

## Klinik und Pathophysiologie der initialen neurologischen Symptome bei fokalen Migränen (Migraine ophthalmique, Migraine accompagnée)

H. Bücking und G. Baumgartner

Neurologische Universitätsklinik Zürich (Prof. G. Baumgartner)  
und Neurologische Klinik mit Abteilung für Neurophysiologie der Universität  
Freiburg i. Br. (Prof. R. Jung)

Eingegangen am 21. Dezember 1973

### Clinical and Pathophysiological Considerations on Initial Neurological Symptoms of Focal Migraine

*Summary.* In 87 migraine patients (46 with ophthalmic migraine, 41 with migraine accompagnée) the development and localization of the initial focal symptoms were registered. Both groups showed similar developmental characteristics of the cortical type. In the initial phase, the migraine accompagnée also most often starts with disturbances of vision. This suggests, that the pathomechanism in both types is identical and differs only in intensity. The predominant role of the arteria cerebri posterior in migraine is again confirmed. Pathophysiology (spreading depression, hypoxia) and the neuronal organization of the visual cortex and their possible relation to visual symptoms are discussed.

*Key words:* Migraine — Focal Symptoms — Migraine ophthalmique — Scintillation Scotoma — Migraine accompagnée — Localization and Development — Spreading Depression — Neuronal Mechanisms.

*Zusammenfassung.* Bei 87 Patienten mit fokalen Migränen (46 ophthalmische Migränen, 41 Migraine accompagnée) wurde versucht, Entwicklung und Lokalisation der einleitenden neurologischen Symptome zu erfassen. Beide Migräneformen ergaben eine ähnliche Entwicklungs- und Ausbreitungscharakteristik vom corticalen Typ. Da auch bei der Migraine accompagnée Sehstörungen in der Einleitungsphase im Vordergrund stehen, wird für beide Migräneformen der prinzipiell gleiche Pathomechanismus in nur unterschiedlich schwerer Ausprägung angenommen. Die Untersuchung bestätigt erneut die bevorzugte Rolle der A. cerebri posterior bei der Entstehung fokaler Migränen. Zur Erklärung der Symptomatik werden pathophysiologische Mechanismen (spreading depression, Hypoxie) und die neuronale Organisation des visuellen Cortex diskutiert.

*Schlüsselwörter:* Migräne — Herdsymptome — Migraine ophthalmique — Flimmerskotom — Migraine accompagnée — Lokalisation und Entwicklung — Spreading Depression — Neuronale Mechanismen.

### A. Einleitung

Für die pathophysiologische Interpretation der Migräne sind ihre *Prodromalerscheinungen* von ähnlicher Bedeutung wie die Aura für die

Deutung der Epilepsie. Auch die Migräneprodrome sind lokalisatorisch interessant und lassen bei ausreichender Kenntnis ihres Ablaufes auf die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen schließen (Lashley, 1941; Baumgartner, 1962; Richards, 1972; Friedman, 1968). Migräneprodrome wurden aber lediglich bei der *ophthalmischen Migräne* genauer dargestellt (Airy, 1870; Lashley, 1942). Die Symptome der *Migraine accompagnée* (Féré, 1881; Charcot, 1887, 1895; Moebius, 1894; Selby u. Lance, 1960; Connor, 1962; Klee, 1968; Ziebertz, 1968; Miller-Fisher, 1968, 1971; Barolin, 1967, 1969; Pearce, 1969; Sacks, 1971; Poeck, 1972) haben relativ wenig Beachtung gefunden und eine deutsche Bezeichnung als „Begleitmigräne“ ist nicht allgemein angenommen.

Wir haben daher versucht, die Entwicklung und Lokalisation der Begleitsymptome von ophthalmischen Migränen und der *Migraine accompagnée* zu erfassen und lokalisatorisch und pathophysiologisch zu interpretieren. Beide Migränetypen fassen wir im Gegensatz zu der „einfachen Migräne“, die mit intermittierenden, meist seitenwechselnden Kopfschmerzen und Erbrechen ohne fokale Symptome einhergeht, als *fokale Migränen* zusammen.

## B. Methodik

200 Migränepatienten wurden nach *visuellen, sensiblen, motorischen, koordinativen und aphasischen Begleiterscheinungen* der Migräne gefragt. Für jedes fokale Symptom waren Art und Ort des Auftretens sowie Entwicklung und Ausbreitung zu beschreiben. Bei mehreren fokalen Symptomen war die *Reihenfolge* ihres Auftretens anzugeben. Ferner wurden Entwicklungs- und Rückbildungsmodus, Dauer und Einordnung der Begleitsymptomatik in den gesamten Migräneablauf festzustellen versucht. Angaben über fokale Symptome wurden rein numerisch berücksichtigt. Der gleiche Patient kann daher, sofern er mehrere fokale Symptome angab, in den Abbildungen und der Tabelle mehrfach erscheinen, was die Differenz zwischen Symptom- und Patientenzahl erklärt.

## C. Ergebnisse

### I. Patientenzahl

Unter 200 Patienten mit nach klinischen Kriterien — langjährig wiederholt auftretende, seitenwechselnde Kopfschmerzen mit Erbrechen ohne neurologischen Befund — zweifelsfreien Migränen fanden sich 87 Patienten mit *Migraine accompagnée* oder *ophthalmischer Migräne*, die wir als fokale Migränen zusammenfassen. Von diesen 87 Patienten gaben 19 (21,8%) an, zusätzlich an einfachen Migräneattacken zu leiden. 46 (52,9%) dieser fokalen Migränen waren rein ophthalmische und 41 (47,1%) *Accompagnée*-Formen. Bei Durchsicht der Ambulanzkarten und Krankengeschichten wurden nur solche Migränen berücksichtigt, bei denen eine fokale Migräne angenommen worden war oder nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Verteilung einfache Migräne/

fokale Migräne ist daher selektionsbedingt. Der hohe Anteil von Accompagnée-Formen entspricht dagegen der Verteilung in dem kleinen Kollektiv fokaler Migränen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ohne gezielte Befragung ein Teil der Migraine accompagnée-Patienten verkannt und als ophthalmische Migräne klassifiziert worden wäre. Im Vergleich zu der visuellen Symptomatik stehen Begleitsymptome anderer Art häufig im Hintergrund und werden oft nicht spontan geäußert.

## II. Fokale Symptomatik

### 1. Visuelle Symptome

84 der 87 Patienten (96%) mit fokaler Migräne berichteten über Sehstörungen im Zusammenhang mit Kopfschmerzattacken (Abb.1).

a) *Phänomenologie der Sehstörung.* 52mal wurde eine nicht genau beschreibbare Visusbehinderung als Beginn genannt. Das Sehen ist dabei in einer offenbar schwer beschreibbaren, aber eindeutigen Weise behindert. Gelegentlich wird von einer Verlangsamung der Wahrnehmung gesprochen. Gesichtsfeldausfälle werden verneint. 48mal wurde zusätzlich oder isoliert Augenflimmern angegeben, welches häufig mit Thermikschlieren oder Flimmern einer Filmleinwand verglichen wurde. Die Flimmerbewegung selbst ließ sich nicht systematisieren. Bei geschlossenen Augen wurde eine unangenehme Unruhe im Eigengrau (Abb.2) erwähnt.

23mal wurden Fehlwahrnehmungen berichtet, die wir als gruppierte Dysopsien zusammenfaßten (Abb.2). Dabei erscheinen an bestimmten Stellen des Gesichtsfeldes hellere und dunklere Flecken in wechselnder Kombination und Bewegung (Flocken, Seifenblasen). Diese Dysopsien traten nur vereinzelt isoliert auf (4mal) und wurden meist durchsichtig, d.h. ohne einen eigentlichen Visusausfall, beschrieben. 26mal wurden meist als Skotome mit hellen Randsäumen eigenartige Formationen und Figuren angegeben, die bei der Mehrzahl nach dem Augenflimmern und den gruppierten Dysopsien auftraten. Solche geformten Flimmerskotome kamen 7mal allein ohne vorausgehendes Flimmern und gruppierte Dysopsien vor.

Die Schilderung der geformten Flimmerskotome war sehr variabel. Sie entsprach häufig den Fortifikationsfiguren der alten Literatur. Diese bestehen aus eigenartigen, zickzackförmigen, teils unterbrochenen, teils zusammenhängenden hellen Linien, die einfach oder doppelkonturiert dunkle Innenbezirke begrenzen und sich langsam ausbreiten. Dabei scheinen die hellen Randsäume phasisch verdunkelt und die unmittelbar benachbarte Umgebung aufgehellt zu werden. Wenn die Ausbreitung vom Zentrum des Gesichtsfeldes nach peripher erfolgt, nimmt die Größe des Fortifikationsmusters zu und gleichzeitig scheint die Ausbreitungsgeschwindigkeit zuzunehmen. In der Regel folgt der sich langsam aus-

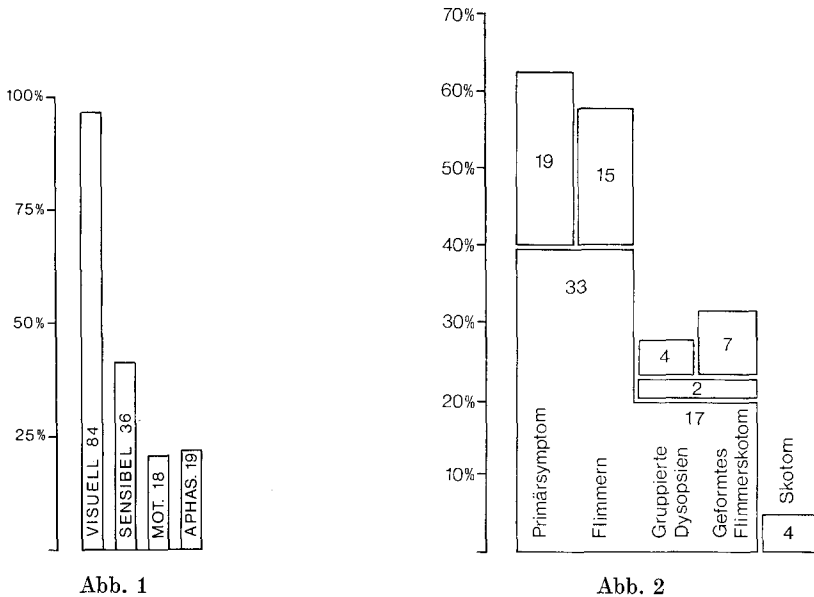


Abb. 1

Abb. 2

Abb.1. Häufigkeit der fokalen Symptome bei 87 fokalen Migränen. Einzelne Symptome in Absolutzahlen, Prozentangaben bezogen auf 87 = 100%

Abb.2. Häufigkeit und Aufeinanderfolge der Komponenten der Sehstörung (einzelne Komponenten in Absolutzahlen, Prozentangaben bezogen auf 84 = 100%). Patienten, bei denen die verschiedenen Komponenten der Sehstörungen nacheinander auftraten, sind in der ungetrennten unteren Fläche zusammengefaßt. Die getrennten Rechtecke entsprechen Patienten, bei denen die verschiedenen Komponenten der Sehstörung isoliert aufgetreten sind

breitenden flimmernden Linie eine Skotomzone. Abb.3 zeigt die zeitliche und räumliche Ausbreitung eines Flimmerskotoms, welches von dem Patienten bei festgehaltenem Fixierpunkt auf eine Tafel projiziert wurde. Die Vergrößerung der begrenzenden Randzacken mit zunehmendem Abstand vom Fixierpunkt ist deutlich erkennbar. Aus der Zeitmarkierung ist außerdem eine Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Fortifikationsmuster nach der Peripherie hin abzuleiten.

Die Gesichtsfeldausfälle wurden 17 mal als fleckförmige Aussparungen angegeben. Nur 3 mal wurde über dunkle Flecken im Sinne eines positiven Skotoms berichtet. Von 5 hemianopischen Gesichtsfeldstörungen gaben 2 Patienten ein völliges Fehlen der einen Gesichtsfeldhälfte an. Die übrigen sprachen von einer hemianopischen Verschattung. Gruppierte Dysopsien und Flimmerskotome wurden überwiegend farblos geschildert. Nur 8 mal wurden Farbeindrücke (Regenbogenfarben, Seifenblasenfarben)

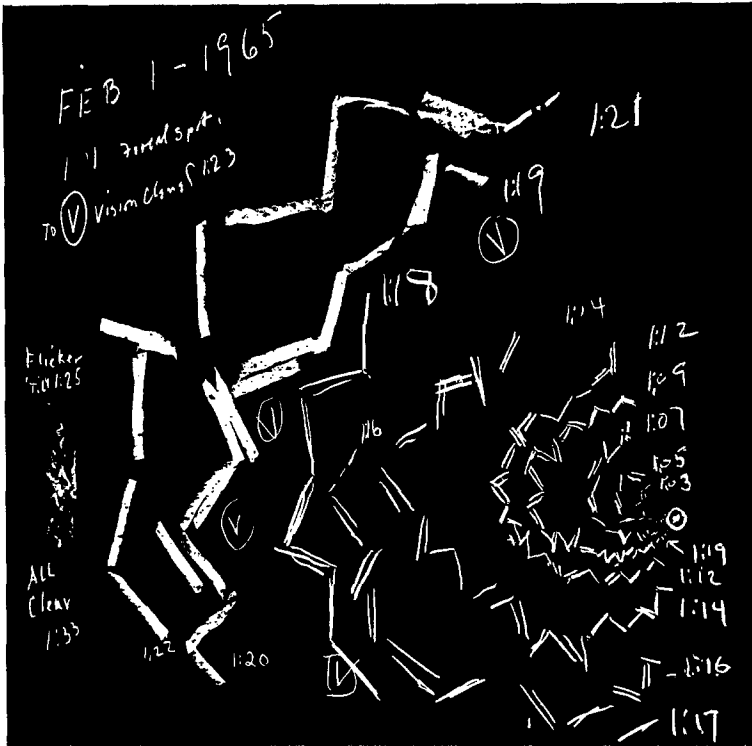


Abb.3. Zeitliche und räumliche *Ausbreitung* eines bei festgehaltenem Fixierpunkt auf die Tafel projizierten Flimmerskotoms. Die Zahlen bezeichnen die Uhrzeit in Stunden und Minuten von 1 Std 3 min bis 1 Std 33 min

angegeben, die vor allem im Bereich der Fortifikationslinien wahrgenommen wurden.

b) *Lokalisation und Ausbreitung.* 27 Patienten schilderten die primäre Sehstörung im *ganzen* Gesichtsfeld. 24 davon bemerkten einen *zentralen* bzw. *parazentralen Beginn* infolge Leseschwierigkeiten. 7mal wurde die erste Beeinträchtigung im mittleren bis peripheren Bereich des lateralen Gesichtsfeldes angegeben. Das primäre Symptom der Visusstörung kann offenbar schlecht lokalisiert werden. Es scheint sich um eine Wahrnehmungsveränderung zu handeln, die vor allem bei Beeinträchtigung der zentralen bzw. parazentralen Region realisiert wird. 18 Patienten war keine topische Angabe möglich. Auch im weiteren Verlauf waren nicht alle Patienten in der Lage, die Lokalisation der Sehstörung zu beschreiben (Tab.1). Das diffuse Flimmern, welches von dem phasischen Helligkeitswechsel der Fortifikationslinien des Flimmerskotoms zu differenzieren

Tabelle 1. Lokalisation der Komponenten der visuellen Symptomatik im Gesichtsfeld von insgesamt 84 Patienten (Anzahl der Komponenten nicht identisch mit Patientenzahl)

	Primär- symptom	Flimmern	Gruppierte Dysopsien	Flimmer- skotom	Skotom
Ganzes Gesichtsfeld	27	22	2	2	0
Betont in einer Gesichtsfeldhälfte	7	18	18	19	2
Ausschließlich in einer Gesichtsfeldhälfte	0	0	1	2	2
Keine Angabe	18	8	2	3	0

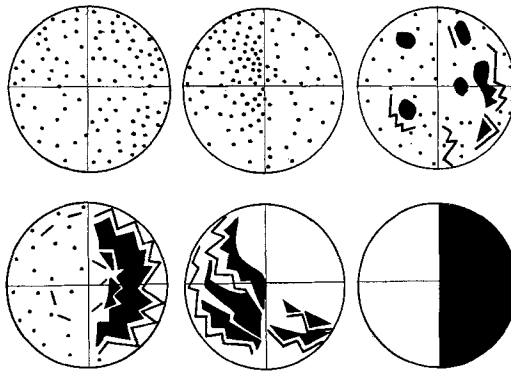


Abb. 4. Verschiedene Formen der Sehstörung. Obere Reihe: diffuses Flimmern, Flimmern in einer Gesichtsfeldhälfte betont, gruppierte Dysopsien. Untere Reihe: Flimmerskotom mit Flimmern im gegenüberliegenden Gesichtsfeld, Flimmerskotom und Hemianopsie

ist, wurde 40mal im gesamten Gesichtsfeld bemerkt, wobei 18mal eine *Seitenbetonung* angegeben wurde. Gruppierte *Dysopsien* und *Flimmerskotome* waren fast ausschließlich auf der *einen* Gesichtsfeldhälfte beschränkt bzw. dort deutlich betont. Beim Auftreten eines Flimmerskotoms wird überwiegend eine langsame *Ausbreitungstendenz* festgestellt (s. Abb. 3). Angaben über eine auf das Gesichtsfeld bezogene Wanderungsgeschwindigkeit waren, abgesehen von dem Flimmerskotom der Darstellung, dessen Träger nicht zu unserer Patientengruppe gehört, nicht möglich. Abb. 4 versucht, die verschiedenen Formen der Sehstörung,

soweit dies aus Schilderungen möglich ist, darzustellen. Monokuläre Sehstörungen wurden nie berichtet.

c) *Reihenfolge der verschiedenen Komponenten.* Das Auftreten der verschiedenen Formen der Sehstörung zeigt eine charakteristische Reihenfolge (Abb. 2). Meist findet vom Undeutlichsehen als Primärsymptom ein langsamer Übergang zum Augenflimmern statt bzw. tritt ein leichtes Augenflimmern bereits während des Undeutlichsehens auf. Undeutlichsehen und Augenflimmern fassen wir daher als erste Phase der Sehstörung auf und wurde 19- bzw. 15mal auch isoliert angegeben. Bei 17 von 33 Fällen war diese Phase ein Durchgangssyndrom, welches in der weiteren Entwicklung in gruppierte Dysopsien und schließlich geformte Flimmerskotome überging. Dysopsien und geformte Flimmerskotome werden daher als zweite Phase der Sehstörungen aufgefaßt. 2 Patienten gaben diese zweite Phase isoliert an. Dabei wurden gruppierte Dysopsien und Flimmerskotome im Ablauf nacheinander unterschieden, aber kein Augenflimmern oder eine sonstige Sehbehinderung vorausgehend bemerkt. 4- bzw. 7mal wurde lediglich über gruppierte Dysopsien bzw. geformte Flimmerskotome berichtet. Bei 4 Patienten trat isoliert ein Skotom ohne vorausgehende Begleitsymptomatik auf. Ein umgekehrter Verlauf, d.h. Beginn mit Skotom und erst sekundär auftretendem diffusum Flimmern oder Undeutlichsehen, wurde nie angegeben. Dagegen wurde gelegentlich über synchrones Auftreten von Skotomen in einem Gesichtsfeldbereich und Flimmern in anderen Bereichen des Gesichtsfeldes berichtet.

d) *Entwicklung und Rückbildung der Sehstörung.* Wenige Patienten berichteten über plötzlichen Beginn und ein ebenso plötzliches Ende der Sehstörung. 40 Patienten geben eindeutig eine *langsame Entwicklung und Rückbildung über Minuten* an. Dabei gehen die einzelnen Komponenten der Sehstörung kontinuierlich ineinander über. 10 Patienten gaben an, daß erst nach einer Latenzzeit von mehreren Minuten zu der primären Visusbehinderung das Flimmern hinzutrat. Von Attacke zu Attacke kann die Betonung der verschiedenen Komponenten wechseln. Außerdem läuft nicht bei jeder Attacke der ganze Komplex ab. Die Aufeinanderfolge der verschiedenen Komponenten gilt auch nicht generell für die ganze Sehstörung, sondern häufig nur für das jeweils am stärksten betroffene Areal. Bei Ausbildung eines circumscriperten Skotomes kann beispielsweise im übrigen Gesichtsfeld lediglich die erste Phase der Sehstörung in Form eines Flimmerns manifest werden. Außerdem können verschiedene Stadien in verschiedenen Gesichtsfeldbereichen synchron nebeneinander vorkommen. Bei der langsamen Ausbreitung eines Flimmerskotomes ist im Ausgangspunkt des Skotomes das Sehvermögen oft bereits wieder aufgeheilt, während es in der Peripherie noch weiter fortschreitet.

## 2. Sensible Symptome

36 Patienten (41 % aller fokalen Migränen) (Abb. 1) berichteten über Gefühlsstörungen oder Mißempfindungen im Verlauf von Migräneattacken. 30mal konnten diese näher beschrieben werden. Meist wurde zunächst eine umschriebene Veränderung der Oberflächenempfindung, ein pelziges oder Spinnwebgefühl, Kribbeln oder Ameisenlaufen wahrgenommen. Paraesthesien kamen als erste Phase der sensiblen Symptomatik bei insgesamt 21 Patienten isoliert vor und wurden von weiteren 9 als Durchgangssyndrom angegeben. Dabei wurde berichtet, daß die Paraesthesien sich verstärken, größere Bezirke einnehmen und in einen Ausfall der Oberflächenempfindung übergehen. 23 Patienten berichteten über halbseitiges Auftreten der Paraesthesien überwiegend im Bereich der oberen Extremität, der Schulter und perioral im Gesicht. 10mal wurde eine langsame Ausbreitung vom corticalen Typ (Daumen, Hand, Mundwinkel) vermerkt. 6mal war auch das Bein der gleichen Seite beteiligt. Im übrigen betrafen die Paraesthesien einzeln nur die Hand, das Gesicht oder den Fuß. Die Lokalisation wechselte von Attacke zu Attacke. 6 Patienten berichteten über diffuse beidseitige Paraesthesien.

## 3. Motorische und koordinative Störungen

18 Patienten (21 % aller fokalen Migränepatienten) gaben motorische bzw. koordinative Störungen an (Abb. 1). Die ersten Zeichen waren in der Regel nicht abgrenzbar. Vereinzelt wurde zunächst ein Spannungsgefühl im Bereich einer Extremität, des Gesichtes oder der Zunge beschrieben, welches in eine echte Parese übergehen konnte. Während die Entwicklung häufig mehrere Minuten benötigte und sich langsam über eine Extremität ausbreitete, erfolgte die Rückbildung der Parese meist relativ rasch. Länger andauernde Schwächen über Stunden wurden jedoch berichtet.

Die Paresen können beliebig lokalisiert und von Attacke zu Attacke verschieden sein. 10mal wurde ein Arm oder ein Bein bzw. eine Körperhälfte betroffen. Die restlichen 8 Patienten gaben eine Schwere in beiden Armen oder Beinen an, die ihnen wie eine vorübergehende Lähmung vorkam und deren paretischer Charakter zweifelhaft blieb. Bei Kombination von Schwächen im Facialismundastbereich und der gleichseitigen Hand traten in der Regel die Paresen an der Hand und im Gesicht nicht gleichzeitig, sondern zeitlich versetzt auf. Parallel zu den Paresen kam es gelegentlich zu koordinativen Störungen. 1mal wurde eindeutig eine zentrale Koordinationsstörung ohne Parese geschildert. Der Patient bemerkte beim Essen, daß er sich plötzlich mit der Gabel in die Wange stach und den Mund nicht mehr fand.



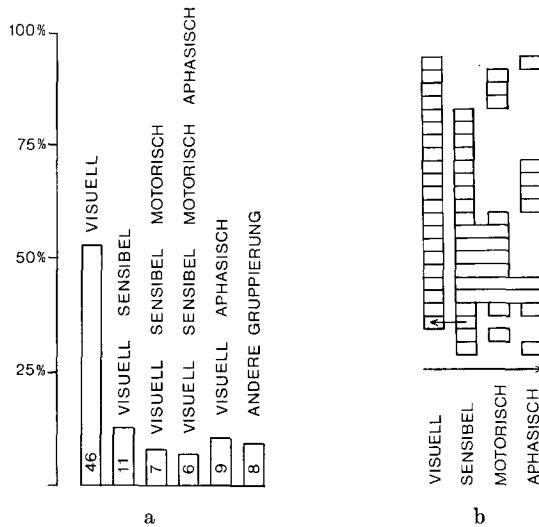


Abb. 5. a Gruppierung der fokalen Symptome ( $n = 87$ ,  $87 = 100\%$ ). b Aufeinanderfolge der fokalen Symptome bei 23 fokalen Migränen. Die Tabelle ist von links nach rechts zu lesen. Kästchen mit gleichem Ordinatenvert entsprechen je einem Patienten und geben die Aufeinanderfolge der verschiedenen Symptome an. 6mal ließ sich eine zeitliche Gliederung nach der primär visuellen Symptomatik nicht mehr differenzieren, was durch die durchgehenden Rechtecke angedeutet ist. 1 mal war die Reihenfolge umgekehrt sensibel—visuell (←) (s. Text)

#### 4. Aphasische Störungen

19 (22%) der Patienten mit fokalen Symptomen gaben Sprachstörungen an (Abb. 1). In 11 Fällen gingen *Paraesthesien der Lippen und der Zunge* unmittelbar voraus oder dauerten auch noch an. Es war nicht zu sichern, inwieweit echte Paraphasien oder lediglich dysarthrische Störungen vorgelegen hatten. Bei weiteren 8 Fällen handelte es sich um echte *motorische Aphasien*, auf deren Höhepunkt Paraphasien vorkamen und bei denen teilweise auch Schreib- und Lesestörungen realisiert wurden. Das Wortverständnis wurde stets intakt geschildert. 2mal wurde über eine schwere Wortfindungsstörung berichtet. Bei 4 der 8 aphasischen Patienten waren zusätzlich flüchtige dyspraktische Ausfälle wahrscheinlich, die ohne genauere Angaben als vorübergehende motorische Ungeschicklichkeit beschrieben wurden.

#### 5. Gruppierung und Reihenfolge der fokalen Symptome

Ähnlich wie vor allem die Sehstörungen läßt auch das Auftreten einer komplexeren neurologischen Symptomatik eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen. In Abb. 5a sind die Gruppierungen der verschiedenen fokalen

Symptome aller 87 fokalen Migränen zusammengefaßt. Dabei wurden die verschiedenen Symptome pro Fall ohne Berücksichtigung der Reihenfolge zusammengestellt. Die Tabelle zeigt, wie zu erwarten, eine eindeutige Prävalenz der nur visuellen Symptomatik, aber auch eine fast durchgehende Betonung der visuellen Symptome bei den Migraine accompagnée-Fällen. Lediglich in der letzten Säule (andere Gruppierungen) sind 3 Fälle ohne visuelle Symptome enthalten (1 mal sens.-mot., 2 mal sens.-aphas., 3 mal vis.-mot., 1 mal vis.-mot.-aphas., 1 mal vis.-aphas.).

Die Gruppierung besagt nichts über die Aufeinanderfolge der verschiedenen Symptome. Diese wurde von 23 Patienten klar angegeben und in Abb. 5b dargestellt. Wie man sieht, treten die visuellen Symptome 20 mal zuerst auf. Sensible, motorische und aphasische Störungen sind gegenüber der visuellen Symptomatik zeitlich versetzt. Bei 6 Patienten folgten die Begleitsymptome zwar klar den visuellen Störungen, waren untereinander jedoch nicht mehr zeitlich differenzierbar. Sie bilden daher an zweiter Stelle eine Gruppe. Bei den übrigen traten die Symptome nacheinander auf. Die zeitliche Folge war 1 mal *visuell—sensibel—motorisch-aphasisch*, 4 mal *visuell—sensibel—aphasisch*, 4 mal *visuell—sensibel*, 3 mal *visuell—motorisch* und je 1 mal *visuell—sensibel—motorisch* und *visuell—aphasisch* sowie *sensibel—visuell*, *sensibel—motorisch* bzw. *sensibel—aphasisch*. Die verschiedenen Symptome folgten einander mit einer Latenz von meist 2—10 min.

Zwischen Abklingen der fokalen Symptome und Einsetzen der Kopfschmerzen vergingen in der Regel 2—15 min bis zu 1 Std. Die fokalen Symptome können gelegentlich aber auch in die Kopfschmerzphase hineindauern oder während einer Kopfschmerzphase erst auftreten. Die Dauer der fokalen Symptomatik betrug überwiegend 5—30 min, wobei die Angabe von 10—15 min dominiert. 7 mal wurde eine Dauer von weniger als 5, 11 mal eine solche von 1 Std und mehr angegeben.

### Diskussion

Die Untersuchung stützt sich auf subjektive Berichte. Ihr Aussagewert ist daher limitiert. Die Häufung übereinstimmender Angaben läßt jedoch einige Gesetzmäßigkeiten erkennen, die identische pathophysiologische Voraussetzungen wahrscheinlich machen und Rückschlüsse auf die Lokalisation und die Art der zugrunde liegenden Mechanismen ermöglichen.

#### *I. Prävalenz der visuellen Symptome*

Eine Prävalenz der visuellen Symptome auch bei der Migraine accompagnée ist eindeutig. Nur 4 Patienten verneinten visuelle Symptome und berichteten primär über sensible Prodromalerscheinungen.

Führt man die einleitende Phase einer Migräne auf eine Gefäßreaktion zurück, dann ist das Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior pathogenetisch klar bevorzugt. Die weit überwiegende Mehrzahl der nicht nur ophthalmischen fokalen Migränen sind danach erweiterte ophthalmische Migränen mit sekundär hinzutretender Symptomatik. Der Charcotsche Terminus „*migraine accompagnée*“ (1895) beinhaltet diesen Zusammenhang, der auch schon von Féré, Galezowski u. Thomas (1887) sowie Pick (1894) gesehen wurde.

Wie lange bekannt, ist das Auftreten fokaler Symptome sehr variabel. Patienten mit ophthalmischen Migränen können gelegentlich *Migraine accompagnée*-Attacken erleiden, ebenso wie die Patienten mit überwiegend einfachen Migränen gelegentlich ophthalmische bzw. *Migraine accompagnée*-Attacken durchmachen können. Es scheint daher lediglich von der Schwere des initialen Migränemechanismus abzuhängen, ob eine einfache, eine ophthalmische oder eine *Migraine accompagnée* entsteht. Allen Formen scheint danach ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus zugrunde zu liegen. Damit sind migränöide Reaktionen anderer cerebraler Gefäße nicht ausgeschlossen. Sie treten aber an Häufigkeit zurück, wie z. B. die seltenen retinalen Migränen mit transienten monokularen Sehstörungen (Wegner, 1926; Miller-Fisher, 1971) und die ebenfalls seltenen Basilarismigränen (Bickerstaff, 1961) zeigen.

## II. Lokalisation der Migränesymptomatik

Die Mehrzahl der Patienten schildert die Entwicklung der Prodromi bei der *Migraine accompagnée* in der Reihenfolge: visuell—sensibel—motorisch—aphasisch— und, wenn man die Ausbreitung eines sensorischen Types, z. B. der sensiblen Paraesthesien, verfolgt, vom corticalen Typ (Daumen-Hand-Mundwinkel). Auch Ziebertz (1968) erwähnt unter 100 *Migraine accompagnée*-Fällen in 69% Flimmern und Gesichtsfeldstörungen, in 40% sensible und in 6% motorische und in 7% aphasische Störungen und kommt zur gleichen Gruppierung. Eine Aufeinanderfolge visueller und sensibler Störungen wird auch von Miller-Fisher (1971) bei der *Migraine accompagnée* festgestellt. Poeck (1972) bestätigt den corticalen Ausbreitungsmodus sensibler Symptome bei der *Migraine accompagnée* und betont vor allem den zeitlichen Unterschied gegenüber sensiblen Jackson-Anfällen, bei welchen die Paraesthesien in Sekunden ablaufen.

Das gelegentliche Auftreten eindeutiger aphasischer Symptome, die in der Regel corticale Ausbreitungscharakteristik dieser Symptome (s. auch Miller-Fisher, 1968, 1971; Heyck, 1969) sowie die Alpha-Abflachung bzw. die vor allem bei Kindern oft schweren, ausgedehnten Delta-Foci im EEG bei fokalen Migräneattacken (Beck u. Manz, 1972) machen eine corticale Lokalisation der Störung wahrscheinlich. Sie wird auch durch den Nachweis einer um 67% verminderten cerebralen Durchblutung im

fraglichen Bereich mit Xenon-132 im Prodromalstadium einer erweiterten Migräne mit Aphasie, Agnosie sowie Apraxie (Skinhøj u. Paulson, 1970; Simard u. Paulsen, 1973) unterstützt. Die alte Interpretation der Migraine accompagnée als Folge einer Durchblutungsstörung des carrefour sensorique wird danach unwahrscheinlich.

### *III. Zeitlicher Ablauf der fokalen Symptome*

Für die pathophysiologische Interpretation ist besonders der Ablauf der fokalen Symptome von Bedeutung. Eine ausreichende Beschreibung für die nicht visuelle Symptomatik ist auf Grund unserer Unterlagen nicht möglich. Die Sehstörungen zeigen aber insgesamt eine charakteristische Entwicklung. Sie beginnen mit einer diffusen Visusbehinderung, an die sich ein Flimmern anschließt. Während des Flimmerns kommt es zu lokal gruppierten Dysopsien und anschließend zu geformten Flimmerskotomen. Diese idealisierte Interpretation ergibt sich nur bei Vergleich vieler Schilderungen der Initialphase. Sie kann aus mehreren Gründen im Einzelfall nicht mehr erkennbar sein. Einmal können die einzelnen Komponenten der Sehstörungen von Attacke zu Attacke unterschiedlich ausgeprägt sein, was zu heterogenen Darstellungen führt. Ferner können bei der gleichen Attacke an verschiedenen Gesichtsfeldstellen unterschiedliche Entwicklungen der Sehstörung synchron auftreten und schließlich können die Sehstörungen in jedem Entwicklungsstadium insgesamt oder isoliert an verschiedenen Gesichtsfeldstellen abbrechen. Die entsprechend wechselnden Kombinationen der entoptischen Erscheinungen erschweren die Darstellung beträchtlich. Sie erklären auch die Buntheit der Schilderungen über Migräneprevorboten in der Literatur. Tabellarisiert man aber die Angaben unseres Kollektivs sowohl qualitativ wie zeitlich, so wird die Entwicklungstendenz der visuellen Symptomatik trotzdem erkennbar. Außerdem zeigt die Abfolge der einzelnen Symptomkomplexe der Migraine accompagnée die oben vermerkte Regelmäßigkeit.

### *IV. Pathophysiologische Interpretation*

#### *1. Lokalisatorisch*

Wie erwähnt, sprechen corticaler Ausbreitungstyp und das Auftreten von Aphasie für eine corticale Lokalisation der den fokalen Symptomen zugrunde liegenden Mechanismen. Neben den bei der fokalen Migräne auftretenden EEG-Veränderungen und dem Nachweis einer cerebralen Hypoxie mit der Xenon-Methode macht auch das Verhalten der Flimmerskotome selbst diese Lokalisation unter einer Voraussetzung weiter wahrscheinlich. Letztere ist die Annahme, daß der reversible pathologische Mechanismus für das Entstehen eines Flimmerskotoms sich mit gleichbleibender Geschwindigkeit ausbreitet. Ist dies der Fall, so wird pro Zeiteinheit immer ein etwa gleich großes Cortexareal betroffen sein. Unter

dieser Voraussetzung ist dann bei Annahme einer corticalen Lokalisation der Störung sowohl eine Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit nach der Gesichtsfeldperipherie wie eine Vergrößerung der Fortifikationsmuster zu erwarten. Denn die lineare corticale Repräsentation/Sehwinkelgrad nimmt nach der Gesichtsfeldperipherie hin ab (Daniel u. Whitteridge, 1961), was einer Beschleunigung der Ausbreitung des Flimmerskotoms und einer Vergrößerung der Skotomstrukturen entsprechen muß (Lashley, 1941; Richards, 1971).

## 2. Neuronale Mechanismen

Die langsame Ausbreitung der Migränesymptome über Minuten schließt von vorneherein einen neuronalen Übertragungsmechanismus pathogenetisch aus. Lashley (1941) hat die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Skotome bei sich selbst gemessen und schon auf den Beschleunigungsfaktor infolge der unterschiedlichen corticalen Repräsentation bei Annahme eines sich mit gleicher Geschwindigkeit ausbreitenden Prozesses hingewiesen. Er berechnete die Ausbreitungsgeschwindigkeit aus der corticalen Repräsentation und der auf einer Tafel festgehaltenen Ausbreitung des Flimmerskotoms und kam zu einem Wert von 3 mm/min. Richards (1971) kam bei seinem Migräniker mit 3,3 mm/min auf einen übereinstimmenden Wert. Milner (1958) hat erstmals darauf hingewiesen, daß diese Ausbreitungsgeschwindigkeit der der *spreading depression* von Leao (1944) entspricht und eine mögliche pathophysiologische Verwandtschaft betont. Mit spreading depression wird die sich langsam über den Cortex ausbreitende, kurzzeitige elektrische Unerregbarkeit bezeichnet, die nach elektrischer, chemischer oder mechanischer Reizung eines umschriebenen Rindenbezirkes entsteht. Grafstein (1956) und Morlock *et al.* (1964) konnten zeigen, daß die Neurone im Randbezirk der sich ausbreitenden spreading depression *für einige Sekunden stark aktiviert und erst danach völlig blockiert werden*. Dies läßt sich als neuronales Korrelat der visuellen Reizerscheinungen am Rande des Flimmerskotoms und des völligen Visusausfalles im Skotombereich selbst interpretieren. Mit einem Phänomen ähnlich der spreading depression ist auch zu verstehen, daß am Ort der primären Entstehung des Flimmerskotomes das Sehvermögen bereits wieder installiert ist, während sich in der Peripherie das Skotom noch weiter ausbreitet. Der Mechanismus der spreading depression ist immer noch unklar. Man diskutiert u.a. eine extracelluläre Kaliumanreicherung (Grafstein, 1956; Bures *et al.*, 1967). Sie ist nicht nur auf den Cortex beschränkt, sondern auch im Thalamus, wie auch im Caudatum auszulösen (Bures *et al.*, 1967; Aquino-Cias u. Bures, 1967).

Da die spreading depression chemisch ausgelöst werden kann, ist es denkbar, daß durch eine lokale Hypoxie infolge einer Gefäßdysregulation bei der Migräne ein vergleichbarer Mechanismus in Gang gesetzt wird.

Das vor dem eigentlichen Skotom oft im ganzen Gesichtsfeld geschilderte Flimmern ist damit aber noch nicht verständlich. Es läßt sich jedoch durch eine gesteigerte Spontanaktivität in der einleitenden Hypoxiephase erklären (Baumgartner, 1961). Mikroelektrodenableitungen bei der experimentellen Hypoxie (Baumgartner *et al.*, 1961) haben gezeigt, daß zunächst eine Übererregbarkeit der Neurone und erst bei verstärkter Hypoxie bzw. Anoxie eine Unerregbarkeit auftritt. Es lag daher nahe, die Prodromalsymptome, wie Flimmern und Paraesthesien, mit einer *hypoxisch bedingten Übererregbarkeit* und entsprechend diskoordinierten Aktivität corticaler Neurone zu interpretieren (Baumgartner, 1962). Die Erfahrung, daß gerade das Flimmern meist in beiden Gesichtsfeldhälften angegeben wird und erst nach Auftreten eines Skotomes seitenlokalisiert werden kann, kann durch eine Projektion der unkoordinierten Aktivität über Balkenfasern zur Gegenseite erklärt werden. Auch dieses Phänomen spricht erneut für eine *corticale Lokalisation* des pathogenetischen Mechanismus. Es macht darüber hinaus aber wahrscheinlich, daß nicht nur die primärvisuelle Rinde der Area 17, die nur geringe Balkenverbindungen zu haben scheint bzw. von der nur die dem vertikalen Gesichtsfeldmeridian benachbarten Zellen bei Katzen und Affen Balkenverbindungen zur Gegenseite besitzen (Hubel u. Wiesel, 1967; Karol u. Pandya, 1971), sondern auch *sekundäre und tertiäre Rindenfelder* mit durchgehender Balkenprojektion zur Gegenseite beteiligt sind (Pandya *et al.*, 1971; Kawamura, 1973). Hubel u. Wiesel (1962, 1968) haben die Kenntnis der funktionellen Architektur des visuellen Cortex entscheidend erweitert und gezeigt, daß die visuelle Information im Cortex in einer definierten Weise umorganisiert wird. Während Ganglienzellen der Retina und Neurone des Corpus geniculatum laterale konzentrischen rezeptiven Feldern auf der Retina zugeordnet sind, zeigen die rezeptiven Felder der einfachsten corticalen Neurone meist eine longitudinale Anordnung mit unterschiedlicher Orientierung der Längsachse. Zellen, deren rezeptive Felder die gleiche Orientierung besitzen, sind in Zellsäulen senkrecht zur Cortexoberfläche zusammengefaßt. Auf Grund dieser Daten hat Richards (1971) darauf hingewiesen, daß die eigentümlichen Fortifikationsfiguren mit zickzackförmigen Rändern durch eine unkontrollierte Aktivität corticaler Neurone der Area 17 zu interpretieren sind. Er nimmt an, daß bei einer unkontrollierten Aktivität von Zellsäulen die rezeptive Feldcharakteristik nach außen projiziert als *Linie* wahrgenommen werden kann und bei einem Wechsel der Aktivität in verschiedenen Zellsäulen des Cortex die Orientierung der Grenze entsprechend wechselt und das Fortifikationsmuster entsteht.

*Zusammengefaßt* ergibt sich also aus der klinischen Analyse der Prodromalerscheinungen und bei Berücksichtigung neurophysiologischer Daten, daß die erweiterte Migräne eine vorwiegend *corticale Symptomatik*

darstellt, die sich durch *Hypoxie-Phänomene* und *spreading depression* auf Grund der Funktionscharakteristika visueller Rindenneurone interpretieren läßt. Offen bleibt, wie es zu einer derartigen Gefäßdysregulation mit sekundärer Hypoxie kommt, welche pathobiochemischen Mechanismen der anschließenden Ausbreitung der Symptomatik zugrunde liegen und weshalb die A. cerebri posterior eine pathogenetisch so dominierende Rolle spielt.

### Literatur

- Airy, H.: On a distinct form of transient hemianopsia. Phil. Trans. B **160**, 247—264 (1870)
- Aquino-Cias, J., Bures, J.: Seizure irradiation during functional elimination of the thalamus by spreading depression in the rat. *Epilepsia* **8**, 47—57 (1967)
- Barolin, G. S.: Familiäre paroxysmale Halbseitenausfälle mit und ohne Kopfschmerzattacken. *Schweiz. Arch. Neurol.* **99**, 15—28 (1967)
- Barolin, G. S., Sperling, D.: Migränefamilien. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **37**, 521—544 (1969)
- Barolin, G. S.: Migräne. Wien: Facultas 1969
- Baumgartner, G., Creutzfeldt, O., Jung, R.: Microphysiology of cortical neurones in acute anoxia and in retinal ischemia. *Cerebral anoxia and EEG*. H. Gastaut and J. S. Meyer, Eds. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1961
- Baumgartner, G.: Zur Klinik und Pathophysiologie der Migräne. *Med. Welt* **1962**, 1915—1918
- Beck, U., Manz, F.: Kindliche und juvenile fokale Migräne. *Arch. Psychiat. Nervenheilk.* **215**, 407—416 (1972)
- Bickerstaff, E. R.: Basilar artery migraine. *Lancet* **1961 I**, 15—17
- Bickerstaff, E. R.: Impairment of consciousness in migraine. *Lancet* **1961 II**, 1057—1058
- Bures, J., Hartmann, G., Lukyanova, L. D.: Blockade of thalamocortical and pyramidal pathways by striatal spreading depression in rats. *Exp. Neurol.* **18**, 404—415 (1967)
- Charcot, J. M.: *Leçons du mardi*. Übersetzt von S. Freud, Leipzig und Wien. **1**, 60—61, 17—27 (1892)
- Charcot, J. M.: *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, Vol. 8/I, 1895
- Connor, R. C. R.: Complicated migraine. *Lancet* **1962 II**, 1072
- Daniel, P. M., Whitteridge, D.: The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. *J. Physiol. (Lond.)* **159**, 203—221 (1961)
- Féré, Ch.: Contribution à l'étude de la migraine ophthalmique. *Rev. Méd. (Paris)* **1**, 625—646 (1881)
- Friedman, A. P.: Migraine (Pathophysiology and Pathogenesis). *Handbook of Clinical Neurology*. Eds. P. J. Vinken and G. W. Bruyn. Vol. 5: Headaches and cranial neuralgias, pp. 37—44. Amsterdam: North-Holland Publ. Comp. 1968
- Galezowski, X.: Étude sur la migraine ophthalmique. *Arch. gén. Med.* **1**, 669 (1878)
- Grafstein, B.: Mechanism of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol.* **19**, 154—171 (1956)
- Grafstein, B.: Locus of propagation of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol.* **19**, 309—316 (1956)
- Heyck, H.: Pathogenesis of migraine. *Research and clinical studies in headache*. A. P. Friedman, Ed., Vol. 2, pp. 2—28. Basel-New York: S. Karger 1969
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N.: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **160**, 106—154 (1962)

- Hubel, D. H., Wiesel, T. N.: Cortical and callosal connections concerned with the vertical meridian of visual fields in the cat. *J. Neurophysiol.* **30**, 1561—1573 (1967)
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N.: Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **195**, 215—243 (1968)
- Karol, E. A., Pandya, D. N.: The distribution of the corpus callosum in the rhesus monkey. *Brain* **94**, 471—486 (1971)
- Kawamura, K.: Corticocortical fibre connections of the cat cerebrum. III. The occipital region. *Brain Res.* **51**, 41—60 (1973)
- Lashley, K. S.: Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch. Neurol. Psychiat.* **46**, 331—339 (1941)
- Leao, A. A. P.: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **7**, 359—390 (1944)
- Miller-Fisher, C.: Migraine accompagnée versus arteriosclerotic ischemia. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **93**, 211—213 (1968)
- Miller-Fisher, C.: Cerebral ischemia, less familiar types. *Clin. Neurosurg.* **18**, 267—336 (1971)
- Milner, P. M.: Note on a possible correspondance between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 705 (1958)
- Moebius, P. J.: Die Migräne. Wien: A. Hölcher 1894
- Pandya, D. N., Karol, E. A., Heilbronn, D.: The topographical distribution of inter-hemispheric projections in the corpus callosum. *Brain Res.* **32**, 31—43 (1970)
- Morlock, N. L., Moriand, K., Ward, A. A., Jr.: A study of single cortical neurons during spreading depression. *J. Neurophysiol.* **27**, 1192—1198 (1964)
- Pearce, J.: Migraine. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1969
- Pick, A.: Zur Symptomatologie der funktionellen Aphasien, nebst Bemerkungen zur Migraine ophthalmique. *Berl. klin. Wschr.* **31**, 1060—1090 (1894)
- Poeck, K.: Die Differentialdiagnose „Migraine accompagnée“ und sensible Jackson-Anfälle. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 637—641 (1972)
- Richards, W.: The fortification illusion of migraine. *Scient. Amer.* **224**, 89—96 (1971)
- Sacks, O. W.: Migraine. London: Faber & Faber 1971
- Selby, G., Lance, J. W.: Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 23—32 (1960)
- Simard, D., Paulsen, O. B.: Cerebral vasomotor paralysis during migraine attack. *Arch. Neurol. (Chic.)* **29**, 207—209 (1973)
- Skinhøj, E., Paulson, O.: Changes in focal cerebral blood flow within the internal carotid system during migraine attack. *Acta neurol. scand.* **46**, Suppl. 43, 254 (1970)
- Thomas, L.: La migraine. Paris: A. Delahaye & E. Lecrosnier 1887
- Wegner, W.: Die Funktion der menschlichen Netzhaut bei experimenteller Ischaemia retinae. *Arch. Augenheilk.* **98**, 5—15 (1928)
- Ziebertz, R.: Die Migraine accompagnée. *Praxis* **57**, 1326—1332 (1968)

Prof. G. Baumgartner  
Neurologische Universitätsklinik  
CH-8006 Zürich, Schweiz  
Rämistrasse 100