. In einer zweiten Arbeit, die ebenfalls 1944 erschien, beschrieb er die wesentlichen Elemente der physiologischen neurovaskulären Kopplung an „Spreading Depolarization“ [41]. Bereits 1945 postulierten Leão und Morison, dass „Spreading Depression“ das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura beim Menschen sein könnte [15]. 1947 entdeckte Leão die mit der „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität einhergehende große langsame Feldpotenzialänderung und damit das Korrelat der eigentlichen „Spreading Depolarization“ [18]. Diese Experimente basierten auf Vorarbeiten von Anthonie van Harreveld, der zuvor eine langsame Feldpotenzialänderung im Rückenmark bei Asphyxie tierexperimentell gefunden und diese korrekt als Folge der Depolarisation von Nervenzellen interpretiert hatte [42]. Analog vermutete Leão, dass die langsame Feldpotenzialänderung, die in der Hirnrinde von „Spreading Depression“ begleitet wird, ebenfalls auf einer Depolarisation von Nervenzellen beruht, was sich später bestätigte [10]. In seiner Arbeit aus dem Jahre 1947 führte Leão zusätzlich Ischämieexperimente am Kaninchen durch, in denen er beide Karotisarterien und die Basilararterie verschloss. Auf der Basis dieser Experimente kam er zu dem Schluss, dass *„bei der Spreading Depression der Aktivität eine Veränderung in der Hirnrinde auftritt, die die gleiche Natur hat wie die, die aus einer langdauernden Unterbrechung der Zirkulation resultiert“* [18]. In diesen Ischämieexperimenten beschrieb Leão auch erstmals die „Non-Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität, die oben bereits erläutert wurde.

Es drängt sich die Frage auf, warum „Spreading Depolarization“, einer der elementarsten pathophysiologischen Prozesse

im Gehirn, erst mehr als 6 Jahrzehnte nach seiner Entdeckung allmählich Eingang in die klinische Neurologie und Neurochirurgie findet, obwohl Aristides Leão das Phänomen in seinen 4 ersten Arbeiten bereits korrekt in den Kontext von Migräneaura und Schlaganfall eingeordnet hatte und obwohl die langsamen elektrischen Signale sowie die ionalen und metabolischen Veränderungen der „Spreading Depolarization“ ungefähr 5× größer sind als die während epileptischer Anfallsaktivität (Abb. 2). Dies erklärt sich wohl vor allem aus der Tücke des Oberflächen-EEGs, dessen Signale sich im Gegensatz zu denen des ECoGs aus viele Zentimeter auseinanderliegenden Quellen speisen, sodass eine lokale Auslöschung von Aktivität leicht von benachbarten aktiven Feldern überdeckt wird. Außerdem wirken Dura mater und Knochen als potenter Hochpassfilter, der die langsame Feldpotenzialänderung aus den Signalen herausfiltert. Daher war „Spreading Depolarization“ beim Menschen lange Zeit nicht messbar. Die Frustration aus den fehlgeschlagenen Messversuchen beim Menschen hat dann wohl die Fehleinschätzung vieler Mediziner hervorgebracht, dass ein fundamentaler Prozess wie „Spreading Depolarization“ beim Menschen nicht vorkomme, obwohl er sich unmittelbar aus dem prinzipiellen Aufbau von Nervenzellen ergibt und entsprechend vom Grashüpfer bis zum Affen konserviert ist [43–45].

„Spreading Depolarization“ wurde beim Menschen zunächst indirekt über die sie begleitende Blutflussänderung identifiziert. Dies gelang mithilfe der planaren intrakarotidealen ^{133}Xenon-Methode und der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) [46] und später mit der Positronen-Emissionstomographie und dem funktionellen Kernspintomogramm bei Patienten während Migräneaura [47, 48]. Elektrophysiologische Messungen waren in Gehirnschnitten erfolgreich, die nach epilepsiechirurgischen Eingriffen zur Verfügung standen [49, 50]. 1996 konnten Mayevsky et al. dann „Spreading Depolarizations“ bei einem von 14 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma mittels eines technisch aufwendigen und daher auch anfälligen Multiparametermonitorings nachweisen [51]. Der robuste Nachweis von „Spreading Depolarizations“ gelang erst Strong et al. mit subduralen Streifenelektroden, die in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bereits seit Jahrzehnten eingesetzt worden waren [52]. Mit dem damals verwendeten Verstärker erfolgte der Nachweis der „Spreading Depolarizations“ zunächst über die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität, weil der Verstärker die langsameren Frequenzkomponenten herausfilterte. Ungefähr 50 % der Patienten zeigten „Spreading Depolarizations“. Im Anschluss an die Studie wurden die Co-Operative Studies on Brain Injury Depolarizations (COSBID) gegründet, die es sich zum Ziel gesetzt haben, das Monitoring von „Spreading Depolarizations“ klinisch nutzbar zu machen. Langsamere Frequenzkomponenten wurden dann in einer weiteren Arbeit von Fabricius et al. bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma miterfasst, sodass es möglich wurde, auch „Spreading Depolarizations“ zu messen, die nicht mit „Spreading Depression“ assoziiert waren [53]. Daraufhin folgte eine kleine prospektive Multicenter-Studie, in der die Inzidenz und das zeitliche Auftreten von „Spreading Depolarizations“ im Rahmen von verzögerten ischämischen Schlaganfällen bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung untersucht wurde [54]. Die „Spreading Depolarizations“ wurden mithilfe eines subduralen Elektrodenstreifens im ECoG über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen aufgezeichnet. Insgesamt wurden 2110 Aufzeichnungsstunden ausgewertet. Der klinische Status wurde alle 6 Stunden dokumentiert. Das Auftreten von verzögerten Infarkten wurde mittels Computer- (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) verifiziert. Insgesamt wurden 298 „Spreading Depolarizations“ im ECoG aufgezeichnet. 13 von 18 Patienten (72 %) zeigten „Spreading Depolarizations“. Ein klinisches, verzögertes, ischämisches neurologisches Defizit ereignete sich im Mittel 7,8 Tage nach Subarachnoidalblutung. Simultan zum Auftreten von verzögerten ischämischen Defiziten wurde das Auftreten eines zeitlichen Clusters rekurrenter „Spreading Depolarizations“ in jedem einzelnen Fall beobachtet (positiver and negativer prädiktiver Wert: 86 bzw. 100 %). Bei 4 Patienten wurden bildgebend verzögerte ischämische Schlaganfälle im Gebiet des Elektrodenstreifens beobachtet. Wie in der Ischämie im Tierexperiment wurde die verzögerte Infarzierung von „Spreading-Depolarization“-Clustern begleitet, die eine progressive Verlängerung der Depressionsphasen im ECoG auf mehr als 60 Min. in jedem Einzelfall aufwiesen. Diese Studie zeigte, dass „Spreading Depolarizations“ eine hohe Inzidenz nach Subarachnoidalblutung beim Menschen aufweisen und als Cluster in der Entwicklung verzögerter Hirninfarkte auftreten.

In einer weiteren Studie wurde das Auftreten von „Spreading Depolarizations“ bei Patienten mit malignem Mediainfarkt untersucht, um festzustellen, ob „Spreading Depolarizations“ auch bei ischämischen Hirninfarkten des Menschen auftreten, denen keine Hirnblutung vorausgeht [55]. Die Studie wurde erneut vom COSBID-Konsortium durchgeführt. Insgesamt wurden 16 Patienten untersucht. Während einer chirurgischen dekompressiven Hemikraniektomie wurde ein subduraler Elektrodenstreifen in der Periinfarktregion eingelegt. Insgesamt wurden 1638 Stunden im ECoG aufgezeichnet. Die mittlere Aufzeichnungszeit betrug 109,2 Stunden. Insgesamt wurden 169 „Spreading Depolarizations“ beobachtet. Die meisten „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in Regionen mit ECoG-Aktivität und führten zur Depression derselben. 42 „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in Regionen mit bereits deprimierter ECoG-Aktivität. Die Mehrheit der „Spreading Depolarizations“ trat rekurrent in Clustern auf. Nur 2 der 16 Patienten zeigten keine „Spreading Depolarizations“. Bei diesen beiden befand sich der Elektrodenstreifen über bereits nekrotischem Gebiet. „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich also spontan mit hoher Frequenz bei Patienten mit malignem Mediainfarkt.

Der nächste wesentliche Fortschritt resultierte aus der Einführung echter invasiver „Direct-current“- (DC-) Messungen und der Verwendung von Optoelektrodenstreifen gemeinsam mit einem Sauerstoffsensor [16]. Mit dieser Anordnung wurde es möglich, den regionalen zerebralen Blutfluss über Laser-Doppler-Flussmessung gleichzeitig mit dem DC-ECoG und Änderungen des Gewebssauerstoffpartialdrucks aufzuzeichnen. Dazu wurde eine prospektive multizentrische Studie bei 13 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durchgeführt. Regionaler zerebraler Blutfluss und ECoG wurden simultan während 417 „Spreading Depolarizations“ aufgezeichnet. Isolierte „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in 12 Patienten und waren entweder mit einer physiologi-

schen abwesenden oder inversen hämodynamischen Antwort assoziiert. Während die physiologische Blutflusssteigerung von einer Zunahme des Gewebssauerstoffpartialdrucks begleitet wurde, führte die inverse hämodynamische Antwort, die durch einen Blutflussabfall gekennzeichnet ist, zu einer Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks, d. h. es kam wie in den oben beschriebenen Tierexperimenten zu einer „Spreading Ischemia“. Cluster mit verlängerten „Spreading Depolarizations“ wurden bei 5 Patienten in der Nähe eines strukturellen Hirnschadens gefunden. Cluster waren mit deutlich längerer „Spreading Ischemia“ assoziiert als isolierte „Spreading Depolarizations“. Sauerstoffmangel als Folge von „Spreading Ischemia“ könnte zur Etablierung von Clustern mit prolongierten „Spreading Depolarizations“ und zur Läsionsprogression beitragen.

Erste Untersuchungen zur Pharmakologie von „Spreading Depolarizations“ beim Menschen ergaben, dass ein Teil der „Spreading Depolarizations“ durch NMDA-Rezeptorantagonisten blockierbar ist [56], während ein anderer Teil therapierefraktär zu sein scheint [16], ähnlich wie dies in Tierexperimenten zu beobachten ist [31, 57].

In einer weiteren Studie wurde dann das ischämische Penumbrakonzept genauer betrachtet. Derzeit wird die ischämische Penumbra von den meisten Autoren nach Hossmann als eine Region mit beschränkter Blutversorgung definiert, in der der Energiemetabolismus erhalten ist [19].

Fabricius et al. hatten die Hypothese aufgestellt, dass eine persistierende Depression der hirnelektrischen Aktivität zwischen wiederkehrenden „Spreading Depolarizations“ beim Menschen anzeigt, dass die Messung in einer ischämischen Penumbra erfolgt. In der Folgestudie wurde nun ein direkter Vergleich zwischen den ECoG-Befunden in einem fokalen Ischämiemodell der Ratte und in Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durchgeführt [17]. Dazu wurde zunächst bestätigt, dass der Zellschaden bei der Ratte auf den minderperfundierten Bereich beschränkt war und das umliegende, normal durchblutete Gewebe nicht mit betraf. Es wurde dann gefunden, dass eine persistierende Depression der hirnelektrischen Aktivität zwischen den „Spreading Depolarizations“ sowohl im minderversorgten Gewebe als auch im umgebenden, normal durchbluteten Gewebe auftritt. Langdauernde „Spreading Depolarizations“ mit eingeschränkter Erholung der hirnelektrischen Aktivität nach den „Spreading Depolarizations“ wurden aber nur in der minderperfundierten Hirnrinde gesehen. Mithilfe von DC-ECoG-Messungen wurde daraufhin nachgewiesen, dass eine eingeschränkte Erholung hirnelektrischer Aktivität nach „Spreading Depolarizations“ auch beim Menschen mit signifikant längerdauernden „Spreading Depolarizations“ assoziiert ist. Die Befunde sprechen dafür, dass die eigentliche Ischämiezone bei Ratte und Mensch von einem ausgedehnten Gürtel normal durchbluteten Gewebes umgeben ist, in dem während der Phase der akuten neuronalen Verletzung wie in der Ischämiezone eine persistierend verminderte synaptische Aktivität vorliegt. Anders jedoch als in der Ischämiezone treten dort vergleichsweise kurzdauernde „Spreading Depolarizations“ auf. Um die ischämische Penumbra beim Menschen elektrophysiologisch zu identifizieren, sind demnach Messungen des langsamen Feldpotenzials zusätzlich zu Messungen der hirnelektrischen Aktivität erforderlich.

Zusammenfassung

Der Begriff „Spreading Depolarization“ beschreibt eine abrupte, fast vollständige Massendepolarisation von Nervenzellen und ist vermutlich der pathophysiologische Kernprozess in den Nervenzellen bei Migräneaura und Energiestoffwechselstörungen, wie z. B. Schlaganfällen. „Spreading Depolarization“ stellt einen zelltoxischen Übergangszustand dar, in dem sich entscheidet, ob sich die Nervenzellen erholen oder absterben. Während „Spreading Depolarization“ bei der Migräneaura nur kurz andauert, kann sie bei Energiestoffwechselstörungen langdauernd sein. Wenn „Spreading Depolarization“ einen kritischen Zeitpunkt überschreitet, führen die mit ihr assoziierten Schadenskaskaden zum Zelltod. Ein und dieselbe Welle kann bei ihrer Wanderung durch das Gewebe an einem Ort kurz- und an einem anderen Ort langdauernd, an einem Ort pharmakosensibel, an einem anderen pharmakoresistent, an einem Ort mit einer normalen und an einem anderen mit einer inversen hämodynamischen Antwort, an einem Ort mit und an einem anderen ohne Zelltod auftreten, jeweils abhängig von den lokalen Bedingungen. Die Übergänge dazwischen sind fließend. „Spreading Depolarizations“ stellen somit ein weites Spektrum von Riesenwellen oder Tsunamis in der grauen Substanz des zentralen Nervensystems dar, die gemeinsame biophysikalische Grundeigenschaften aufweisen, insbesondere den fast vollständigen Zusammenbruch der Ionenhomöostase.

„Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist ein Epiphänomen der „Spreading Depolarization“ und vermutlich das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura. „Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist vermutlich das pathophysiologische Korrelat des plötzlichen neurologischen Defizits beim Schlaganfall, das unterschiedliche Modalitäten wie Sehen, Sensibilität und Motorik gleichzeitig betrifft. „Non-Spreading Depression“ geht der „Spreading Depolarization“ um einige Minuten voraus. „Spreading Depression“ begleitet „Spreading Depolarization“. „Spreading Depolarization“, „Spreading Depression“ und „Non-Spreading Depression“ lassen sich im ECoG des Menschen eindeutig voneinander differenzieren. Ein und dieselbe „Spreading Depolarization“ kann an unterschiedlichen Orten sowohl mit „Non-Spreading“ als auch mit „Spreading Depression“ assoziiert sein. Die unterschiedlichen hämodynamischen Antworten lassen sich mit Laser-Doppler-Flussmessungen identifizieren.

Literatur:

1. Kager H, Wadman WJ, Somjen GG. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations. J Neurophysiol 2002; 88: 2700–12.

2. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. Nat Med 2011; 17: 439–47.

3. Sakarya O, Armstrong KA, Adamska M, et al. A post-synaptic scaffold at the origin of the animal kingdom. PLoS One 2007; 2: e506.

4. Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. J Comp Neurol 1997; 384: 312–20.

5. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. Physiol Rev 1997; 77: 731–58.

6. Tidow H, Aperia A, Nissen P. How are ion pumps and agrin signaling integrated? Trends Biochem Sci 2010; 35: 653–9.

7. Alle H, Roth A, Geiger JR. Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. Science 2009; 325: 1405–8.

8. Hansen AJ, Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. Acta Physiol Scand 1981; 113: 437–45.

9. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. Neuroscience 1978; 3: 1045–59.

10. Canals S, Makarova I, Lopez-Aguado L, et al. Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression. J Neurophysiol 2005; 94: 943–51.

11. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 359–90.

12. Risher WC, Ard D, Yuan J, et al. Recurrent spontaneous spreading depolarizations facilitate acute dendritic injury in the ischemic penumbra. J Neurosci 2010; 30: 9859–68.

13. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. Nat Neurosci 2007; 10: 754–62.

14. Somjen GG. Ions in the brain. Oxford University Press, Oxford, 2004.

15. Leão AAP, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. J Neurophysiol 1945; 8: 33–45.

16. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Brain 2009; 132: 1866–81.

17. Oliveira-Ferreira AI, Milakara D, Alam M, et al. Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30: 1504–19.

18. Leão AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1947; 10: 409–14.

19. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 1994; 36: 557–65.

20. Fleidervish IA, Gebhardt C, Astman N, et al. Enhanced spontaneous transmitter release is the earliest consequence of neocortical hypoxia that can explain the disruption of normal circuit function. J Neurosci 2001; 21: 4600–8.

21. Maslarova A, Alam M, Reiffurth C, et al. Chronically epileptic human and rat neocortex display a similar resistance against spreading depolarization in vitro. Stroke 2011; 42: 2917–22.

22. Heinemann U, Lux HD. Ceiling of stimulus induced rises in extracellular potassium concentration in the cerebral cortex of cat. Brain Res 1977; 120: 231–49.

23. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron 2004; 41: 701–10.

24. Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na+/K+-ATPase variants. Neurology 2004; 62: 1857–61.

25. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet 2005; 366: 371–7.

26. LaManna JC, Rosenthal M. Effect of ouabain and phenobarbital on oxidative metabolic activity associated with spreading cortical depression in cats. Brain Res 1975; 88: 145–9.

27. Bures J, Buresova O. Die anoxische Terminaldepolarisation als Indikator der Vulnerabilität der Großhirnrinde bei Anoxie und Ischämie. Pflügers Arch 1957; 264: 325–34.

28. Farkas E, Bari F, Obrenovitch TP. Multimodal imaging of anoxic depolarization and hemodynamic changes induced by cardiac arrest in the rat cerebral cortex. Neuroimage 2010; 51: 734–42.

29. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, et al. Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? Brain 2002; 125: 102–12.

30. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. Ann Neurol 2010; 67: 221–9.

31. Aitken PG, Balestrino M, Somjen GG. NMDA antagonists: lack of protective effect against hypoxic damage in CA1 region of hippocampal slices. Neurosci Lett 1988; 89: 187–92.

32. Dietz RM, Weiss JH, Shuttleworth CW. Zn2+ influx is critical for some forms of spreading depression in brain slices. J Neurosci 2008; 28: 8014–24.

33. Young JN, Aitken PG, Somjen GG. Calcium, magnesium, and long-term recovery from hypoxia in hippocampal tissue slices. Brain Res 1991; 548: 343–5.

34. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. Nature 2000; 403: 316–21.

35. Mies G, Paschen W. Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex. Exp Neurol 1984; 84: 249–58.

36. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994; 117: 199–210.

37. Dreier JP, Korner K, Ebert N, et al. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K+ is increased in the subarachnoid space. J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 978–90.

38. Dreier JP, Ebert N, Priller J, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? J Neurosurg 2000; 93: 658–66.

39. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, et al. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26: 1018–30.

40. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. Brain 2007; 130: 995–1008.

41. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 391–6.

42. Van Harreveld A, Hawes RC. Asphyxial depolarisation in the spinal cord. Am J Physiol 1946; 147: 669–84.

43. Rodgers CI, Armstrong GA, Shoemaker KL, et al. Stress preconditioning of spreading depression in the locust CNS. PLoS One 2007; 2: e1366.

44. Rounds HD. KC1-induced 'spreading depression' in the cockroach. J Insect Physiol 1967; 13: 869–72.

45. Strong AJ, Smith SE, Whittington DJ, et al. Factors influencing the frequency of fluorescence transients as markers of peri-infarct depolarizations in focal cerebral ischemia. Stroke 2000; 1: 214–22.

46. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344–52.

47. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4687–92.

48. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994; 331: 1689–92.

49. Avoli M, Drapeau C, Louvel J, et al. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. Ann Neurol 1991; 30: 589–96.

50. Gorji A, Speckmann EJ. Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. Eur J Neurosci 2004; 19: 3371–4.

51. Mayevsky A, Doron A, Manor T, et al. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. Brain Res 1996; 740: 268–74.

52. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. Stroke 2002; 33: 2738–43.

53. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. Brain 2006; 129: 778–90.

54. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. Brain 2006; 129: 3224–37.

55. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. Ann Neurol 2008; 63: 720–8.

56. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, et al. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. Stroke 2009; 40: e519–e522.

57. Marrannes R, Willems R, De Prins E, et al. Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. Brain Res 1988; 457: 226–40.

Relevanz für die Praxis

Der Nachweis von „Spreading Depolarizations“ beim Menschen hat sich im vergangenen Jahrzehnt rasant entwickelt. Er zeigt, wie wertvoll die tierexperimentelle Forschung ist, die diesen Fortschritt über Jahrzehnte vorbereitet hat und dass auch im Forschungsfeld des Schlaganfalls eine Translation tierexperimenteller Befunde auf den Menschen prinzipiell möglich ist. Allerdings ist die Gesamtdauer, die diese Translation erfordert hat, von 1947 bis heute, also mehr als 60 Jahre, eher ernüchternd. Vergleichsweise kurzfristig könnte es nun gelingen, „Spreading Depolarizations“ als „On-line“-Biomarker zu etablieren, um damit optimale Bereiche für den zerebralen Perfusionsdruck, die systemische Glukose oder die systemische Temperatur festlegen oder auf der Intensivstation frühzeitig erfassen zu können, wenn ein sedierter Patient z. B. nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung einen ischämischen Schlaganfall entwickelt. Dies wird zurzeit in der DISCHARGE-1-Studie untersucht, in der der Vorhersagewert des Musters „Spreading-Depolarization“-assoziierter Depression des ECoG für das Auftreten verzögerter ischämischer Schlaganfälle in sequenziellen MRT-Bildgebungen ermittelt wird (http://www.controlled-trials.com/ISCRTN05667702; http://www.strokecenter.org/trials/trialDetail.aspx?tid=1014). Längerfristig wird die direkte therapeutische Beeinflussung von „Spreading Depolarization“ und der mit ihr assoziierten Phänomene wie z. B. „Spreading Ischemia“ in den Mittelpunkt des Interesses rücken. Dabei wird es eine besondere Herausforderung sein, dass „Spreading Depolarizations“ unter Energiemangel zunehmend pharmakoresistent werden und z. B. durch NMDA-Rezeptorantagonisten alleine nicht mehr blockiert werden können. Dazu kommt, dass „Spreading Depolarizations“ im gesunden Gewebe, um eine Ischämiezone herum, möglicherweise sogar günstige Effekte haben könnten. Vielleicht bereiten sie dort den Boden für plastische und/oder regenerative Prozesse [2].

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Förderung

Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG DR 323/3-1, 323/5-1, 323/6-1, SFB Tr3 D10), Bundesministerium für Bildung und Forschung (Center for Stroke Research Berlin, 01 EO 0801), Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin 01GQ1001C B2 und das Kompetenznetz Schlaganfall.

Prof. Dr. med. Jens Dreier

Forschungsprofessor am Center for Stroke Research Berlin (CSB) für die Translation von Forschungsergebnissen aus Tierexperimenten in die klinische Anwendung und Dekan des Studiengangs „Master of Cerebrovascular Medicine“. Das CSB ist ein integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum, welches durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird. Darüber hinaus Arbeitsgruppenleiter in der Experimentellen Neurologie und Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Charité Berlin. Projektleiter der klinischen Studie DISCHARGE-1, die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Programm Klinische Studien gefördert wird (DFG DR 323/5-1) und die die Autoren in Berlin, Frankfurt, Heidelberg und Köln gemeinsam interdisziplinär durchführen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**