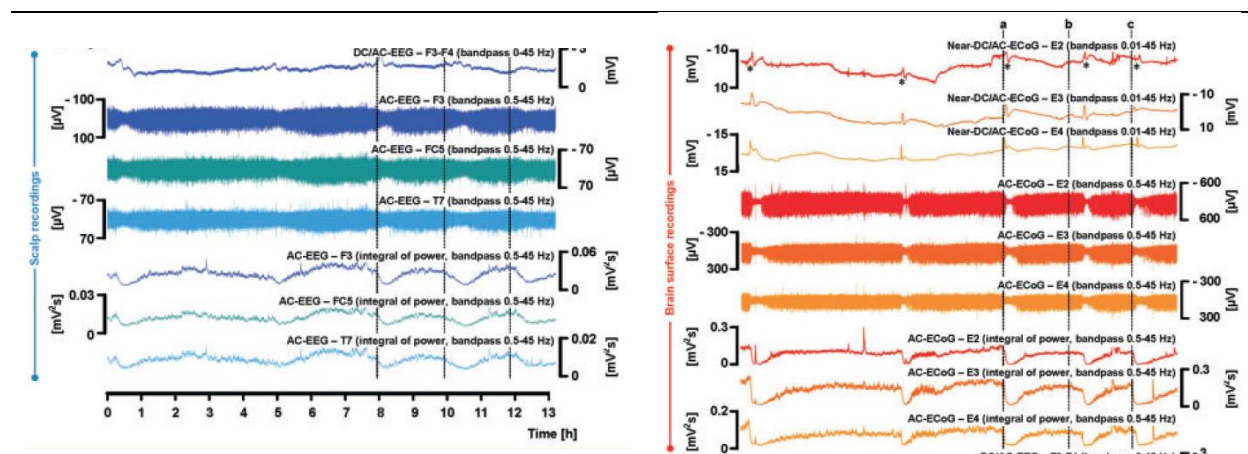


## Tényi Tamás professzor kérdéseire, megjegyzéseire adott válaszok

Hálasan köszönöm Professzor Úrnak a disszertációmban bemutatott eredmények méltatását, támogató véleményét, és a munka klinikai kontextusa iránti érdeklődését.

Feltett kérdéseire, megjegyzéseire a következőkben válaszolok:

1. A disszertációban részletezett kísérletes munka klinikai beágyazottságára a nyilvános vitán elhangzó előadásomban mindenképp részletesen kitérek. A konkrét kérdésekre válaszomat az alábbiakban fogalmazom meg.
2. A terjedő depolarizációk (SD-k) rutinszerű észlelése fejbőről elvezetett EEG-n jelentős előrelépés lenne az SD diagnózisában, mert műtéti beavatkozást nem indokoló kórállapotokban is alkalom nyílna az SD-k regisztrálására. A két említett klinikai tanulmány (Drenckhahn et al., 2012; Hartings et al., 2014) ebbe az irányba tett meghatározó lépéseket. A hagyományos (standard) EEG regisztrátumot mindkét tanulmányban az agykéregre helyezett elektródasorról elvezetett ECoG regisztrátummal vetették össze műtéti beavatkozást igénylő zárt koponyasérülés, SAH, vagy iszkémiás stroke-os betegekben. Az ECoG tükrében tudták biztonságosan azonosítani az EEG-n a kialakuló SD-ket (1. ábra). Hasonlóképpen, a kardiopulmonáris funkció megszűnését követő és az agyhalált jelző terminális SD-t is azonosították az ECoG-gal összevetett EEG-n (Dreier et al., 2018). Azonban egy későbbi tanulmány, amely invazív beavatkozást nem igénylő, stroke-on vagy zárt koponyasérülésen átesett betegekben vizsgáldott, arról számolt be, hogy a standard EEG-n nem tudták azonosítani az SD egyértelmű jelét (Hofmeijer et al., 2018).

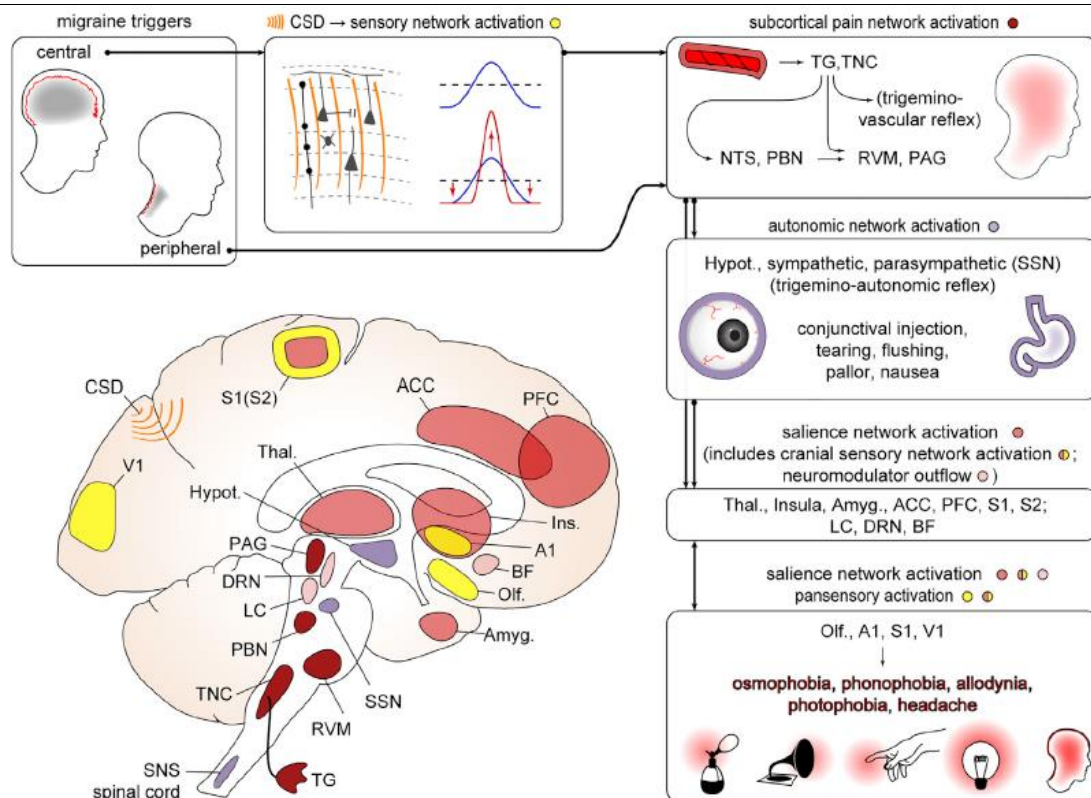


**1. ábra.** Ismétlődő SD események mintázata SAH betegből származó regisztrátumokon. A skalp EEG elvezetésen (kék) az SD-k gyakorlott szemmel kivehetők, az agyfelszíni elvezetéssel nyert ECoG-al (piros/narancs) összevetve azonosíthatók teljes biztonsággal (forrás: Drenckhahn et al., 2012).

Az SD megjelenését az EEG-n nehezíti, hogy a koponyacsont és lágyszövetek torzítják az elektrofiziológiai jelet. Az SD-re jellemző térbeliség megjelenítése az elektródák közötti távolság, az elektródák geometriai felhelyezése és az SD hullámfrontjának és terjedési irányának viszonya miatt nem optimális. A szakterület képviselői szerint továbbá az EEG jel frekvenciaszűrése, erősítése és időbeli felbontása szintén limitáló tényezők. Végül fontos megjegyezni, hogy az SD egyértelmű detektálására az SD-re jellemző negatív DC potenciál kitérést részesítik előnyben, mert a DC

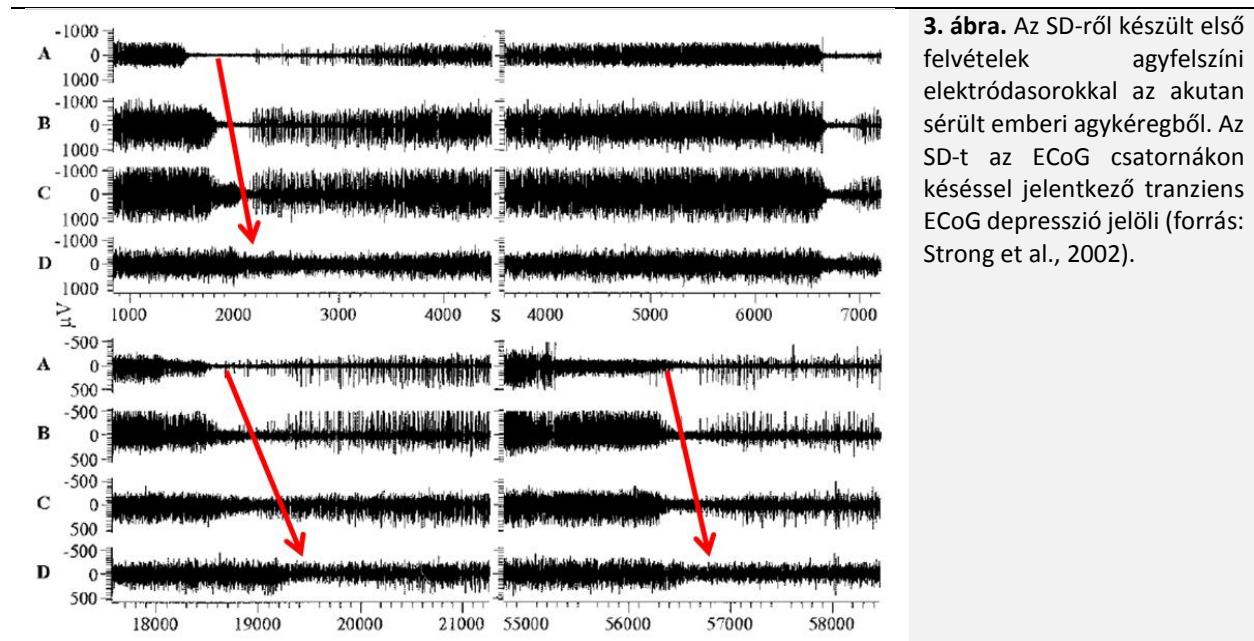
potenciálra szűrt jel akkor is jelzi az SD-t, amikor azzal nem jár a spontán kérgi aktivitást depressziója, például izoelektromos ECoG mellett jelentkező SD-k esetén (Hartings et al., 2011; Dreier et al., 2017). Az SD klinikai szakértői a legutóbbi, 2019-es iCSD konferencián (<http://icsd2019.jp/>) azt az álláspontot fogalmazták meg, hogy invazív elektródasorok használata nélkül a skalp EEG önmagában egyelőre nem alkalmas az SD-k konzisztens, megbízható elvezetésére.

3. Az aurás migrén és az SD kapcsolatát azóta kutatják, mióta felfigyeltek a Carl Lashley által leírt vizuális aura terjedési sebessége (1941) és Leão SD-jének terjedési sebessége (1944) közötti egyezésre (Tfelt-Hansen és Koehler, 2011). Az első klinikai bizonyítékot Xenon<sup>133</sup>-t használó agyi perfúziós képalkotó vizsgálatok hozták, melyek az aura megjelenéséhez az SD-vel járó CBF változások negyedik elemét, az elhúzó oligémiát, és annak SD-re jellemző sebességű terjedését társították (Olesen et al., 1981; Lauritzen et al., 1983). A következő meghatározó lépést fMRI vizsgálatokkal érték el. A BOLD szignál neuronális aktivitásra utaló változásainak elemzésével jutottak arra a következtetésre, hogy a migrénes vizuális aura és az SD egymással összefügg (Hadjikhani et al., 2001). A későbbiekben, részben az SD-nek tulajdonították azt a lokális meningeális trigeminovazkuláris nociceptív aktivációt, amely magához a migrénes fejfájáshoz vezet (Lauritzen, 1994; Kataras et al., 2013). A kérgi SD a glia limitansból gyulladásmediátorok felszabadulását és a hízósejtek degranulációját váltja ki, a trigeminális afferensekkel ellátott meningeális erekben érreakciót indukál, a nociceptív afferensekben az SD-vel járó kálium felszabadulás depolarizációt vált ki. Végeredményben az SD a trigeminális ganglion idegsejtjeinek spontán tüzelését okozza (2. ábra) (Brennan és Pietrobon, 2018). Az intenzív kutatások ellenére – vagy épp ennek okán – azonban ez a kutatási terület a mai napig sok ellentmondással terhelt (Goadsby és Holland, 2019).



2. ábra. Az SD lehetséges szerepe a migrénes fejfájás kialakulásában (forrás: Brennan és Pietrobon, 2018).

Az SD akut agysérülésekben betöltött szerepének megismerése a migrénkutatással párhuzamosan zajlott. Az iszkémiás stroke és a zárt koponyasérülés kisállat modelljeiben mintegy hetven éve ismerik az SD kialakulását. Az első ilyen irányú megfigyelést az SD leírója, Leão tette nyúl globális agyi iszkémia modellben (Leão, 1947). A későbbiekben a fokális iszkémia MCAO modellben pontosan jellemezték az iszkémia, az SD és az iszkémiás lézió progressziójának viszonyát (Hossmann, 1996; Nedergaard, 1996). A zárt koponyasérüléssel kapcsolatos kísérletes kutatások hasonlóképp igazolták az SD ismétlődő visszatérését és pathofiziológiai hatását a koponyát ért fizikai behatást követően (Tóth et al., 2016). A klinikai bizonyítékokra azonban még a '90-es évek végéig, 2000-es évek elejéig várni kellett. Az első esettanulmány súlyos koponyasérülést elszenvedett beteg agykérgében mutatta meg az SD-t az extracelluláris kálium koncentráció változásainak direkt, invazív elvezetésével (Mayevsky et al., 1998). Mérföldkőnek tekintik Strong és munkatársai 2002-ben megjelent közleményét, mely elsőként számolt be az agyfelszínre helyezett elektródasorokkal észlelt SD-kről a sérült emberi agykérgében (3. ábra) (Strong et al., 2002). Négy évvel később bizonyítékokat találtak arra, hogy összefüggés van az aneurizma rupturát követő szubarachnoideális vérzés (SAH) utáni napokban ismétlődő SD-k összesített időtartama, és a kései iszkémiás neurológiai deficit súlyossága között (Dreier et al., 2006). Hasonlóképpen, a zárt koponyasérülés utáni napokban előforduló SD-k hosszú időtartama előre jelezte a kedvezőtlen neurológiai kimenetelt (Hartings et al., 2011). Az SD-k okozta sérülés létrejöttében felelőssé tették a terjedő iszkémia megjelenését, és a lokális agyi autoreguláció sérülését, melyet szintén zárt koponyasérült betegekben írtak le (Hinzman et al., 2014).



**3. ábra.** Az SD-ről készült első felvételek agyfelszíni elektródasorokkal az akután sérült emberi agykérgéből. Az SD-t az ECoG csatornákon késéssel jelentkező transziens ECoG depresszió jelöli (forrás: Strong et al., 2002).

Végül megfogalmazódott a nézet, hogy az SD a traumás vagy iszkémiás léziók kialakulásának, progressziójának egyetemes alapelve (Hartings et al., 2017). A klinikai vizsgálatok egy lényeges vonulata foglalkozik továbbra is behatóan és intenzíven azzal a kérdéssel, hogy az SD-k jellemzői miként alkalmazhatók a neurológiai sérülés prognózisára (Shuttleworth et al., 2020; Hartings et al., 2020), hiszen felmerült az SD mint biomarker alkalmazása az akut agysérülések egyénre szabott kezelésének tervezésében (Dreier et al., 2017).

4. Az SD gátlására számos kísérletes és klinikai vizsgálat irányult, irányul jelenleg is (Klass et al., 2018). Az SD és következményeinek farmakológiai enyhítése két alapvető elv mentén valósítható meg: (i) neuronális célponttal direkt gátolható az SD megjelenése, csökkenthető az időtartama, a terjedési sebessége, valamint ismétlődésének gyakorisága; vagy (ii) vaszkuláris célponttal növelhető az SD-hez társuló hiperémia mértéke, illetve csökkenthető a terjedő iszkémia súlyossága, előfordulási gyakorisága (ebben az esetben másodlagosan gyorsul az SD-ből történő visszatérés is). A hatóanyagok közül több (pl. ketamin, nimodipin, AL-8810, DMT) különböző támadáspontokon keresztül végeredményben az SD-vel összefüggő, az idegsejtekre nézve toxikus intracelluláris  $Ca^{2+}$  felhalmozódás ellen ad védelmet. A teljesség igénye nélkül a következő táblázatban foglalom össze a jelentősebb SD ellen hatékonyan talált farmakonokat, saját munkáinkat kiemelve:

Farmakon	Célpont, hatás	SD-re kifejtett hatás	Forrás
Topiramát	GABA <sub>A</sub> receptor agonista, Na <sup>+</sup> csatorna blokkoló (?)	SD frekvencia ↓	Ayata et al., 2006
Ketamin	NMDA receptor antagonist	SD amplitúdó ↓ SD frekvencia ↓	Klass et al., 2018 Carlson et al., 2018 Santos et al., 2019
Cilosztazol	anti-koaguláns, vazodilatátor	SD hossza ↓ Terjedő iszkémia hossza ↓	Sugimoto et al., 2018
Nimodipin	L-típusú feszültségfüggő Ca <sup>2+</sup> csatorna blokkoló	SD amplitúdó ↓	<b>Szabó et al., 2019</b>
		Hiperémia amplitúdója ↑	
		Hipoperfúzió gyakorisága ↓	<b>Menyhárt et al., 2018</b>
		Hipoperfúzió mértéke ↓	Dreier et al., 1998
AL-8810	FP receptor (PGF2a) antagonist	SD hossza ↓	<b>Varga et al., 2020</b>
		Terjedő iszkémia mértéke ↓	
Szumatriptán	5 HT <sub>1D</sub> receptor agonista	SD terjedési sebesség ↓	Guedes et al., 2017
		SD előfordulása ↓	Mies, 1998
Dextrometorfán, karbetapentán	Sigma-1 receptor agonista	SD előfordulása ↓	Anderson et al., 2002 Anderson et al., 2007
		SD amplitúdó ↓	<b>Szabó et al., 2020</b>

A felsorolt kezelések közül az NMDA receptor antagonizmusával, és leginkább a ketamin alkalmazásával gyűlt össze a legtöbb tapasztalat. Egyre több meggyőző klinikai eredményt közölnek arra vonatkozóan, hogy a ketamin alkalmas a zárt koponyasérülés és a SAH után fellépő SD-k visszaszorítására (Carlson et al., 2018; Santos et al., 2019). A ketaminnal végzett klinikai tanulmányok úttörő helyzetében közrejátszik az is, hogy a hatóanyag engedélyeztetése nem okozott késlekedést, hiszen a ketamin az intenzív ellátásban engedélyezett és használatban lévő szedatív hatással is bíró fájdalomcsillapító. A ketaminhoz hasonlóan a vazospasmus oldására alkalmazott nimodipin is a közelmúltban került újra a figyelem középpontjába az SD-re gyakorolt hatása miatt (Carlson, Hängi et al., 2020). Ugyan alacsony betegszámmal, de a preklinikai kísérleti adatokkal teljes összhangban a közelmúltban írták le azt, hogy a nimodipin aneurizma ruptúrát követő SAH-ban csökkenti az SD előfordulásának valószínűségét (Carlson, Alchbli et al., 2020).

Az SD kialakulását nem csak farmakológiai úton lehet megelőzni. Öt éve jelent meg az a tanulmány, amelyben egér MCAO modellben leírták, hogy az iszkémia alatti szomatoszenzoros ingerlés után nagy valószínűséggel lehet SD-t detektálni a vonatkozó szenzoros kérgi területről (von Bornstädt et al., 2015). A szerzők eredményeiket úgy értelmezték, hogy az ingerlésre növekvő neuronális aktivitás

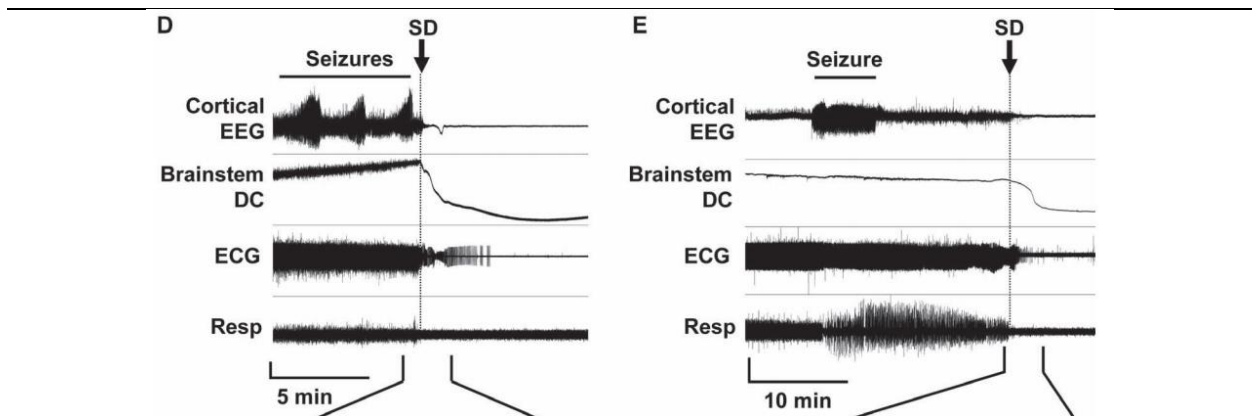
olyan lokális metabolikus igényt teremt, amelyet az érelzáródás miatt az agyi keringés nem tud kielégíteni, egy metabolikus „supply-demand mismatch” keletkezik, amely SD-t vált ki. Ha ez az elképzelés valós, akkor a betegek fokozottan ingerszegény intenzív ellátása csökkentheti az SD-k kialakulását. Az elképzelést jelenleg a klinikumban tesztelik: a betegekből regisztrált SD-k időbeli mintázatát összevetik a betegágyról készült videó felvételekkel. A videó felvételeken visszakeresik, hogy az ápoló (vagy családtagok látogatásuk során) mikor érintették meg a beteget. Az eredményeket összegző konferencia előadás összefüggést mutatott be az ápolók beteg körüli tevékenysége és az SD-k megjelenése között (Carlson, 2019). Összefoglalva, a fokozottan ingerszegény intenzív ellátás kedvező lehet az SD-k kialakulása ellen.

5. Az SD klinikai jelentőségét egyre inkább elismerik, mégis bizonyára alábecsüljük annál az oknál fogva, hogy csak invazív ellátást igénylő betegekből rendelkezünk direkt elektrofiziológiai és statisztikailag értékelhető adatokkal. Két éve jelent meg egy fontos közlemény, amely az SD kialakulását tanulmányozta kritikus állapotú betegeknél, az újraélesztés lehetőségének elvetése és az életet fenntartó intenzív ellátás felfüggesztése után. A kardiovaszkuláris funkció megszűnése és a társuló globális iszkémia/anoxia fellépésével megszűnt a kérgi spontán aktivitás, majd percek alatt terminális SD alakult ki (Dreier et al., 2018; Ayata, 2018). A jelenséget experimentális modellben (nyúl, patkány) már régóta ismerik, elsőként az SD felfedezője, Aristides Leão számolt be róla 1947-ben (Leão, 1947), pontos térbeliségét pedig mi tettük láthatóvá feszültségfüggő festékekkel 2008-ban (Farkas et al., 2008). Érdekességként megjegyzem, hogy a terminális SD azonosítása a klinikumban felvetette, hogy az intenzív osztályon ECoG monitorozás mellett elhunytak tervezett szervdonációja esetén az SD az agyhalál beálltának jeleként támpontként szolgáljon (Dreier et al., 2018; Kondziella, 2020).

Valószínű, hogy a szívfunkció átmeneti kiesése (pl. szívinfarktus vagy szívsebészeti ellátás miatt) hasonlóan SD-t von maga után az agyban, bár ilyen esetben az SD a keringés helyreállítása miatt tranziens, szemben az agyhalált jelző terminális SD-vel. A kardiopulmonáris elégtelenség után újraélesztett betegek jelentős százalékban számolnak be halál közeli élményről (Parnia et al., 2014), ami a delírium fogalomkörébe tartozhat. Az újraélesztettek agyában a fentiek szerint valószínűleg lezajlik egy tranziens SD a kardiopulmonáris funkciókiesés következtében (Dreier et al., 2018). A közleményben jelent meg az a vélekedés, hogy a halál közeli élménynek direkt kapcsolata lehet az SD-vel (Kondziella et al., 2019). Az elképzelést alátámasztotta az a kérdőív kitöltéses kutatás, amely az aurás migrén előfordulása és a szív megállástól független halál közeli élmény megtapasztalása (pl. stressz során) között talált összefüggést (Kondziella et al., 2019). Továbbá az aurás migrén kialakulásában az SD-nek központi szerepe van, és a vizuális aurában megtapasztalható szcintilláció és a halál közeli élmény során előforduló erős fények „látása” mögött feltételezni lehet hasonlóságot. Bár az összefüggés további megerősítésre vár, a felsorolt eredmények alapján elképzelhetőnek vélik, hogy az SD-nek valóban köze lehet a halál közeli élmény jelenségéhez (Kondziella, 2020).

6. A SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) vezető oka az epilepsziás rohammal összefüggő hirtelen, letális kardiopulmonáris funkciókiesés. Az epilepszia genetikai egérmódeljeiben figyeltek fel az SD szerepére a SUDEP fellépésében. A feszültségfüggő Kv1.1 kálium és Scn1a nátrium csatorna mutációját vagy a feszültségfüggő Cav2.1 (P/Q-típusú) kalcium csatorna S218L misszensz „gain-of-function” mutációját hordozó (Cacna1aS218L) egerekben az SD kiválthatósági küszöbe csökken (Aiba és Noebels, 2015; Loonen et al., 2019). A Kv1.1 kálium és Scn1a nátrium csatorna mutáns egerekben a 4-amino-piridinnel kiváltott epilepsziás görcsökhöz az SD megjelenése társult a dorzális medulla azon területein, amelyek a kardiopulmonáris pacemaker funkciót szabályozzák. Az SD-t a

kardiopulmonáris funkció megszűnése követte (4. ábra) (Aiba és Noebels, 2015). A homozigóta Cacna1aS218L egerek spontán epileptikus rohamokat produkálnak, melyek egy része letális (Loonen et al., 2019). Altatott egerek MRI vizsgálata agytörzsi SD-eket azonosított, amit a légzésfunkció majd a szívfunkció leállása követett (Loonen et al., 2019). A jelenséget éber, szabadon mozgó Cacna1aS218L egerekben is igazolták (Loonen et al., 2019). Ugyanebben a modellben a SUDEP-re jellemző apnoe jelenségével is összefüggésbe hozták az agytörzsi SD megjelenését (Jansen et al., 2019). A letális kimenetelt meg tudták fordítani az állatok SD-t követő mesterséges lélegeztetésével, vagy az NMDA receptor antagonistá MK-801 előkezeléssel (Jansen et al., 2019). Ezek alapján megalapozottnak tartom a kapcsolat felvetését a SUDEP és az agytörzsi SD megjelenése között.



**4. ábra.** Az agytörzsben megjelenő SD a légzési és keringési központra terjedve a légzés- és szívfunkció megszűnését okozza Kv1.1 kálium és Scn1a nátrium csatorna mutáns egerekben (forrás: Aiba és Noebels, 2015).

Szeged, 2020. október 29.

Dr. Farkas Eszter

## Felhasznált szakirodalom:

- Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 8;7(282):282ra46.
- Anderson TR, Andrew RD. Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol*. 2002; 88(5): 2713-25.
- Anderson TR, Jarvis CR, Biedermann AJ, Molnar C, Andrew RD. Blocking the anoxic depolarization protects without functional compromise following simulated stroke in cortical brain slices. *J Neurophysiol*. 2005; 93(2): 963-79.
- Ayata C. Monitoring anoxic depolarization at the bedside: A step closer to the 24th century. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jul;38(7):1123-1124.
- Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006 Apr;59(4):652-61.
- Brennan KC, Pietrobon D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. *Neuron*. 2018 Mar 7;97(5):1004-1021.
- Carlson AP. Preliminary evidence that clinical manipulations are associated with increased cortical spreading depolarization in patients with acute neurologic injury. *iCSD 2019, Yokohama, Japan*
- Carlson AP, Abbas M, Alunday RL, Qeadan F, Shuttleworth CW. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial. *J Neurosurg*. 2018 May 25:1-7.
- Carlson AP, Alchbli A, Hänggi D, Macdonald RL, Shuttleworth CW. Effect of Locally Delivered Nimodipine Microparticles on Spreading Depolarization in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2020 Feb 26. doi: 10.1007/s12028-020-00935-1. Online ahead of print.
- Carlson AP, Hänggi D, Macdonald RL, Shuttleworth CW. Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(1):65-82.
- Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, Shuttleworth CW, Dohmen C, Graf R, Vajkoczy P, Helbok R, Suzuki M, Schiefecker AJ, Major S, Winkler MK, Kang EJ, Milakara D, Oliveira-Ferreira AI, Reiffurth C, Revankar GS, Sugimoto K, Dengler NF, Hecht N, Foreman B, Feyen B, Kondziella D, Friberg CK, Piilgaard H, Rosenthal ES, Westover MB, Maslarova A, Santos E, Hertle D, Sánchez-Porrás R, Jewell SL, Balança B, Platz J, Hinzman JM, Lückl J, Schoknecht K, Schöll M, Drenckhahn C, Feuerstein D, Eriksen N, Horst V, Bretz JS, Jahnke P, Scheel M, Bohner G, Rostrup E, Pakkenberg B, Heinemann U, Claassen J, Carlson AP, Kowoll CM, Lublinsky S, Chassidim Y, Shelef I, Friedman A, Brinker G, Reiner M, Kirov SA, Andrew RD, Farkas E, Güresir E, Vatter H, Chung LS, Brennan KC, Lieutaud T, Marinesco S, Maas AI, Sahuquillo J, Dahlem MA, Richter F, Herreras O, Boutelle MG, Okonkwo DO, Bullock MR, Witte OW, Martus P, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Dijkhuizen RM, Shutter LA, Andaluz N, Schulte AP, MacVicar B, Watanabe T, Woitzik J, Lauritzen M, Strong AJ, Hartings JA. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 May;37(5):1595-1625.
- Dreier JP, Körner K, Ebert N, Görner A, Rubin I, Back T, Lindauer U, Wolf T, Villringer A, Einhüpl KM, Lauritzen M, Dirnagl U. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 Sep;18(9):978-90.
- Dreier JP, Major S, Foreman B, Winkler MKL, Kang EJ, Milakara D, Lemale CL, DiNapoli V, Hinzman JM, Woitzik J, Andaluz N, Carlson A, Hartings JA. Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):295-310.

Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, Sarrafzadeh A, Willumsen L, Hartings JA, Sakowitz OW, Seemann JH, Thieme A, Lauritzen M, Strong AJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3224-37.

Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, Scheel M, Kang EJ, Pinczolits A, Grozea C, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP; COSBID study group. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain*. 2012 Mar;135(Pt 3):853-68.

Farkas E, Pratt R, Sengpiel F, Obrenovitch TP. Direct, live imaging of cortical spreading depression and anoxic depolarisation using a fluorescent, voltage-sensitive dye. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Feb;28(2):251-62.

Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651-671.

Guedes RCA, Araújo MDGR, Verçosa TC, Bion FM, et al. Evidence of an inverse correlation between serotonergic activity and spreading depression propagation in the rat cortex. *Brain Res*. 2017; 1672: 29-34.

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:4687-4692.

Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M, Maas AI, Woitzik J, Sakowitz O, Mathern B, Roozenbeek B, Lingsma H, Dreier JP, Puccio AM, Shutter LA, Pahl C, Strong AJ; Co-Operative Study on Brain Injury Depolarisations. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1058-64.

Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA, Ayata C, Hinzman JM, Foreman B, Andrew RD, Boutelle MG, Brennan KC, Carlson AP, Dahlem MA, Drenckhahn C, Dohmen C, Fabricius M, Farkas E, Feuerstein D, Graf R, Helbok R, Lauritzen M, Major S, Oliveira-Ferreira AI, Richter F, Rosenthal ES, Sakowitz OW, Sánchez-Porras R, Santos E, Schöll M, Strong AJ, Urbach A, Westover MB, Winkler MK, Witte OW, Woitzik J, Dreier JP. The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leão's legacy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 May;37(5):1571-1594.

Hartings JA, Watanabe T, Bullock MR, Okonkwo DO, Fabricius M, Woitzik J, Dreier JP, Puccio A, Shutter LA, Pahl C, Strong AJ; Co-Operative Study on Brain Injury Depolarizations. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain*. 2011 May;134(Pt 5):1529-40.

Hartings JA, Wilson JA, Hinzman JM, Pollandt S, Dreier JP, DiNapoli V, Ficker DM, Shutter LA, Andaluz N. Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Ann Neurol*. 2014 Nov;76(5):681-94.

Hinzman JM, Andaluz N, Shutter LA, Okonkwo DO, Pahl C, Strong AJ, Dreier JP, Hartings JA. Inverse neurovascular coupling to cortical spreading depolarizations in severe brain trauma. *Brain*. 2014 Nov;137(Pt 11):2960-72.

Hofmeijer J, van Kaam CR, van de Werff B, Vermeer SE, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM: Detecting Cortical Spreading Depolarization with Full Band Scalp Electroencephalography: An Illusion? *Front Neurol*. 2018 Jan 25;9:17.

Hossmann KA. Periinfarct depolarizations. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1996;8(3):195-208.

Jansen NA, Schenke M, Voskuyl RA, Thijs RD, van den Maagdenberg AMJM, Tolner EA. Apnea Associated with Brainstem Seizures in Cacna1a (S218L) Mice Is Caused by Medullary Spreading Depolarization. *J Neurosci*. 2019 Nov 27;39(48):9633-9644.

Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, LULE S, EREN-KOÇAK E, SEN ZD, DALKARA T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1092-5.



Klass A, Sánchez-Porrás R, Santos E. Systematic review of the pharmacological agents that have been tested against spreading depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Jul;38(7):1149-1179.

Kondziella D. The Neurology of Death and the Dying Brain: A Pictorial Essay. *Front Neurol.* 2020 Jul 21;11:736.

Kondziella D, Olsen MH, Lemale CL, Dreier JP. Migraine aura, a predictor of near-death experiences in a crowdsourced study. *Migraine aura, a predictor of near-death experiences in a crowdsourced study.* *PeerJ.* 2019 Dec 4;7:e8202.

Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch NeurolPsych.* 1941;46:331-339.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain.* 1994 Feb;117 (Pt 1):199-210.

Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol.* 1983;13:633-641.

Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:159-390.

Leao AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1947 Nov;10(6):409-14.

Loonen ICM, Jansen NA, Cain SM, Schenke M, Voskuyl RA, Yung AC, Bohnet B, Kozłowski P, Thijs RD, Ferrari MD, Snutch TP, van den Maagdenberg AMJM, Tolner EA. Brainstem spreading depolarization and cortical dynamics during fatal seizures in *Cacna1a* S218L mice. *Brain.* 2019 Feb 1;142(2):412-425.

Mayevsky A, Manor T, Meilin S, Doron A, Ouaknine GE. Real-time multiparametric monitoring of the injured human cerebral cortex—a new approach. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:78-81.

Menyhárt Á, Farkas AE, Varga DP, Frank R, Tóth R, Bálint AR, Makra P, Dreier JP, Bari F, Krizbai IA, Farkas E. Large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels are potentially involved in the inverse neurovascular response to spreading depolarization. *Neurobiol Dis.* 2018 Nov;119:41-52.

Mies G. Neuroprotective effect of sumatriptan, a 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist, in focal cerebral ischemia of rat brain. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998; 7(4): 242-9.

Nedergaard M. Spreading depression as a contributor to ischemic brain damage. *Adv Neurol.* 1996;71:75-83; discussion 83-84.

Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* 1981;9:344-352.

Parnia S, Spearpoint K, de Vos G, Fenwick P, Goldberg D, Yang J, Zhu J, Baker K, Killingback H, McLean P, Wood M, Zafari AM, Dickert N, Beisteiner R, Sterz F, Berger M, Warlow C, Bullock S, Lovett S, McPara RM, Marti-Navarette S, Cushing P, Wills P, Harris K, Sutton J, Walmsley A, Deakin CD, Little P, Farber M, Greyson B, Schoenfeld ER. AWARE-AWAREness during REsuscitation—a prospective study. *Resuscitation.* 2014 Dec;85(12):1799-805.

Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, Sánchez-Porrás R, Uhlmann L, Kunzmann K, Zerelles R, Kentar M, Kola V, Aguilera AH, Herrera MG, Lemale CL, Woitzik J, Hartings JA, Sakowitz OW, Unterberg AW, Dreier JP. Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2019 Dec 30;23(1):427.

Shuttleworth CW, Andrew RD, Akbari Y, Ayata C, Balu R, Brennan KC, Boutelle M, Carlson AP, Dreier JP, Fabricius M, Farkas E, Foreman B, Helbok R, Henninger N, Jewell SL, Jones SC, Kirov SA, Lindquist BE, Maciel CB, Okonkwo D,

Reinhart KM, Robertson RM, Rosenthal ES, Watanabe T, Hartings JA. Which Spreading Depolarizations Are Deleterious To Brain Tissue? *Neurocrit Care*. 2020 Feb;32(1):317-322.

Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, Parkin MC, Lauritzen M. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2738-43.

Sugimoto K, Nomura S, Shirao S, Inoue T, Ishihara H, Kawano R, Kawano A, Oka F, Suehiro E, Sadahiro H, Shinoyama M, Oku T, Maruta Y, Hirayama Y, Hiyoshi K, Kiyohira M, Yoneda H, Okazaki K, Dreier JP, Suzuki M. Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018 Dec;84(6):873-885.

Szabó Í, M Tóth O, Török Z, Varga DP, Menyhárt Á, Frank R, Hantosi D, Hunya Á, Bari F, Horváth I, Vigh L, Farkas E. The impact of dihydropyridine derivatives on the cerebral blood flow response to somatosensory stimulation and spreading depolarization. *Br J Pharmacol*. 2019 May;176(9):1222-1234.

Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011 May;51(5):752-78.

Toth P, Szarka N, Farkas E, Ezer E, Czeiter E, Amrein K, Ungvari Z, Hartings JA, Buki A, Koller A. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Nov 1;311(5):H1118-H1131.

Varga DP, Szabó Í, Varga VÉ, Menyhárt Á, M Tóth O, Kozma M, Bálint AR, Krizbai IA, Bari F, Farkas E. The antagonism of prostaglandin FP receptors inhibits the evolution of spreading depolarization in an experimental model of global forebrain ischemia. *Neurobiol Dis*. 2020 Apr;137:104780.

von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, Zheng Y, Dilekoz E, Qin T, Sandow N, Kura S, Eikermann-Haerter K, Endres M, Boas DA, Moskowitz MA, Lo EH, Dreier JP, Woitzik J, Sakadžić S, Ayata C. Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations. *Neuron*. 2015 Mar 4;85(5):1117-31.