

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Schmerzhafte parasympathische Aktivierung bei Clusterkopfschmerz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Raphael Sina Schwarz
aus München

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.02.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Arne May

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. Jan
Regelsberger**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Christian
Zöllner**

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2. Einleitung.....	7
2.1. Einteilung der Kopfschmerzen	7
2.2. Trigeminoautonome Kopfschmerzen	7
2.2.1. Klinik des Clusterkopfschmerzes	8
2.2.2. Pathophysiologie	10
2.2.3. Therapie	13
2.3. Mögliche Wirkweise von Sauerstoff.....	14
2.3.1. Tierexperimente	14
2.3.2. Sauerstoff in humanen Modellen.....	15
2.4. Humane Schmerzmodelle	15
3. Methoden	17
3.1. Versuchsteilnehmer.....	17
3.1.1. Gruppen	17
3.1.2. Randomisierung	18
3.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.4. Rekrutierung	19
3.2. Versuch.....	19
3.2.1. Versuchsablauf.....	20
3.2.2. Capsaicin.....	21
3.2.3. Sauerstoff und Atemdruckluft	21
3.2.4. Schirmer-Test.....	21
3.2.5. Bewertung der Schmerzhaftigkeit auf der Visuellen Analogskala	22
3.2.6. Klinischer Fragebogen	22
3.3. Propädeutik	22
3.4. Statistische Auswertung	23
4. Ergebnisse.....	24
4.1. Capsaicin als humanes Schmerzmodell für trigeminoautonome Kopfschmerzen - Propädeutik	24

4.1.1. Pilotuntersuchung.....	24
4.1.2. Nozizeptive trigeminale Reizung.....	24
4.1.3. Quantifizierung der autonomen Aktivierung.....	25
4.2. Placebokontrollierte Modulation der trigeminalen Nozizeption und autonomen Aktivierung durch Inhalation von reinem Sauerstoff.....	27
4.2.1. Epidemiologie.....	27
4.2.2. Nozizeptive trigeminale Reizung.....	32
4.2.3. Modulation begleitender autonomer Symptome.....	35
4.2.3.1. Baseline-normierte Datenanalyse der Modulation autonomer Aktivierung.....	41
5. Diskussion.....	49
5.1. Humanes trigeminoautonomes Schmerzmodell.....	49
5.2. Beeinflussung der Schmerzhaftigkeit von Capsaicin durch Sauerstoff.....	51
5.2.1. Einfluss der Art der Sauerstoffapplikation.....	52
5.2.2. Einfluss der Schmerzintensität.....	52
5.2.3. Capsaicin als Schmerzreiz.....	53
5.2.4. Periphere statt zentrale Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes.....	54
5.3. Modulation der autonomen Aktivierung durch trigeminale Reizung.....	56
5.3.1. Aktivität des parasympathischen Systems.....	56
5.3.2. Beeinflussung der autonomen Aktivität durch Sauerstoff.....	58
5.4. Ausblick.....	60
6. Zusammenfassung.....	61
7. Literaturverzeichnis.....	49
8. Danksagung.....	69
9. Lebenslauf.....	70
10. Eidesstattliche Versicherung.....	71

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

„Ein Gefühl als ob jemand ein glühend heißes Schwert durch das Auge in den Schädel rammt, immer und immer wieder.“ So beschreiben Betroffene eines der stärksten bekannten Schmerzsyndrome überhaupt – den Clusterkopfschmerz (May 2005).

Aus der Gruppe der trigeminoautonomen Kopfschmerzen ist der Clusterkopfschmerz mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,4% (May 2005) der mit Abstand häufigste Vertreter und zeichnet sich durch weitere Besonderheiten aus. Neben der häufig als unerträglich stark beschriebenen Intensität treten prominente autonome Symptome auf, die sich in eine Aktivierung des parasympathischen kraniellen Systems sowie eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems untergliedern lassen. Ebenfalls ungewöhnlich ist die starke Beeinträchtigung, die mit nachfolgenden Problemen wie Suizidalität einhergeht (Jürgens et al 2011). Zudem ist von keinem anderen Kopfschmerz – insbesondere nicht aus der Gruppe der übrigen trigeminoautonomen Kopfschmerzen – belegt, dass er in gleicher Weise auf die normobare Inhalation von Sauerstoff therapeutisch anspricht (Goadsby & Cohen 2008). Diese bemerkenswerte Eigenschaft ist früh beschrieben worden und wird therapeutisch erfolgreich angewandt (Cohen et al 2009, Horton 1956, May et al 2006). Über den pathophysiologischen und offensichtlich spezifischen Wirkmechanismus von Sauerstoff ist allerdings nur wenig bekannt. Eine genaue Kenntnis dieser Mechanismen würde aber einen Schlüssel zum tieferen Verständnis der Pathophysiologie dieser Erkrankung darstellen. Im Tiermodell (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012, Schuh-Hofer et al 2006) konnte eine mögliche Wirkung von Sauerstoff auf die nozizeptiven trigeminalen Kerngebiete im Hirnstamm nachgewiesen werden, die vom Aktivierungszustand des Nucleus salivatorius superior als entscheidendes Regelzentrum des kraniellen parasympathischen Nervensystems abhängig war. In humanen Schmerzmodellen zeigte sich kein modulierender Effekt von Sauerstoff auf experimentelle trigeminale Schmerzreize (Daugaard et al 2010), wobei einschränkend zu sagen ist, dass diese Untersuchung bei gesunden Probanden ohne Aktivierung des parasympathischen Nervensystems und vor allem ohne das Vorliegen der biologischen Grundlagen der trigeminoautonomen Kopfschmerzen durchgeführt wurde. Insofern fehlen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Sauerstoff auf externe nozizeptive Reize bei Clusterkopfschmerzpatienten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, ein humanes Modell zu etablieren, in dem die Wirkung von O₂ auf:

- die Schmerzhaftigkeit eines experimentellen Schmerzreizes im Bereich des 1. Trigeminusastes untersucht wird, der zugleich zu einer Aktivierung des kraniellen parasympathischen Systems führt.
- eine durch einen experimentellen Schmerzreiz im Bereich des ersten Trigeminusastes verursachte parasympathische Aktivierung quantitativ erfasst wird.
- eine Aktivierung des trigemino-parasympathischen Systems zwischen Patienten mit Clusterkopfschmerz und Gesunden verglichen wird.

Als nozizeptiver Testreiz wurde Capsaicin intranasal verwendet. Dieses führte über den trigeminoautonomen Reflex zu einer ausgeprägten autonomen Aktivierung (Frese et al 2003). Als Zielvariablen diente die Schmerzstärke laut Visueller Analogskala (VAS) sowie die Lakrimation als Maß der autonomen Aktivierung. Um mögliche Placeboeffekte zu berücksichtigen, erhielt die Studienpopulation bestehend aus Patienten mit einem Clusterkopfschmerz und Gesunden ohne primäre Kopfschmerzen in der Vorgeschichte entweder 100% Sauerstoff oder (verblindet) Atemluft über eine Inhalationsmaske als Intervention.

2. Einleitung

Kopfschmerzen zählen zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern überhaupt. Bis zu 94% aller Menschen erleben hin und wieder Kopfschmerzen, ohne dass dies einen Krankheitswert hat (Rasmussen et al 1991). Allein 14% der Bevölkerung leiden an einer Migräne, 3% an chronischen Kopfschmerzen. Aufgrund seiner Schwere, stellt der Clusterkopfschmerz eine Sonderform der Schmerzerkrankungen bei Menschen dar und geht fast regelhaft mit sozialen, ökonomischen und psychischen Auswirkungen einher (D'Amico et al 2002).

2.1. Einteilung der Kopfschmerzen

Bei der Vielzahl der bekannten Kopfschmerzerkrankungen ist eine international anerkannte Einteilung zur genauen Unterteilung und Differenzierung von Diagnosen sinnvoll (Alp et al 2010). Die mittlerweile in dritter Auflage erschienene Klassifikation ICHD-3 der International Headache Society trägt zu einer international einheitlichen Einteilung von Kopfschmerzen bei (Olesen 2013).

Dabei wird zunächst zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen unterschieden. Bei sekundären Kopfschmerzen ist der Schmerz ein Symptom einer anderen ursächlichen Erkrankung wie zum Beispiel eines Schädel-Hirn-Traumas. Als primär sind jene Syndrome einzuordnen, bei denen der Kopfschmerz nicht auf eine andere ursächliche Erkrankung zurückzuführen ist, sondern selber die Erkrankung darstellt. Der häufigste primäre Kopfschmerz ist der episodische Spannungskopfschmerz gefolgt von der Migräne und den Trigeminoautonomen Kopfschmerzen (Gobel et al 1994). Klinisch unterscheiden sich diese Schmerzerkrankungen neben Schmerzintensität, Lokalisation und Begleitsymptomen vor allem durch die zeitliche Anordnung der Attacken (Lai et al 2009).

2.2. Trigeminoautonome Kopfschmerzen

Namensgebend für die trigeminoautonomen Kopfschmerzen ist zum einen die Lokalisation der Schmerzen im Bereich des N. trigeminus, zum anderen eine begleitende prominente autonome Symptomatik (Goadsby 2005a). Dieses klinische Bild entsteht durch die Kopplung des nozizeptiven trigeminalen und des kraniellen

autonomen Nervensystems über einen Reflexbogen. Begleitend zum Kopfschmerz treten eine ipsilaterale Miosis, Ptosis, Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, faciale Hyperämie und eine ausgeprägte Unruhe und Rastlosigkeit auf (Bussone & Usai 2004, Levin 2013, Olesen 2013). Zur Gruppe der trigeminoautonomen Kopfschmerzen zählen Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemicranie und das SUNCT-Syndrom (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) (Olesen & Steiner 2004). Die verschiedenen trigeminoautonomen Erkrankungen unterscheiden sich vor allem anhand der Dauer und Häufigkeit der Schmerzattacken. Als Faustregel gilt, dass sie um so häufiger auftreten, je kürzer die Attacken sind (Goadsby et al 2010). Unter den trigeminoautonomen Kopfschmerzen tritt der Clusterkopfschmerz am häufigsten auf. Die Prävalenz liegt trotzdem deutlich unter 1% (Sjaastad & Bakketeig 2003, Torelli et al 2005). Charakteristisch für die paroxysmale Hemicranie ist die Attackenlänge von wenigen Minuten bis zu einer halben Stunde und das gute Ansprechen auf Indomethacin (Cittadini et al 2008). Die seltenste Diagnose unter den trigeminoautonomen Schmerzkrankungen ist das SUNCT-Syndrom. Die Schmerzattacken dauern hier nur einige Sekunden und sprechen am besten auf Lamotrigin an (Cohen et al 2006, D'Andrea et al 2001). Diese divergenten Therapieschemata unterstreichen, dass es sich zwar um klinisch verwandte Entitäten handelt, aber grundlegende Unterschiede in der Pathophysiologie angenommen werden müssen.

2.2.1. Klinik des Clusterkopfschmerzes

Clusterkopfschmerz ist einer der stärksten bekannten Schmerzen überhaupt (Torelli & Manzoni 2003). Die Schmerzattacken sind streng unilateral und meist periorbital lokalisiert (Horton 1956). Begleitend treten autonome Symptome auf. Diese setzen ipsilateral zeitgleich mit der Schmerzsymptomatik ein und wieder aus (Manzoni et al 1983). Folgende diagnostische Kriterien wurden von der International Headache Society erarbeitet (Olesen 2013):

A: mindestens fünf Attacken welche die Kriterien B-D erfüllen
B: starker bis sehr starker einseitiger, orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierter Schmerz der unbehandelt zwischen 15 und 180 Minuten andauert
C: einer oder beide der folgenden Punkte zutreffend:
1. mindestens eines der folgenden Symptome ipsilateral zum Schmerz:
a) Konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
b) Nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
c) Lidödem
d) Schwitzen im Gesichts- und Stirnbereich
e) Rötung im Gesicht- und Stirnbereich
f) Völlegefühl im Ohr
g) Miosis und/oder Ptosis
2. Gefühl der Unruhe oder Agitation
D: Attackenfrequenz zwischen eine Attacke alle paar Tage und acht Attacken pro Tag an über der Hälfte der Zeit in einer aktiven Phase der Erkrankung
E: Keine passendere Diagnose laut ICHD-3

Man unterscheidet die episodische von der chronischen Form des Clusterkopfschmerzes. Beim episodischen Clusterkopfschmerz treten Attacken während der aktiven Phase, auch Bout genannt, auf. Diese kann zwischen einer Woche und einem Jahr anhalten und wird von einer attackenfreien Remissionsphase, die per definitionem länger als einen Monat anhält, gefolgt. Bei der chronischen Form, von der etwa 15% der Patienten betroffen sind, fehlt die Remissionsphase oder dauert innerhalb eines Jahres kürzer als einen Monat (Dodick et al 2000). Die Attacken sind durch eine typische zirkadiane und zirkannuale Rhythmik charakterisiert. Sie treten meist in den späten Nacht- oder frühen Morgenstunden auf. Es zeigt sich auch eine saisonale Häufung der Attacken. Dabei offenbart sich ein interindividuell stark polymorphes, intraindividuell allerdings erstaunlich repetitives tageszeitlich und jahreszeitliches Muster (May 2005). Auch beim chronischen Clusterkopfschmerz lässt sich eine solche Rhythmik entziffern (Jürgens et al 2010). Einige Patienten mit Clusterkopfschmerz beschreiben auch migränöse Begleitsymptome wie Photo- und Phonophobie (Irimia et al 2008), wenngleich das zeitliche Profil mit deutlich kürzeren

Attacken als bei der Migräne und das Verhalten während der Schmerzattacke (eine ausgeprägte Unfähigkeit still zu sitzen oder zu liegen mit stereotypischen Wippbewegungen, dem „Rocking“, und Umherlaufen, dem „Pacing around“) eine gute Abgrenzung zur Migräne erlauben (Blau 1993).

2.2.2. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von Clusterkopfschmerzen ist bislang nur teilweise verstanden. Um den Pathomechanismus hinreichend erklären zu können, müssen die drei klinischen Hauptmerkmale berücksichtigt werden (Goadsby 2002):

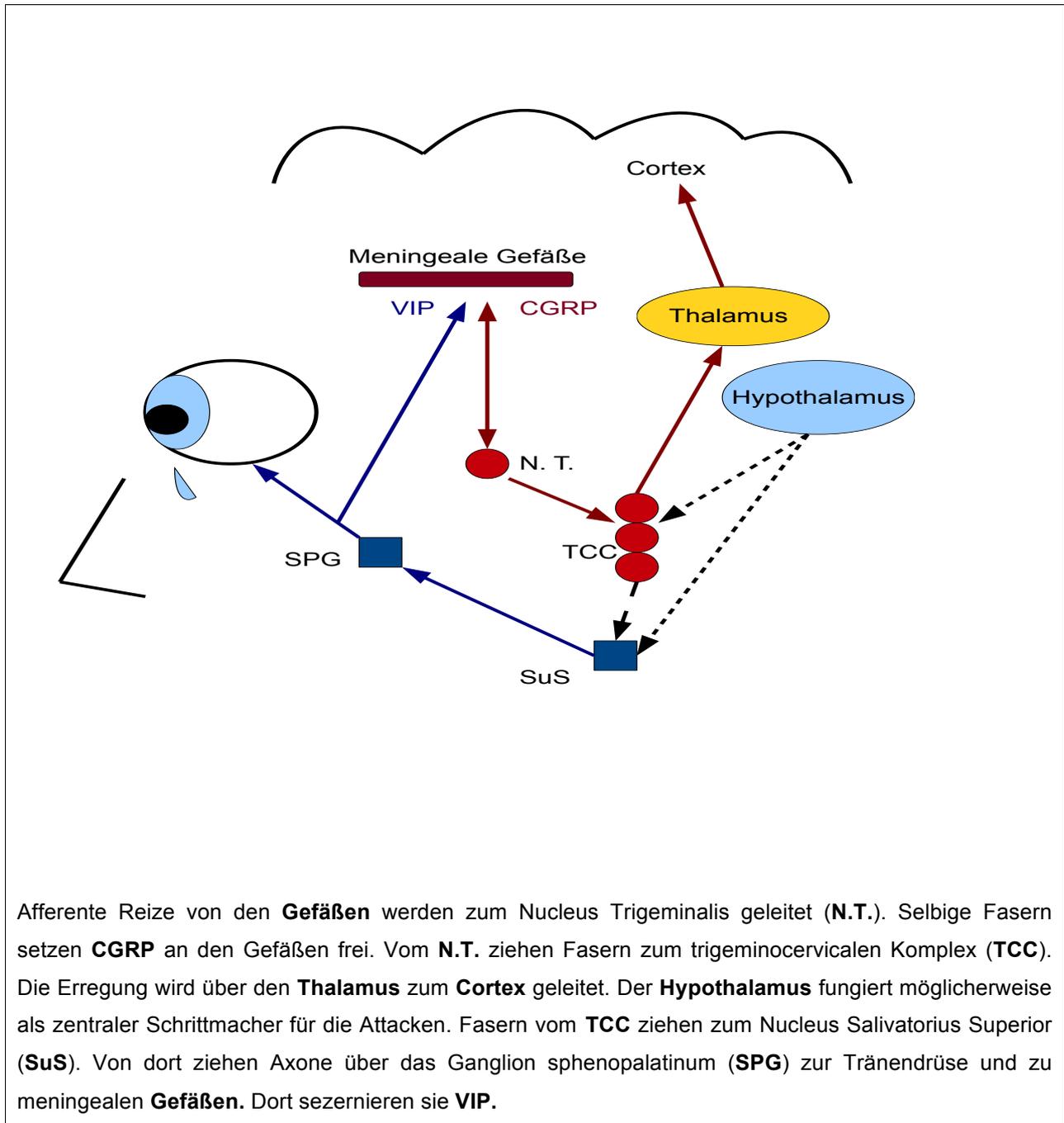
1. Kopfschmerz im ersten trigeminalen Versorgungsgebiet;
2. Zum Schmerz ipsilaterale autonome Symptome des kraniellen autonomen Systems;
3. Zirkadiane Rhythmik.

Nozizeptive Impulse werden beim Clusterkopfschmerz über den Nervus trigeminus als afferente Bahn zum Hirnstamm geleitet. Das Gehirngewebe selbst wird nicht von nozizeptiven Fasern innerviert, nur die hirnversorgenden Gefäße und die der Meningen enthalten, ebenso wie die Meningen selbst, nozizeptive trigeminale Afferenzen. Deshalb spielen für die Entstehung des Symptoms Kopfschmerz die Meningen und die leptomeningealen Gefäße die entscheidende Rolle (Leone & Bussone 2009). Sie werden von nozizeptiven sensiblen Ästen des Nervus ophtalmicus (V1) innerviert. Ihr Soma liegt im Ganglion trigeminale. Von dort ziehen sie zum Nucleus caudalis n. trigemini und werden dort auf das zweite afferente Neuron umgeschaltet. Der Nucleus caudalis und die Hinterhörner der hochzervikalen Segmente C1 bis C3 bilden eine anatomische und funktionelle Einheit, den trigeminozervikalen Komplex (TCC). Dort konvergieren trigeminale und occipitale Afferenzen auf ascendierende Neurone zweiter Ordnung, die zum Thalamus und zum Cortex projizieren (Usunoff et al 2006). Bei der Umschaltung im Mittelhirn werden das laterale vom medialen schmerzverarbeitenden System unterschieden (Schünke et al 2007). Vom lateralen Thalamus führen Bahnen zum somatosensiblen Kortex, ihm wird die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzempfindung zugeschrieben. Im medialen Thalamus wird zum cingulären und präfrontalen Kortex projiziert. Dieser ist verantwortlich für die affektiv-motivationale Komponente der Schmerzempfindung (Jones & Derbyshire 1996). Durch Reizung der meningealen Nervenendigungen (Buzzi & Moskowitz 1992) kommt es zur Ausschüttung von Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP) und Substanz P über den

retrograden axonalen Transport. Über diesen Mechanismus kann eine lokale Entzündung ausgelöst werden, welche durch eine zunächst periphere Sensibilisierung den Schmerzreiz verstärkt und zu einer aseptischen neurogenen Inflammation führen kann (Uddman et al 1985). Autonome Symptome wie Lakrimation, Rhinorrhoe und nasale Kongestion lassen sich durch eine Aktivierung des kranialen Parasympathikus erklären, während die Symptome Miosis und Ptosis auf einer sympathischen Hypofunktion beruhen (Hardebo 1994).

Nach der vaskulären Theorie kommt es durch eine lokale Entzündung im Bereich des Sinus cavernosus zur mechanischen Reizung sensibler und vegetativer Fasern, die die Arteria carotis interna umgeben (Silberstein 1992). Dadurch soll der Schmerz (Reizung des Trigeminus) und die sympathische Minderaktivität (Schädigung der Sympathikusfasern) erklärt werden. Als verbindendes Element zwischen beiden Systemen wird heute der trigeminoautonome Reflex angesehen. Trigeminale Fasern ziehen vom TCC zum Nucleus salivatorius superior als parasympathisches Kerngebiet im Hirnstamm in Nachbarschaft des TCC (Izumi & Karita 1992). Die folgenden Studien belegen die Rolle des trigeminalen und autonomen Systems in der Pathophysiologie der Erkrankung. Elektrische Reizung des trigeminalen Kerns im Hirnstamm führt zu Vasodilatation meningealer Gefäße (Mizuta et al 2002). Gottselig setzte zur trigeminalen Reizung Capsaicin ein und konnte so ebenfalls eine Vasodilatation demonstrieren (Gottselig & Messlinger 2004). Reizt man die Gefäße direkt, lässt sich eine erhöhte Aktivität im Ganglion trigeminale sowie im Nucleus salivatorius superior messen (Knight et al 2005). Vom TCC ziehen Fasern über das Ganglion sphenopalatinum entlang des Nervus facialis zu den kranialen Gefäßen, zur Tränendrüse und der Nasenschleimhaut (Spencer et al 1990). An den zerebralen Gefäßen löst die parasympathische Aktivierung eine Vasodilatation aus, die durch die Ausschüttung von vasoaktivem intestinalen Peptid und anderen Neurotransmittern (Stickstoffmonoxid, Acetylcholin) vermittelt wird. Dadurch wird eine weitere Zunahme der Schmerzhaftigkeit erreicht (Strassman et al 1996). Durch hochfrequente Stimulation des Ganglion sphenopalatinum lassen sich Clusterattacken therapieren (Sanders & Zuurmond 1997). Dies lässt die Hypothese zu, Attacken würden durch parasympathische Überaktivität des Ganglions generiert. Schytz liefert Anzeichen dafür, dass Clusterattacken durch niederfrequente Stimulation des Ganglion sphenopalatinum ausgelöst werden können (Schytz et al 2013).

Abbildung 1: Schaltkreis des trigeminoautonomen Reflexes



Um die zirkadiane Rhythmik der Attacken zu begründen, wurde früh ein zentraler Schrittmacher vermutet (Kudrow 1987). Dieser scheint in der hypothalamischen grauen Substanz gefunden worden zu sein (May et al 1998a). Der Hypothalamus stellt die „innere Uhr“ des Menschen dar. Er regelt hormonell den Tag-Nacht-Rhythmus über retinale Helligkeitsreize. Bei Clusterpatienten gibt es diverse Auffälligkeiten bei der Hormonkonzentration, die vom Hypothalamus ausgeschüttet wird (Leone et al 1990).

Bildgebende Studien konnten eine gesteigerte Aktivität der hypothalamischen grauen Substanz während einer Clusterattacke aufdecken (Lodi et al 2006, May et al 1998a, Wang et al 2006). Es wird diskutiert, dass der anteriore Hypothalamus über den posterioren Hypothalamus als Taktgeber Clusterattacken auslösen kann. Ob dies über eine Aktivierung des parasympathischen Systems vermittelte Vasodilatation der meningealen Gefäße erfolgt oder über einen anderen Mechanismus, ist noch unklar. Dass der Reiz, welcher zur Attacke führt, nicht peripher von Gefäßen stammt, sondern zentral aus dem Hypothalamus, wird durch folgenden Fall bekräftigt: Bei einem Patienten mit refraktärem chronischen Clusterkopfschmerz wurde die trigeminale Wurzel chirurgisch entfernt. Trotz kompletter ipsilateraler Anästhesie, blieben die Attacken nicht aus (Matharu & Goadsby 2002). Wodurch der Hypothalamus den Reiz für eine Attacke generiert, bleibt eine der offenen Fragen zur Pathophysiologie der Erkrankung.

2.2.3. Therapie

Die Therapie des Clusterkopfschmerzes gliedert sich in Akuttherapie und Prophylaxe (May & Leone 2003). Die Akuttherapie soll Schmerzattacken durchbrechen oder verkürzen. Neben der Inhalation von 100%igem Sauerstoff kommen nasal oder subkutan verabreichte Triptane zur Anwendung (Cittadini et al 2006), auch intranasal angewendete Lokalanästhetika sind wirksam (May et al 2005). Zur Vorbeugung von Attacken werden Kalziumantagonisten (Verapamil), Lithium, Kortikoide, Methysergid und Antiepileptika wie Topiramate eingesetzt (May et al 2006). Bei Therapierefraktärität können als Ultima Ratio chirurgische Verfahren angezeigt sein (Jürgens & Leone 2013, Leone et al 2001). Sauerstoff als Akutmedikation wurde bereits vor über siebenzig Jahren beschrieben (Alvarez 1940). Um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen, ist die Inhalation mit Masken ohne Rückatmung bei einer Flussrate von sieben bis zwölf Litern pro Minute (l/min) über 15-20 Minuten notwendig. Ein großer Vorteil der Sauerstofftherapie ist das im Vergleich zu anderen pharmakologischen Präparaten günstige Neben- und Wechselwirkungsprofil (Cohen et al 2009).

2.3. Mögliche Wirkweise von Sauerstoff

In der Literatur existieren verschiedene Theorien zum Wirkmechanismus von Sauerstoff bei Clusterkopfschmerz. Zum einen werden vasokonstriktorisches und antiinflammatorische Effekte diskutiert. Noch nicht untersucht ist, ob neben diesen peripheren Ansatzpunkten Sauerstoff auch auf zentrale Strukturen wie den Hypothalamus wirkt.

2.3.1. Tierexperimente

Die tierexperimentellen Schmerzmodelle basieren auf der Aktivierung des autonomen und trigeminalen Systems. Dabei wird entweder der trigeminale oder der parasympathische Schenkel gereizt und als Effekt zum Beispiel die Vasodilatation meningealer Gefäße gemessen (Andreou et al 2010). In einem Modell wurde das Ganglion trigeminale bei Ratten elektrisch gereizt, wodurch eine Plasmaproteinextravasation (PPE) an der Dura mater als Surrogatmarker für eine neurogene Inflammation induziert wurde. Unter hyperoxischen Bedingungen mit Sauerstoffpartialdrücken von über 200 mmHg kam es zu einer deutlichen Abnahme der PPE (Schuh-Hofer et al 2006). In einer Studie von Goadsby und Kollegen wurde bei Katzen der Nervus facialis elektrisch gereizt, was zur einer Dilatation der zerebralen Gefäße führte, bei der erhöhte VIP-Spiegel als Neurotransmitter des trigeminovaskulären Systems gemessen wurden (Goadsby & Shelley 1990). Derselbe Effekt wurde auch bei niederfrequenter Reizung des Ganglion sphenopalatinum und des Nucleus salivatorius superior ausgelöst (Nakai et al 1993, Suzuki et al 1990). Auch Delépine und Aubineau zeigen, dass die Reizung des Parasympathikus eine lokale Inflammation an den meningealen Gefäßen von Ratten zur Folge hat (Delepine & Aubineau 1997). Diese Studien deuten darauf hin, dass möglicherweise eine Aktivierung des peripheren Parasympathikus zur Induktion von Attacken führen kann. Die Aktivierung selbst könnte jedoch durch höhere Zentren bedingt sein. Akerman et al. zeigten eine Wirkung von Sauerstoff auf das trigeminoautonome System im Tiermodell. Dabei stellten Sie fest, dass Sauerstoff nach Auslösen des trigemino-autonomen Reflexes effektiv ist, nicht jedoch nach direkter Stimulation trigeminaler Afferenzen (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012).

2.3.2. Sauerstoff in humanen Modellen

Sauerstoff hat eventuell geringe vasokonstriktorische Effekte und es wurde sporadisch diskutiert ob dieser Effekt so den mechanischen Reiz auf trigeminale Nervenfasern reduziert (Nelson et al 1980). In einer Studie von Kawamura wurde der vasokonstriktorische Effekt bei Clusterpatienten während einer Attacke diskutiert. Clusterattacken von Patienten in der aktiven Phase wurden placebokontrolliert mit hyperbarem Sauerstoff behandelt. Es zeigte sich daraufhin eine Reduktion des Blutflusses meningealer Gefäße der Patienten mit Sauerstofftherapie im Vergleich zur Placebogruppe (Kawamura et al 1991). Sauerstoff hemmt zudem die Freisetzung von Neurotransmittern an trigeminalen Afferenzen. So könnte es die Entstehung einer lokalen aseptischen Entzündung verhindern: Bei Clusterpatienten ist die Konzentration von CGRP im venösen Blut während einer Attacke erhöht und sinkt nach inhalativer Behandlung mit Sauerstoff wieder auf den Ausgangswert (Goadsby & Edvinsson 1994). Auch die Konzentration von Substanz P in der Nasenschleimhaut von Clusterpatienten lässt sich durch Sauerstoffapplikation verringern (Di Sabato et al 1993). In einer anderen Studie wurde die Wirkung von Sauerstoff auf einen experimentellen Schmerz untersucht. Gesunde Probanden erhielten Nitroglycerin intravenös verabreicht, wodurch ein Kopfschmerz ausgelöst wurde. Dieser experimentell evozierte Schmerz wurde dann placebokontrolliert mit Sauerstoff oder Atemluft behandelt. Es zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen der Sauerstoff- und der Placebogruppe (Daugaard et al 2010).

2.4. Humane Schmerzmodelle

Studien am Patienten wurden sowohl mit spontan auftretenden als auch durch Trigger induzierte Clusterattacken durchgeführt. Außerdem wurden verschiedene humane Schmerzmodelle entwickelt, mit dem Ziel den trigeminoautonomen Reflex auszulösen. Im Gegensatz zum Tierversuch sind im Rahmen experimenteller Schmerzmodelle beim Menschen Reizableitungen in den trigeminalen Kerngebieten und eine Stimulation im Nucleus salivatorius nicht möglich. In der Literatur sind verschiedene Modelle zur nozizeptiven Reizung in der Peripherie beschrieben. Zu den etablierten Kopfschmerzmodellen zählen chemische Reizapplikationen wie Capsaicin, Ammoniak und Nitroglycerin (Iversen et al 1989, May et al 1998b, Stankewitz et al 2010). Auch mechanische und thermische Reize werden für experimentelle Schmerzen eingesetzt

(Becerra et al 1999, Drummond 1995). Freese konnte zeigen, dass die subkutane Injektion von Capsaicin in die Stirn (V1) bei gesunden Probanden zuverlässig zum Auslösen des trigeminoautonomen Reflexes führt (Freese et al 2003). Die Wirkung von Sauerstoff auf den trigeminoautonomen Reflex ist bisher nicht untersucht. Standardisierte Studien zur Wirkweise von Sauerstoff auf trigeminale Schmerzen und autonome Symptome fehlen sowohl bei Gesunden als auch bei Clusterkopfschmerzpatienten. Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit genau diesem Thema.

3. Methoden

Ziel dieser monozentrischen, prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung war es, bei Patienten mit einem episodischen oder chronischen Clusterkopfschmerz und gesunden Probanden ohne primäre Kopfschmerzerkrankung einen standardisierten experimentellen trigeminalen Schmerzreiz mittels intranasalem Capsaicin einzusetzen, um die Wirksamkeit einer 20 minütigen verblindeten Inhalation von Sauerstoff oder Atemluft auf:

1. die Schmerzintensität auf der Visuellen Analogskala (VAS)
2. und die Tränensekretion (mittels Schirmer-Test gemessen)

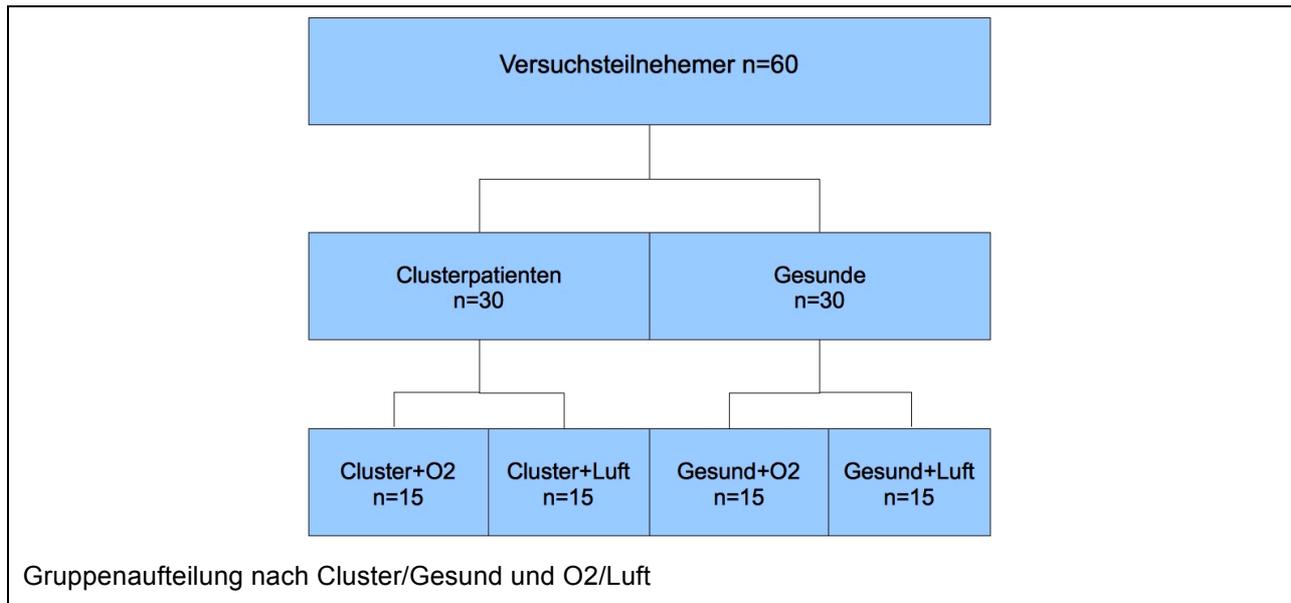
vor Beginn und 15 min nach Beginn der Inhalation zu ermitteln.

3.1. Versuchsteilnehmer

3.1.1. Gruppen

Untersucht wurden zwei Gruppen. Zum einen Patienten, die an Clusterkopfschmerz leiden (n=30), hierbei wurden sowohl Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz, primär chronischem Clusterkopfschmerz, sowie sekundär chronischem Clusterkopfschmerz eingeschlossen. Die zweite Gruppe bestand aus gesunden Probanden. Diese beiden Gruppen wurden geteilt. Jeweils die Hälfte der Clusterpatienten (n=15) und der gesunden Probanden wurde verblindet mit reinem Sauerstoff beatmet, die andere Hälfte mit Atemdruckluft (siehe Abbildung 2). Ziel dabei war, nur Patienten mit einem gesicherten Clusterkopfschmerz gemäß der ICHD-3 Kriterien einzuschließen. Hierzu war ein ärztliches Gespräch durch einen in der Diagnostik und Therapie von Kopfschmerzerkrankungen erfahrenen Neurologen der Studienteilnahme vorgeschaltet. Zusätzlich wurden die Teilnehmer gebeten, einen klinisch-diagnostischen Fragebogen auszufüllen, der die Diagnosekriterien gemäß ICHD-3 für episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz erfasst (Olesen 2013). Sämtliche Versuchsteilnehmer mussten schriftlich in den Versuch einwilligen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (P3465). Die Deklaration von Helsinki in der aktuell gültigen Fassung wurde befolgt.

Abbildung 2 – Gruppen



3.1.2. Randomisierung

Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert als Parallelgruppendesign. Eine unbeteiligte Person erstellte mittels Zufallsgenerator für jeden Teilnehmer eine Randomisierungsnummer, welche in einem undurchsichtigen Umschlag aufbewahrt wurde und erst unmittelbar vor Versuchsbeginn geöffnet wurde. Die Gruppenzugehörigkeit war einfach verblindet.

3.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter: ab 18 Jahren
- Schriftliche Einwilligung in die Untersuchung

Patientengruppe: Episodischer oder chronischer Clusterkopfschmerz gemäß ICHD-III (Olesen 2013)

-

Ausschlusskriterien:

- Kontaktlinsenträger (mindestens 24 Stunden Pause nach letztem Entfernen der Linsen)
- Vorbestehende Hornhautverletzung oder andere akute Augenerkrankung
- Schmerzmittel- oder Triptaneinnahme in den letzten 12 Stunden vor Studiendurchführung
- Akute sonstige Schmerzerkrankung im Kopf- oder Gesichtsbereich in den letzten 4 Wochen (z.B. Zahnschmerzen)
- Teilnahme an anderer Studie (für Medikamentenstudien innerhalb der letzten 3 Monate)
- Schweres Asthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung bzw. Ateminsuffizienz oder andere schwere Lungenerkrankung
- Allergie gegenüber Oxybuprocain oder anderen Benzoessäuren und deren Verwandten
- Vorbestehende Lungenschädigung durch Bleomycin oder Actinomycin, Einnahme von Amiodaron, Adriamycin, Menadion, Promazin, Chlorpromazin, Thioridazin und Chloroquin
- Schwangerschaft oder Stillzeit

3.1.4. Rekrutierung

Die Patienten wurden überwiegend aus der Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert, teilweise auch im Rahmen einer Patientenveranstaltung zu diesem Thema. Die gesunden Probanden wurden im Wesentlichen aus der Probandendatenbank des Instituts für Systemische Neurowissenschaften, die aus vorherigen Studien bekannt waren, rekrutiert.

3.2. Versuch

Abbildung 3 zeigt den Versuchsaufbau mit Gesichtsmaske und Schirmer-Test.

Abbildung 3 Versuchsaufbau

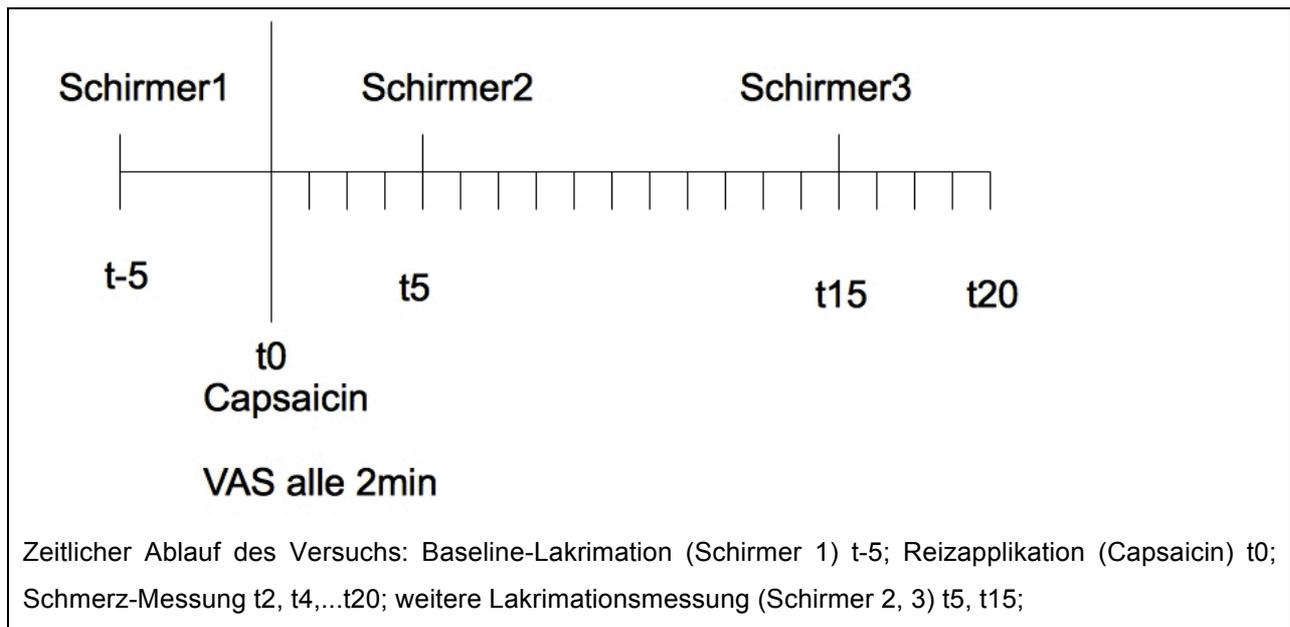


Versuchsteilnehmer während der Inhalation und Anwendung des Schirmer-Tests.

3.2.1. Versuchsablauf

Zunächst wurden alle Versuchsteilnehmer in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch über den Versuchsablauf sowie die verwendeten Materialien und Methoden informiert. Die Probanden willigten schriftlich in den Versuch ein. Die zeitliche Anordnung des Versuchs ist in Abbildung 4 in Form einer Zeitleiste dargestellt. Der Versuch begann mit der Baseline-Messung der Tränensekretion (Zeitpunkt $t-5$, fünf Minuten vor Schmerzreiz). Nach fünf Minuten wurde der Schmerzreiz einmalig appliziert (Zeitpunkt t_0). Zeitgleich begann die zwanzigminütige Inhalation. In zweiminütigen Abständen wurde die Schmerzintensität erhoben (t_2 , t_4 , t_6 ...). Die Tränensekretion wurde fünf und 15 Minuten nach Schmerzapplikation erneut ermittelt (t_5 , t_{15}). Zum Zeitpunkt t_{20} endete der Versuch.

Abbildung 4: Versuchsablauf



3.2.2. Capsaicin

Das Capsaicin-Nasenspray wurde von der klinikeigenen Apotheke aus 1,42 Milliliter (ml) Capsaicin Flüssigkeitsextrakt 3% und 10 ml raffiniertem Sesamöl hergestellt. Ein Hub enthielt 200 Microgramm (μg) Capsaicin.

3.2.3. Sauerstoff und Atemdruckluft

Die Probanden erhielten randomisiert entweder 100% Sauerstoff oder Atemdruckluft. Hierzu wurde eine Atemmaske (Firma B+P, Modell Atemmaske mit Reservoirbeutel ohne Rückatmung) verwendet. Die Flussrate wurde über ein Flowmeter reguliert und betrug für beide Gruppen zwölf Liter pro Minute. Sowohl Sauerstoff als auch Atemdruckluft wurden über die stationäre Gasversorgung des UKE bezogen.

3.2.4. Schirmer-Test

Der Schirmer-Test entspricht gängiger ophthalmologischer Praxis zur Untersuchung der Tränenfunktion des Auges (Serin et al 2007). Dabei wird ein Lackmuspapierstreifen („Mark Blu Schirmer Tear Test“, Firma Optitech, ORT, Deutschland) median des äußeren Augenwinkels zwischen Unterlid und Sklera eingehängt, der dann bei geschlossenen Augen fünf Minuten so belassen wird. Um eine Irritation der Konjunktiva

durch den Teststreifen mit verstärkter Lakrimation zu vermeiden, wurde, entsprechend der Variante Schirmer II, die Hornhaut zunächst lokal mit Oxybuprocainhydrochlorid (Conjucaïn EDO 0,4%, Bausch & Lomb GmbH, Berlin) anästhesiert.

3.2.5. Bewertung der Schmerzhaftigkeit auf der Visuellen Analogskala

Die Visuelle Analogskala (VAS) ist ein gängiges Mittel in Klinik und Forschung von Schmerzerkrankungen, um die Intensität eines Schmerzreizes zu beurteilen (Lines et al 2001). Dabei wird die Schmerzstärke von einem Betroffenen auf einer Skala von Null bis Zehn eingestuft. Der Wert Null entspricht dabei keinem Schmerz, der Wert Zehn dem stärksten vorstellbaren Schmerz.

3.2.6. Klinischer Fragebogen

Zur Dokumentation der klinischen Diagnose erfüllten alle Clusterpatienten einen Fragebogen. Erhoben wurde dabei die Kriterien der ICHD-3 für chronischen und episodischen Clusterkopfschmerz.

3.3. Propädeutik

Um die geeignetste Reizstärke zu ermitteln, wurde der Versuch mit unterschiedlich stark dosierten Capsaicinsprays ohne Intervention im Sinne einer Inhalation durchgeführt. Es wurden ausschließlich gesunde Probanden untersucht. Diese mussten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie im endgültigen Versuch erfüllen (siehe Kapitel 3.1.3.). Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, bei denen die Reizapplikation jeweils in unterschiedlichen Dosierungen vorgenommen wurde. Dafür wurden von einem Apotheker capsaicinhaltige Nasensprays in den Dosierungen 100 µg und 200 µg Wirkstoff pro Hub entwickelt. Die Messung der Lakrimation und der Schmerzstärke fand analog zum endgültigen Versuch statt. Die Messung endete 20 Minuten nach Reizapplikation. Es wurden fünf Probanden mit 100 µg gemessen und acht Probanden mit 200 µg.

3.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft und die Mittelwerte anhand von Varianzanalysen (ANOVA) und post-hoc T-Test (SPSS 20) verglichen. Wenn keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurde zusätzlich eine nichtparametrische Analyse (Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U-Test) durchgeführt. War das Kriterium der Sphärizität nach Mauchly ($p < 0,1$) nicht erfüllt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Zur Vermeidung der Kumulation des Alpha-Fehlers wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Die Anhäufung des Fehlers erster Ordnung wurde mittels Bonferroni-Korrektur berücksichtigt. Wenn nötig sind die unkorrigierten p-Werte angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt. Zum Vergleich der Schmerzwahrnehmung wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit (Messzeitpunkte, elf Stufen) sowie Gruppe (Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Gesunde, zwei Stufen) sowie Intervention (O₂ vs. Luft, zwei Stufen), durchgeführt. Analog zur Datenanalyse der Schmerzratings wurden für die Lakrimationen die Voraussetzungen zur Anwendung einer Varianzanalyse berücksichtigt. Für die Lakrimationen wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit (Messzeitpunkte, drei Stufen) sowie Gruppe (Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Gesunde, zwei Stufen) sowie Intervention (O₂ vs. Luft, zwei Stufen) angewendet. Diese wurde für jede Seite getrennt angewendet. Danach wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Seite (ipsilateral versus kontralateral, 2 Stufen) sowie Gruppe (Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Gesunde, 2 Stufen) sowie Intervention (O₂ vs. Luft, zwei Stufen) angewendet. Diese wurde getrennt für jeden der drei Messzeitpunkte durchgeführt. Zur weiteren Datenanalyse hinsichtlich Gruppenunterschiede wurden die Daten auf die Baseline normiert. Daraufhin wurde erneut eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit (Messzeitpunkte, zwei Stufen) sowie Gruppe (Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Gesunde, zwei Stufen) sowie Intervention (O₂ vs. Luft, zwei Stufen) angewendet.

4. Ergebnisse

4.1. Capsaicin als humanes Schmerzmodell für trigeminoautonome Kopfschmerzen – Propädeutik

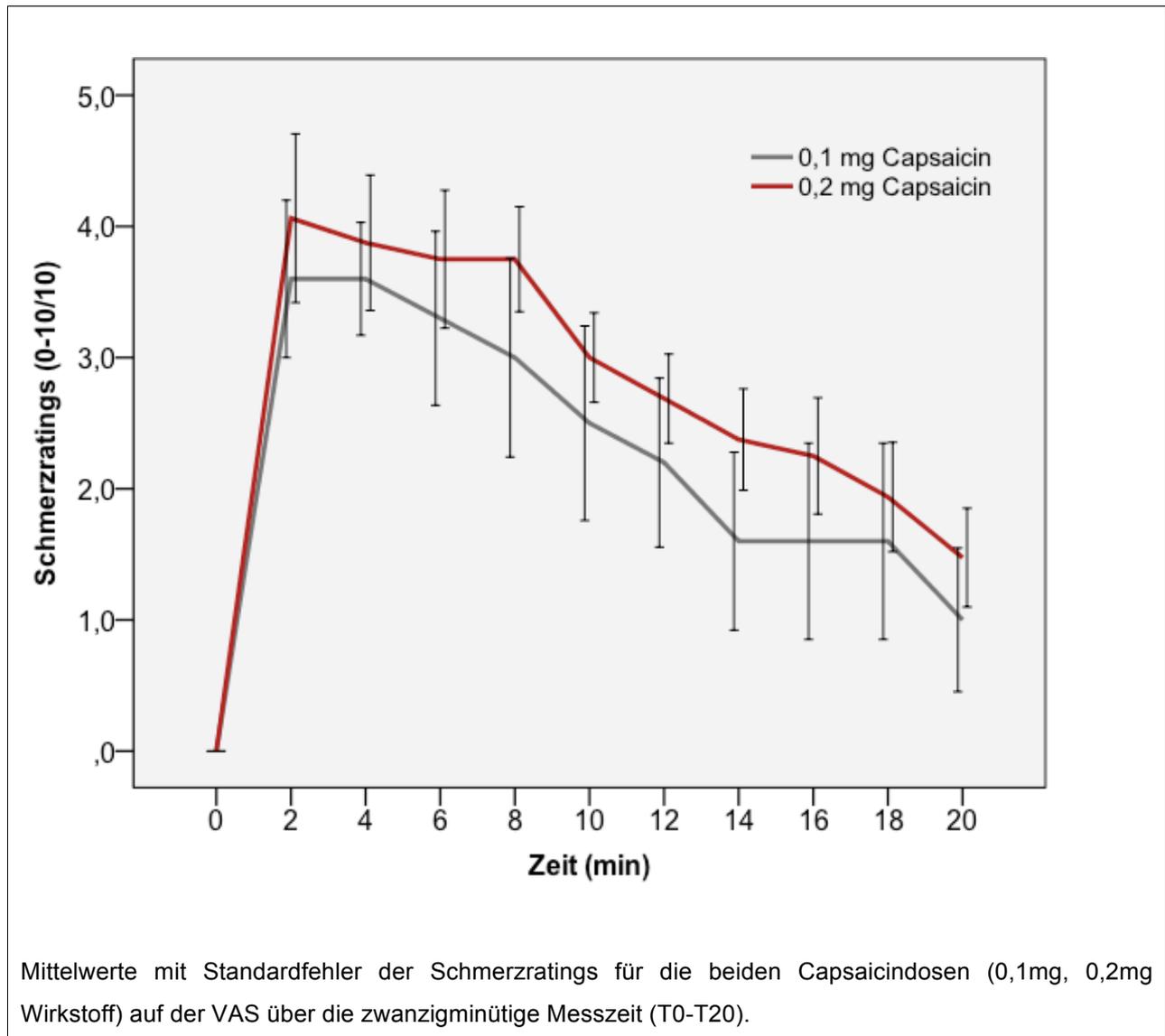
4.1.1. Pilotuntersuchung

Die Versuchsteilnehmer waren gesunde Volljährige, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (siehe Methodik 3.1.3.). Sie erhielten einen Hub capsaicinhaltiges Nasenspray, je fünf und acht Teilnehmer erhielten die Dosis 0,1 mg/Hub bzw. 0,2 mg (siehe 3.3. Propädeutik).

4.1.2 Nozizeptive trigeminale Reizung

Aus völliger Schmerzfreiheit (zum Zeitpunkt T0) wurde nach Capsaicinapplikation die maximale Schmerzintensität nach zwei Minuten (zum Zeitpunkt T2) erreicht. Danach kam es über einen Zeitraum von 18 Minuten bis zum Versuchsende zu einem kontinuierlichen Abfall der Schmerzintensität, wobei zum Versuchsende in beiden Gruppen noch leichte Schmerzen (im Mittel VAS 1-2/10) bestanden. Abbildung 5 zeigt die Mittelwerte der Schmerzratings mit Standardfehler für die beiden Gruppen.

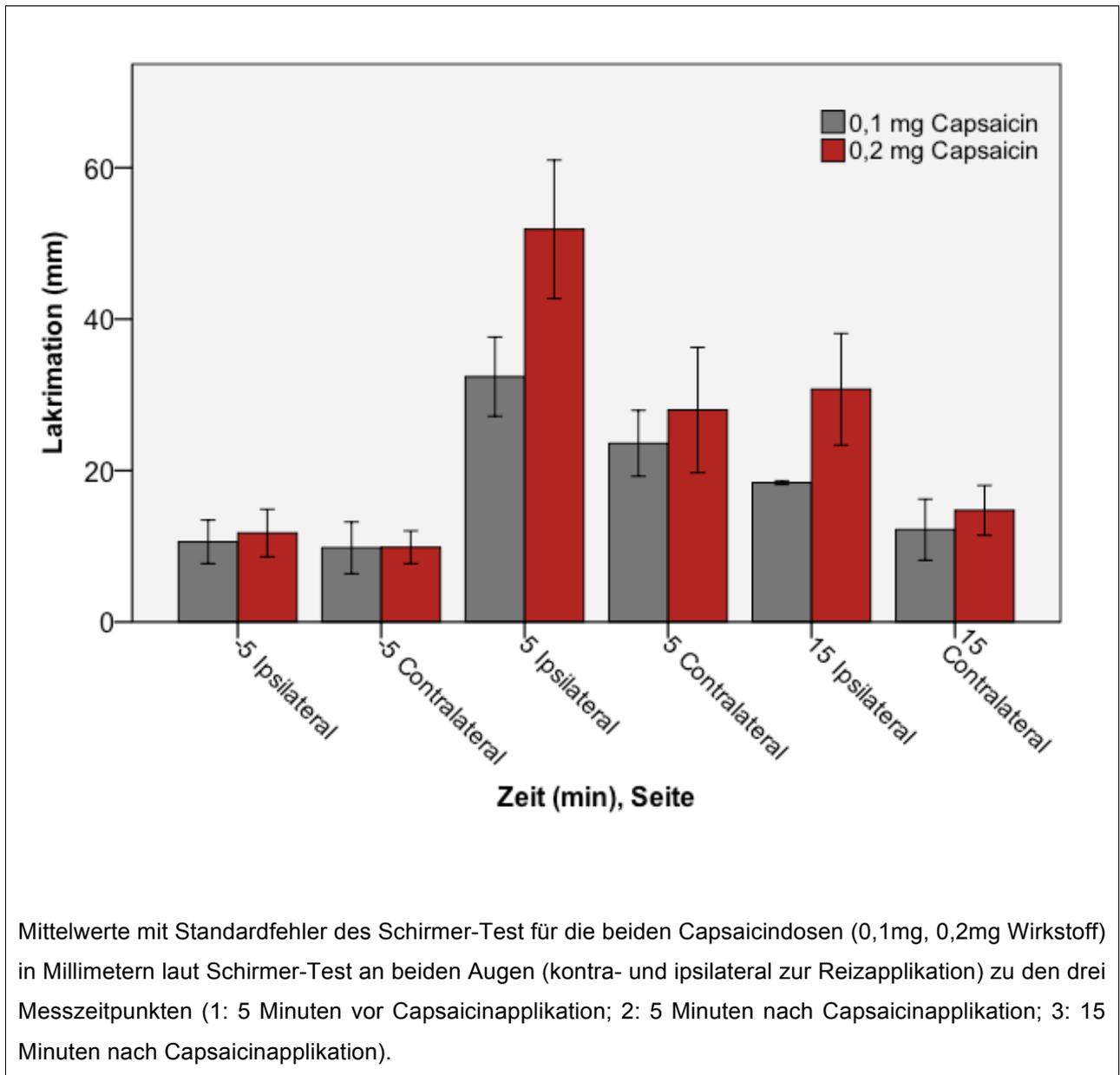
Abbildung 5: Schmerzratings für 0,1 mg und 0,2 mg Capsaicin



4.1.3. Quantifizierung der autonomen Aktivierung

Messzeitpunkt 1 gibt die Lakrimation in Ruhe vor Reiziapplikation (Baseline) an. Nach Reizapplikation (Zeitpunkt 2, fünf Minuten nach Capsaicinapplikation) kam es zu einem deutlichen Anstieg der Lakrimation. Zum Zeitpunkt 3 (15 Minuten nach Reizapplikation) kam es dann im Vergleich zum Vorwert (Zeitpunkt 2) zu einem Rückgang der Lakrimation, diese war aber im Vergleich zur Lakrimation vor Capsaicinabgabe immer noch erhöht. Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte der Lakrimation mit Standardfehler für die beiden Gruppen.

Abbildung 6: Lakrimation für 0,1 mg und 0,2 mg Capsaicin

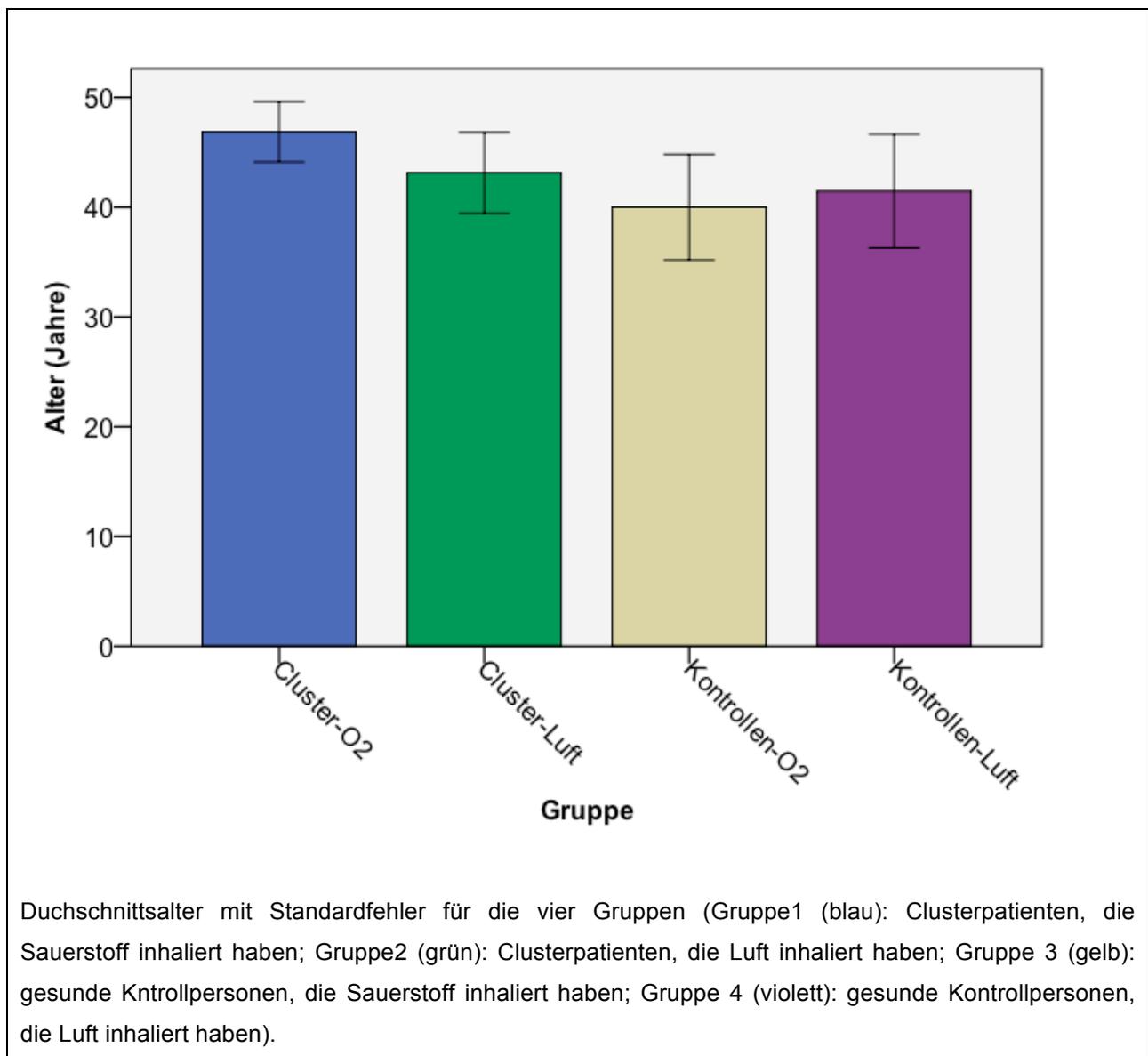


4.2. Placebokontrollierte Modulation der trigeminalen Nozizeption und autonomen Aktivierung durch Inhalation von reinem Sauerstoff

4.2.1. Epidemiologie

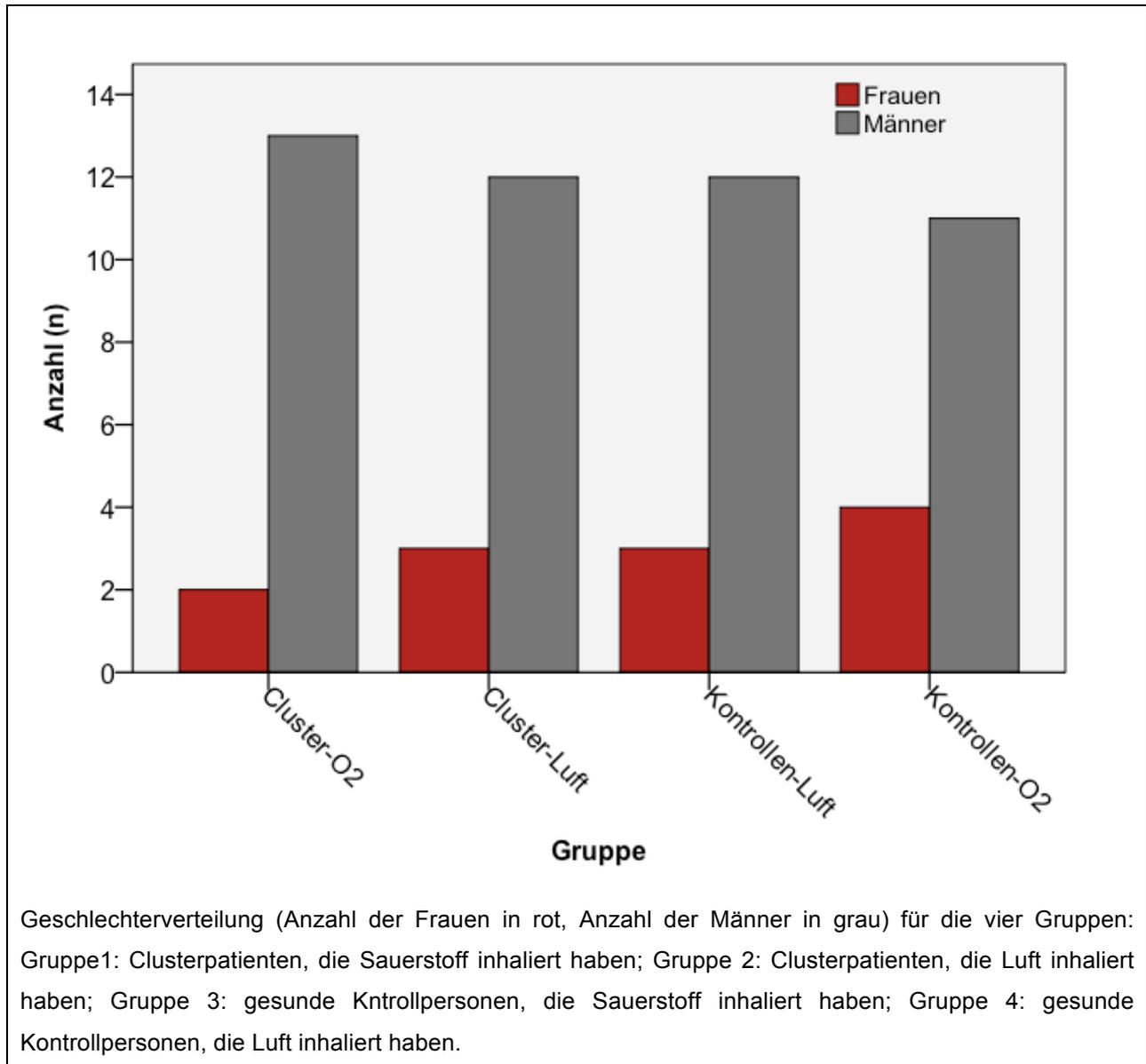
Insgesamt nahmen 60 Probanden am Versuch teil. Das Durchschnittsalter der Versuchsteilnehmer betrug 43 Jahre und lag zwischen 23 und 76 Jahren. Das Durchschnittsalter der Versuchsteilnehmer unterschied sich über die Gruppen hinweg nicht signifikant im Chi²-Test ($p=0,967$).

Abbildung 7: Alter der Versuchsteilnehmer



Es nahmen zwölf Frauen und 48 Männer teil. Die Geschlechterverteilung unterschied sich über die vier Gruppen im Chi²-Test nicht signifikant (p=0,83).

Abbildung 8: Geschlechterverteilung



Eine Übersicht der Ergebnisse des klinischen Fragebogens geben Tabelle 1 und Tabelle 2. Keiner der Teilnehmer erfüllte die Kriterien für medikamentöse Therapieresistenz (Leone et al 2004). In der Sauerstoffgruppe befanden sich acht Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz und sieben mit chronischem Clusterkopfschmerz davon drei mit primär chronischem Clusterkopfschmerz. In der Placebogruppe litten neun Patienten an der episodischen, sechs an der chronischen

Form der Erkrankung, darunter zwei primär chronisch. Jeder der Patienten mit Clusterkopfschmerz, der bereits Sauerstoff angewendet hatte, gab die Wirksamkeit mit mindestens 50% an. Neun Patienten hatten die Sauerstofftherapie noch nie angewendet.

Tabelle 1: Klinische Angaben Sauerstoffgruppe

Versuchsperson	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter in Jahren	47	25	57	54	42	52	66	50	45	47	23	35	39	40	31
Geschlecht	M	m	w	m	M	w	m	m	m	m	M	m	m	m	m
Erkrankungsbeginn	2006	2006	1984	2003	1990	2010	1996	2000	1999	1992	1998	2009	2001	2010	2000
Clusterform ¹	ECH	ECH	sCCH	pCCH	sCCH	ECH	sCCH	ECH	sCCH	pCCH	pCCH	ECH	ECH	ECH	ECH
Chronisch seit	-	-	2008	-	2005	-	1998	-	2003	-	-	-	-	-	-
Anzahl der Bouts/Jahr	5	1	-	-	-	1	-	2	-	-	-	1	2	2	2
Boutdauer in Monaten	1,5	2	-	-	-	2	-	3	-	-	-	1,5	1,5	1	1,5
Attackenanzahl/Woche	21	7	7	14	49	14	14	14	7	7	35	28	35	21	42
Attackenlänge* in Min.	60	60	90	120	45	45	50	120	60	120	45	30	60	90	60
Prädominante Seite	rechts	links	rechts	links	links	rechts	links	rechts	links						
Side locked?	Ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja						
O2 Wirksamkeit in %**	100	k.A.	k.A.	50	100	k.A.	75	100	75	75	75	k.A.	k.A.	k.A.	100
Akutmedikation ²	Suma	Zolmi	Zolmi	Suma	Suma	Zolmi	Zolmi	Zolmi	Lido	Zolmi	Zolmi	Zolmi	Zolmi	Zolmi	Suma
Prophylaxe ³	-	Vera	Topi	Vera	Topi	Vera	Vera	Vera	Vera	Vera	Topi	Vera	-	Vera	Vera
Vorerkrankungen ⁴	-	-	aHT	Depr	-	-	-	HIV	Depr	-	-	-	-	aHT	-
Vormedikation ⁴	-	-	BB	Cymb	-	-	-	aRVT	Opip	-	Test	-	-	Rami	-

* ohne Behandlung; ** k.A.: keine Anwendung

¹ Clusterform: Episodischer Clusterkopfschmerz (ECH); primär chronischer Clusterkopfschmerz (pCCH); sekundär chronischer Clusterkopfschmerz (sCCH)

² Akutmedikation: Sumatriptan (Suma); Zolmitriptan (Zolmi); Lidocain (Lido)

³ Prophylaxe: Verapamil (Vera), Topiramamat (Topi)

⁴ Vorerkrankungen/Vormedikation: arterieller Hypertonus (aHT) behandelt mit motohexal 47,5 mg; Depression (Depr) behandelt mit Cymbalta 30 mg (Cymb); HIV-Infektion behandelt mit Lamivudin und Nevirapin Depression (Depr) behandelt mit Opipramol (Opip); Testosteron 250 mg (Test) bei Transsexualität; arterieller Hypertonus (aHT) behandelt mit Ramipril 5mg (Rami);

Tabelle 2: Klinische Angaben Placebogruppe

Versuchsperson	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter	54	74	61	61	29	52	55	41	51	58	32	36	42	36	24
Geschlecht	m	m	w	m	M	m	m	w	m	m	m	w	m	m	m
Erkrankungsbeginn	1988	2008	1997	1985	2006	1997	1993	2003	2009	2007	1994	1991	2007	2000	2006
Clusterform ¹	ECH	ECH	pCCH	sCCH	ECH	ECH	sCCH	sCCH	pCCH	sCCH	ECH	ECH	ECH	ECH	ECH
Chronisch seit	-	-	-	1990	-	-	1997	2006	-	2008	-	-	-	-	-
Anzahl der Bouts/Jahr	2	2	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	1	1	2
Boutlänge in Monaten	4	1	-	-	1	2	-	-	-	-	1	2	4	1,5	1
Attackenanzahl/Woche	35	14	7	28	14	7	49	7	7	4	21	21	4	28	21
Attackenlänge* in Min.	180	120	90	90	120	20	100	60	120	60	75	150	180	90	90
Prädominante Seite	rechts	rechts	rechts	links	rechts	links	rechts	rechts	links	links	rechts	rechts	links	rechts	rechts
Side locked?	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
O2 Wirksamkeit in %**	50	75	50	100	100	100	100	100	k.A.	100	k.A.	100	100	75	k.A.
Akutmedikation ²	Zolmi	Zolmi	Zolmi	O2	O2	Zolmi	Suma	Zolmi	Suma	O2	Suma	Zolmi	O2	Zolmi	Zolmi
Prophylaxe ³	Topi	-	Vera	Vera	Vera	-	Topi	Topi	Vera	Vera	Vera	Topi	-	Vera	Vera
Vorerkrankungen ⁴	-	-	-	Thrb	-	-	-	SD	-	-	-	HypoT	-	-	-
Vormedikation ⁴	-	-	-	Mrm	-	-	-	l-Tyx	-	-	-	Etil	-	-	-

* ohne Behandlung; ** k.A.: keine Anwendung

¹ Clusterform: Episodischer Clusterkopfschmerz (ECH); primär chronischer Clusterkopfschmerz (pCCH); sekundär chronischer Clusterkopfschmerz (sCCH)

² Akutmedikation: Sumatriptan (Suma); Zolmitriptan (Zolmi); Lidocain (Lido)

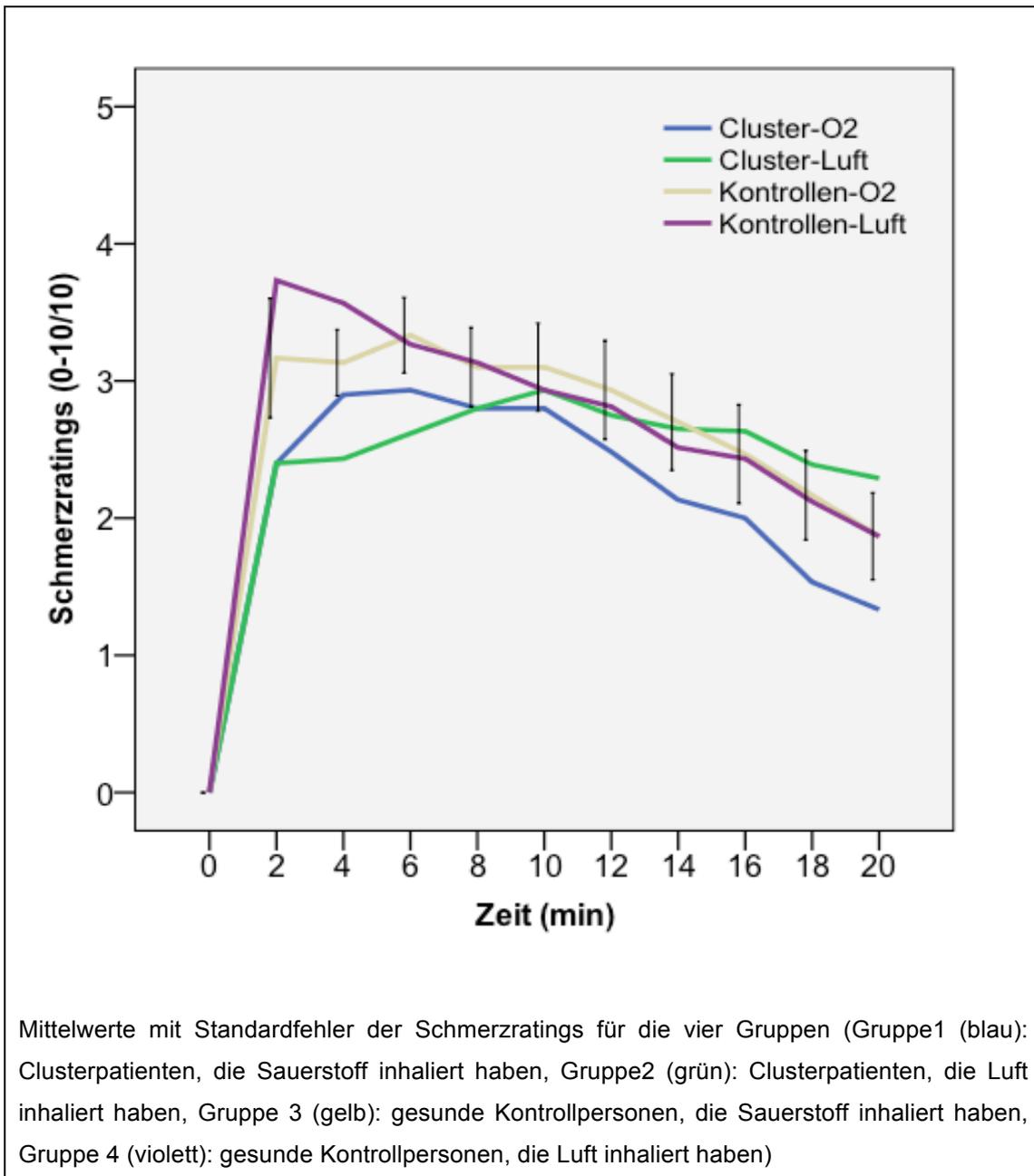
³ Prophylaxe: Verapamil (Vera), Topiramate (Topi)

⁴ Vorerkrankungen/Vormedikation: Thrombose (Thrb) behandelt mit Marcumar (Mrm); Hypothyreose (SD) behandelt mit L-Thyroxin; arterieller Hypotonus (HypoT) behandelt mit Etilefril (Etil)

4.2.2. Nozizeptive trigeminale Reizung

Alle vier Gruppen zeigten von Schmerzfreiheit ausgehend einen Anstieg der Schmerzintensität nach Capsaicinapplikation bis zu einem Maximalwert von 3,7 von 10 mit anschließender Abnahme der Schmerzintensität. Abbildung 9 zeigt die Mittelwerte der Schmerzratings mit Standardfehler für die vier Gruppen laut VAS über die zwanzigminütige Messzeit (T0-T20).

Abbildung 9: Schmerzratings



Ein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tafel 1) zeigte sich lediglich über die Zeit, nicht jedoch zwischen den Gruppen oder der Intervention.

Tafel 1: Varianzanalyse der Schmerzratings

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Zeit
Abhängige Variable:	Schmerzratings

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{2.8, 156.9} = 50,15, p < 0,001$
-------	-------------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{2.8, 156.9} = 1,54, p = 0,12$
Zeit * Intervention:	$F_{2.8, 156.9} = 0,68, p = 0,75$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{2.8, 156.9} = 1,44, p = 0,16$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1, 56} = 0,92, p = 0,34$
Intervention:	$F_{1, 56} = 0,16, p = 0,69$

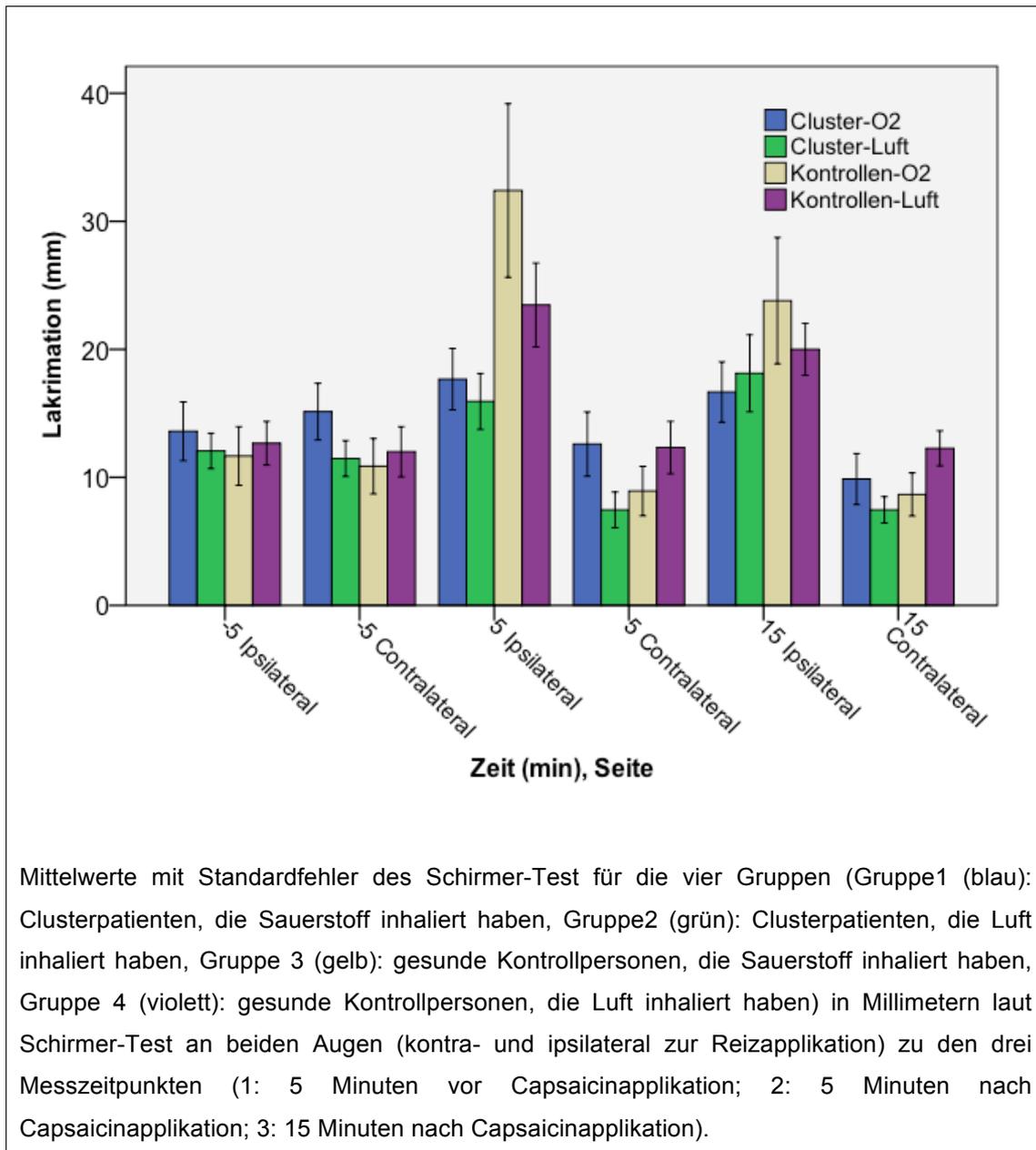
Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,84, p = 0,77$
------------------------	------------------------------

4.2.3. Modulation begleitender autonomer Symptome

Messzeitpunkt 1 gibt die Lakrimation vor Reizapplikation an (Baseline). Zum Messzeitpunkt 2 (fünf Minuten nach Reizapplikation) war die ipsilaterale Lakrimation bei allen Gruppen erhöht (Abbildung 10). Am kontralateralen Auge kam es nach Reizapplikation zu keinem Anstieg der Lakrimation.

Abbildung 10: Lakrimation



Ein statistisch signifikanter Effekt für die ipsilaterale Lakrimation (siehe Tafel 2) zeigte sich lediglich über die Zeit, nicht jedoch zwischen den Gruppen oder der Intervention.

Tafel 2: Varianzanalyse der ipsilateralen Lakrimation

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Zeit
Abhängige Variable:	Ipsilaterale Lakrimation

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{1.7, 94.9} = 23,93, p < 0,001$
-------	------------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{1.7, 94.9} = 8,06, p = 0,001$
Zeit * Intervention:	$F_{1.7, 94.9} = 1,68, p = 0,19$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{1.7, 94.9} = 1,53, p = 0,22$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1,56} = 3,28, p = 0,75$
Intervention:	$F_{1,56} = 0,67, p = 0,42$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 0,36, p = 0,55$
------------------------	-----------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die kontralaterale Lakrimation (siehe Tafel 3) zeigte sich lediglich über die Zeit, nicht jedoch zwischen den Gruppen oder der Intervention.

Tafel 3: Varianzanalyse der kontralateralen Lakrimation

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Zeit
Abhängige Variable:	kontralaterale Lakrimation

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{2, 112} = 6,18, p = 0,003$
-------	--------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{2, 112} = 2,58, p = 0,80$
Zeit * Intervention:	$F_{2, 112} = 0,71, p = 0,49$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{2, 112} = 6,70, p = 0,51$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1,56} = 0,01, p = 0,91$
Intervention:	$F_{1,56} = 0,10, p = 0,75$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 4,10, p = 0,048$
------------------------	------------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Lakrimation zum Messzeitpunkt 1 (siehe Tafel 4) zeigte sich weder für die Seite, noch zwischen den Gruppen oder der Intervention.

Tafel 4: Varianzanalyse der Lakrimation zum Messzeitpunkt 1

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Seite
Abhängige Variable:	Lakrimation zum Messzeitpunkt 1

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{1, 56} = 0,05, p < 0,82$
-------	------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{1, 56} = 1,04, p = 0,31$
Zeit * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,72, p = 0,40$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,92, p = 0,34$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1, 56} = 0,46, p = 0,50$
Intervention:	$F_{1, 56} = 0,17, p = 0,68$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,96, p = 0,33$
------------------------	------------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Lakrimation zum Messzeitpunkt 2 (siehe Tafel 5) zeigte sich für die Seite und die Gruppen, nicht jedoch für die Intervention.

Tafel 5: Varianzanalyse der Lakrimation zum Messzeitpunkt 2

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Seite
Abhängige Variable:	Lakrimation zum Messzeitpunkt 2

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Seite:	$F_{1, 56} = 48,75, p < 0,001$
--------	--------------------------------

Interaktion:

Seite * Gruppe:	$F_{1, 56} = 9,34, p = 0,003$
Seite * Intervention:	$F_{1, 56} = 1,68, p = 0,20$
Seite * Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 5,21, p = 0,026$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1, 56} = 4,61, p = 0,036$
Intervention:	$F_{1, 56} = 1,29, p = 0,26$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,02, p = 0,90$
------------------------	------------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Lakrimation zum Messzeitpunkt 3 (siehe Tafel 6) zeigte sich lediglich für die Seite, nicht jedoch für die Gruppen oder die Intervention.

Tafel 6: Varianzanalyse der Lakrimation zum Messzeitpunkt 3

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Seite
Abhängige Variable:	Lakrimation zum Messzeitpunkt 3

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{1, 56} = 58,37, p < 0,001$
-------	--------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{1, 56} = 1,05, p = 0,31$
Zeit * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,45, p = 0,51$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 4,56, p = 0,037$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1, 56} = 2,04, p = 0,16$
Intervention:	$F_{1, 56} = 0,02, p = 0,90$

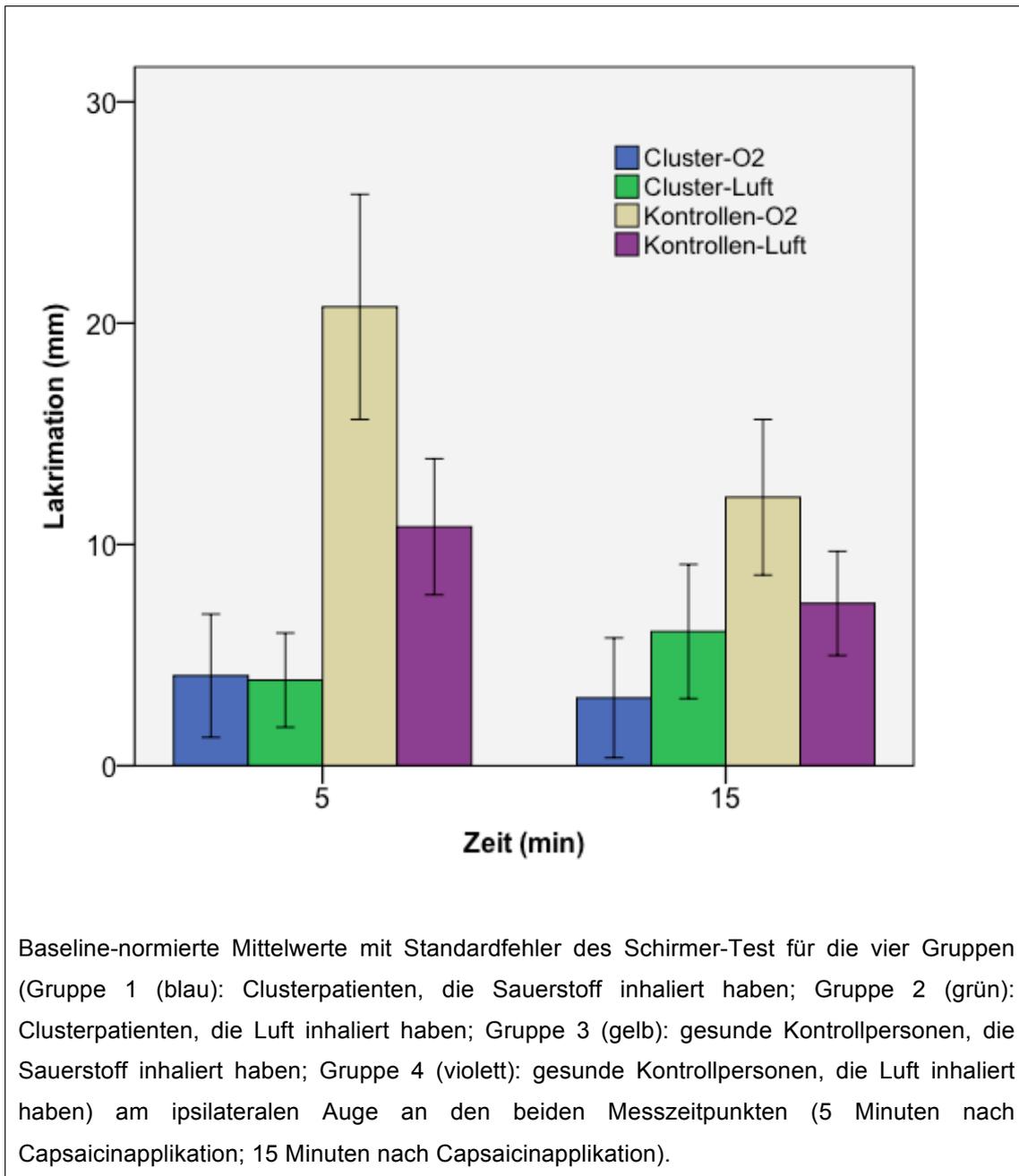
Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,01, p = 0,93$
------------------------	------------------------------

4.2.3.1. Baseline-normierte Datenanalyse der Modulation autonomer Aktivierung

Zur weiteren Datenanalyse wurden die Lakrimationen durch Subtraktion auf die Baseline normiert, um die Anzahl der auswertungsrelevanten Faktoren zu reduzieren und die statistisch nicht signifikanten Schwankungen der Baseline zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Tafel 4) zu neutralisieren. Abbildung 11 zeigt die Mittelwerte \pm Standardfehler für die Baseline-normierte Lakrimation in Millimeter (mm) der vier Gruppen.

Abbildung 11: Baseline-normierte ipsilaterale Lakrimation



Ein statistisch signifikanter Effekt für die Baseline-normierte ipsilaterale Lakrimation (siehe Tafel 7) zeigte sich über die Zeit und für die Gruppen, nicht jedoch für die Intervention.

Tafel 7: Varianzanalyse der Baseline-normierten ipsilateralen Lakrimation

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Zeit
Abhängige Variable:	Ipsilaterale Lakrimation

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{1, 56} = 5,34, p = 0,03$
-------	------------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{1, 56} = 7,96, p = 0,007$
Zeit * Intervention:	$F_{1, 56} = 3,14, p = 0,08$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 0,17, p = 0,68$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1, 56} = 8,11, p = 0,006$
Intervention:	$F_{1, 56} = 1,00, p = 0,32$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1, 56} = 2,16, p = 0,15$
------------------------	------------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Baseline-normierte kontralaterale Lakrimation (siehe Tafel 8) zeigte sich über die Zeit und für die Gruppen, nicht jedoch für die Intervention.

Tafel 8: Varianzanalyse der Baseline-normierten kontralateralen Lakrimation

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Zeit
Abhängige Variable:	kontralaterale Lakrimation

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Zeit:	$F_{1,56} = 0,98, p = 0,33$
-------	-----------------------------

Interaktion:

Zeit * Gruppe:	$F_{1,56} = 0,59, p = 0,44$
Zeit * Intervention:	$F_{1,56} = 0,89, p = 0,35$
Zeit * Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 0,67, p = 0,42$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1,56} = 4,16, p = 0,046$
Intervention:	$F_{1,56} = 0,57, p = 0,45$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 0,67, p = 0,42$
------------------------	-----------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Baseline-normierte Lakrimation zum Messzeitpunkt 2 (siehe Tafel 9) zeigte sich für die Seite und für die Gruppen, nicht jedoch für die Intervention.

Tafel 9: Varianzanalyse der Baseline-normierten Lakrimation zum Messzeitpunkt 2

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Seite
Abhängige Variable:	Lakrimation zum Messzeitpunkt 2

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Seite:	$F_{1,56} = 51,41, p < 0,001$
--------	-------------------------------

Interaktion:

Seite * Gruppe:	$F_{1,56} = 7,91, p = 0,007$
Seite * Intervention:	$F_{1,56} = 2,71, p = 0,11$
Seite * Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 4,12, p = 0,047$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

Gruppe:	$F_{1,56} = 10,74, p = 0,002$
Intervention:	$F_{1,56} = 1,15, p = 0,29$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 0,48, p = 0,49$
------------------------	-----------------------------

Ein statistisch signifikanter Effekt für die Baseline-normierte Lakrimation zum Messzeitpunkt 3 (siehe Tafel 10) zeigte sich für die Seite und für die Gruppen, nicht jedoch für die Intervention.

Tafel 10: Varianzanalyse der Baseline-normierten Lakrimation zum Messzeitpunkt 3

Innersubjektfaktoren:

Unabhängige Variable:	Seite
Abhängige Variable:	Lakrimation zum Messzeitpunkt 3

Zwischensubjektfaktoren:

Gruppe (2)
Intervention (2)

Tests der Innersubjekteffekte

Haupteffekte:

Seite:	$F_{1,56} = 59,82, p < 0,001$
--------	-------------------------------

Interaktion:

Seite * Gruppe:	$F_{1,56} = 0,34, p = 0,56$
Seite * Intervention:	$F_{1,56} = 1,16, p = 0,29$
Seite * Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 3,06, p = 0,09$

Tests der Zwischensubjekteffekte

Haupteffekte:

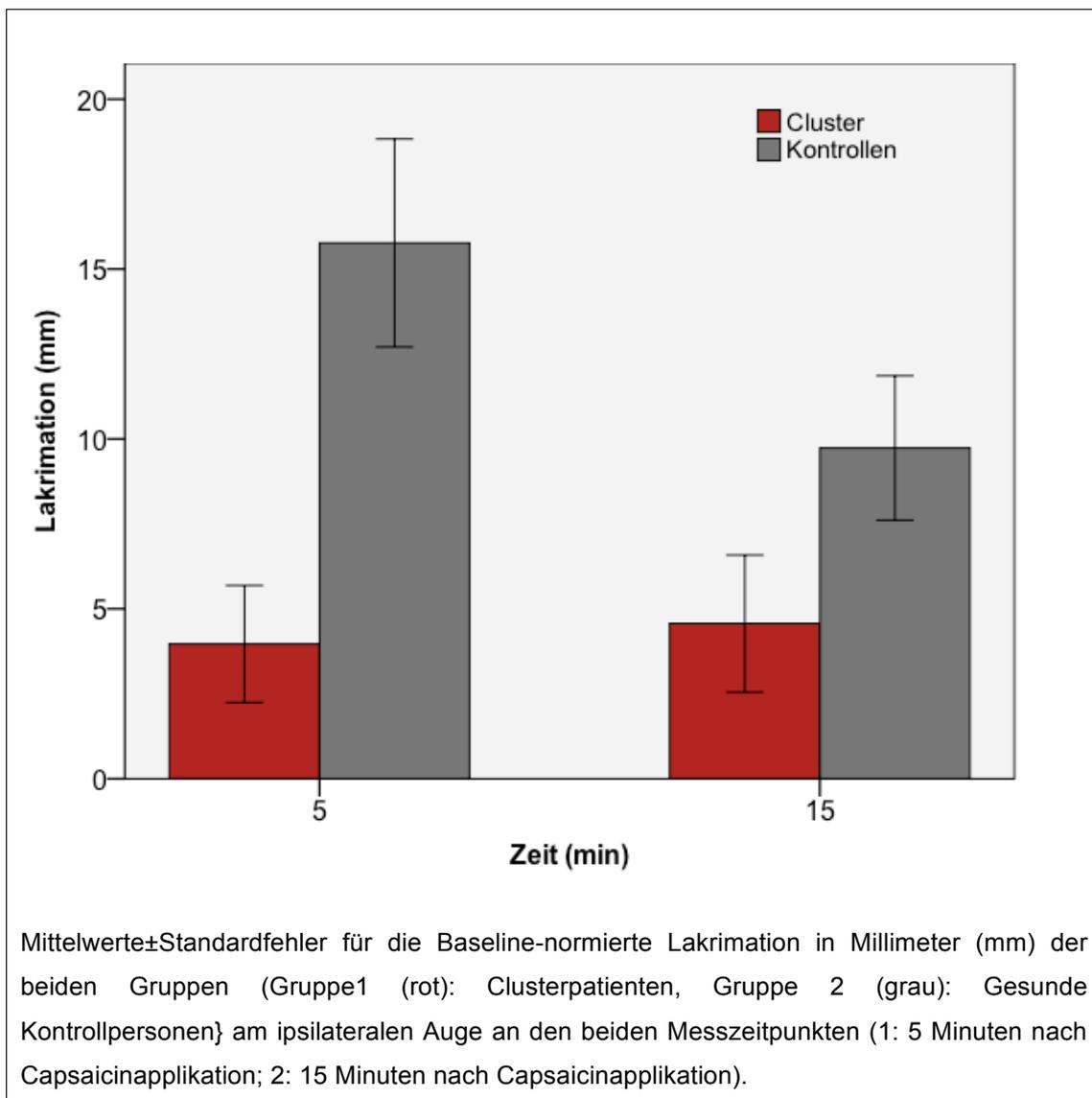
Gruppe:	$F_{1,56} = 4,90, p = 0,03$
Intervention:	$F_{1,56} = 0,06, p = 0,81$

Interaktion:

Gruppe * Intervention:	$F_{1,56} = 0,68, p = 0,41$
------------------------	-----------------------------

Da sich die Gruppen zu keinem Messzeitpunkt hinsichtlich der Intervention unterschieden haben, wurden die Daten für Sauerstoff und Atemluft für beide Gruppen gepoolt (Abbildung 12). Es zeigte sich eine stärkere Lakrimation der Kontrollgruppe gegenüber den Patienten mit Clusterkopfschmerz. Der Unterschied war statistisch signifikant (siehe Tafeln 7, 9, 10)

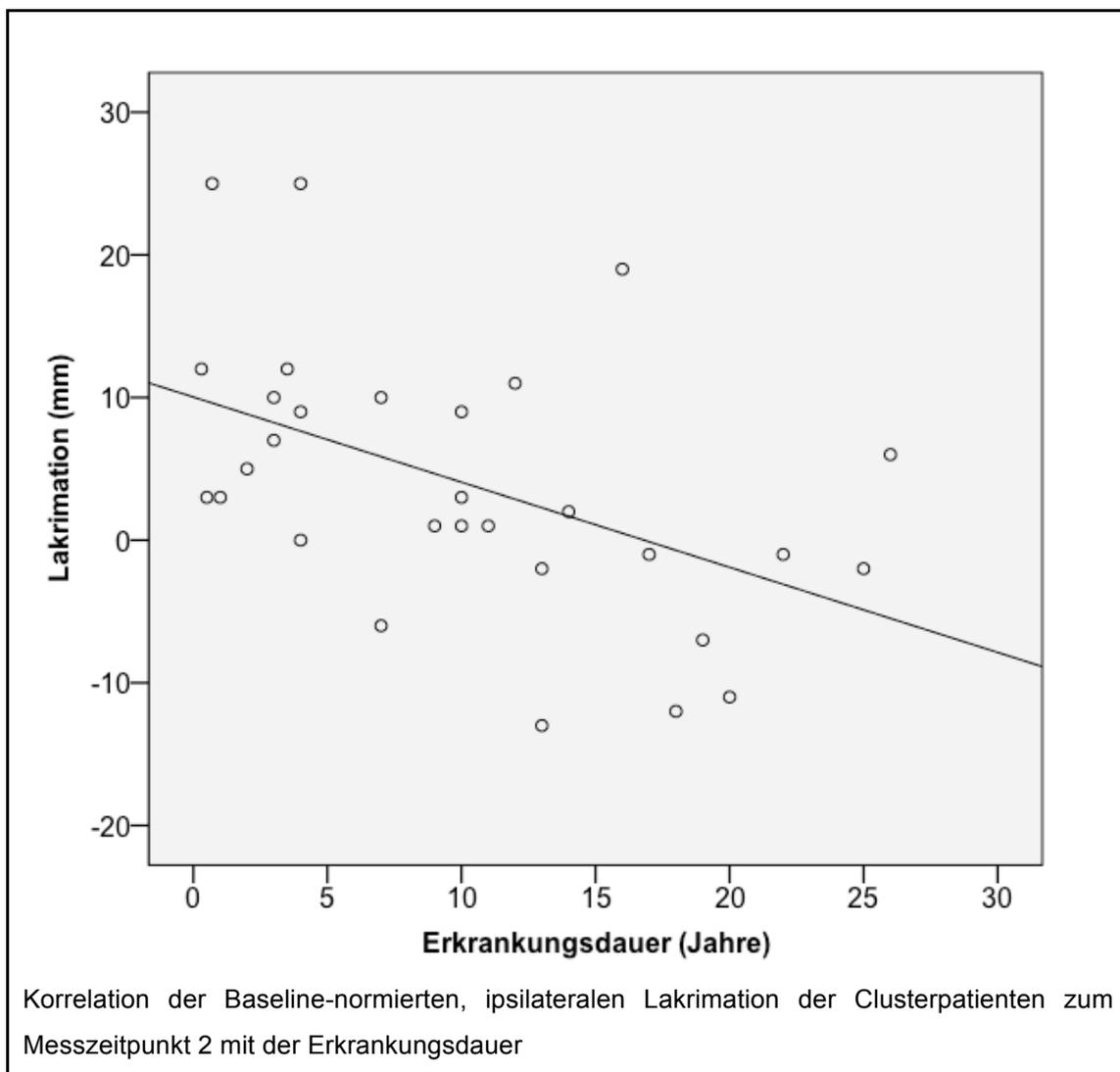
Abbildung 12: Gepoolte, Baseline-normierte Lakrimation



Mittelwerte \pm Standardfehler für die Baseline-normierte Lakrimation in Millimeter (mm) der beiden Gruppen (Gruppe1 (rot): Clusterpatienten, Gruppe 2 (grau): Gesunde Kontrollpersonen) am ipsilateralen Auge an den beiden Messzeitpunkten (1: 5 Minuten nach Capsaicinapplikation; 2: 15 Minuten nach Capsaicinapplikation).

Für die Baseline-normierte Lakrimation von Clusterpatienten zum Messzeitpunkt 2 wurde eine bivariante Korrelation nach Pearson zwischen Erkrankungsdauer in Jahren und der Lakrimation im Schirmer-Test berechnet, die ein signifikante mittelstarke negative Korrelation ergab ($r=0,481$; $p=0,007$). Abbildung 13 zeigt die Korrelation zwischen Lakrimation und Erkrankungsdauer bei Clusterpatienten.

Abbildung 13: Korrelation von Lakrimation und Erkrankungsdauer



5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde ein humanes Schmerzmodell zur Untersuchung des trigeminoautonomen Reflexes eingesetzt, in dem die intranasale Applikation von Capsaicin über einen lokalen Schmerzreiz zu einer ipsilateralen autonomen Aktivierung des ersten Trigeminusastes führt. Auf der Basis von klinischen Überlegungen sollte untersucht werden, ob die Inhalation von reinem Sauerstoff einen Effekt auf den trigeminoautonomen Reflex hat. Es konnte weder bei Patienten mit Clusterkopfschmerz noch in der gesunden Kontrollgruppe eine Modulation der Schmerzwahrnehmung oder des Ausmaßes der autonomen Aktivierung durch die Inhalation von 100% Sauerstoff gefunden werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Ausmaß der autonomen Aktivierung nach nozizeptiver Triggerung bei Clusterpatienten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert ist. Zudem korreliert das Ausmaß der autonomen Aktivierung negativ mit der Dauer der Erkrankung. Dies lässt vermuten, dass das Syndrom „Clusterkopfschmerz“ aber auch die Anzahl der erlittenen Attacken zu einer progredienten Beeinträchtigung der Reaktivität des kraniellen parasympathischen Systems führt.

5.1. Humanes trigeminoautonomes Schmerzmodell

Die Applikation von Capsaicin Nasenspray induziert sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Clusterkopfschmerz einen trigeminalen Schmerz sowie, als Ausdruck der parasympathischen Aktivierung, einen Anstieg des Tränenflusses. Sie stellt somit ein Modell dar, in dem analog zum Clusterkopfschmerz parallel sowohl das trigeminale als auch das parasympathische System aktiviert werden können. Die Reaktion auf die nasale Applikation deckt sich mit der Studie von Freese und Kollegen, in der bei acht gesunden Versuchsteilnehmern im ersten Trigeminusast subkutan angewandtes Capsaicin neben starken lokalen Schmerzen ebenfalls autonome Symptome auslöste (Freese et al 2003). Diese Kopplung trigeminaler Nozizeption und autonomer Aktivierung stellt somit kein spezifisches Merkmal der trigeminoautonomen Kopfschmerzen dar. Vielmehr

handelt es sich beim sogenannten trigemino-parasympathischen Reflex um einen physiologischen Reflexbogen, der dafür sorgt, dass bei ausreichender trigeminal-nozizeptiver Stimulation eine über den siebten Hirnnerven vermittelte parasympathische Antwort erfolgt (Frese et al 2003). Bei Clusterkopfschmerzen und den anderen Schmerzsyndromen aus der Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen wird dieser Reflexbogen pathologisch und ohne äußeren (nozizeptiven) Reiz ausgelöst (Goadsby 2005b) und vermutlich durch einen zentralen Schrittmacher induziert (May 2005). In unserem Modell setzte der Schmerz sofort nach Reizapplikation ein und steigerte sich über mehrere Minuten, bis es nach einem Maximum um die vierte Minute zu einem langsamen Schmerzabfall über einen Zeitraum von 16 Minuten kam, ohne dass die durchschnittliche Schmerzintensität zum Ende dieses Zeitfensters auf Null absank. Im statistischen Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Beurteilung der Schmerzhaftigkeit des Reizes zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Clusterkopfschmerz. Folglich führt die vorbestehende trigeminale Schmerzkrankung (die durch häufige und stärkste Schmerzattacken gekennzeichnet ist) nicht dazu, dass die experimentell induzierten Schmerzen als weniger intensiv empfunden werden. Unser Ergebnis weicht von vorangegangenen Studien (Holle et al 2012) zu experimentellem Schmerz bei Clusterkopfschmerz ab. Eine Studie von Holle und Mitarbeitern zeigte bei Clusterpatienten eine Fazilitierung der trigeminalen Nozizeption auf der betroffenen Seite im Vergleich zu Gesunden, wenn nach beidseitiger elektrischer Stimulation der Lidschlagreflex abgeleitet wurde (Holle et al 2012). Unsere Daten konnten auf behavioraler Ebene diese ipsilaterale Fazilitierung bei Clusterpatienten außerhalb der Attacke nicht bestätigen. Gründe für diese abweichenden Ergebnisse könnten an den jeweils angewandten Methoden liegen. Bei Holle und Mitarbeitern erfolgte die nozizeptive Reizung des ersten Trigeminusastes elektrisch, während in unserem Modell chemisch im Gegensatz zum vorliegenden Modell mit Capsaicin. Als Maßeinheit für die periphere Reizantwort wurde die Latenz des Lidschlagreflexes erhoben. Die zentrale Reizverarbeitung wurde mittels Pain-related evoziertes Potentialen (PREP) ermittelt. Im Gegensatz zu diesen elektrophysiologischen Untersuchungen wurden unsere Daten mittels

Visueller Analogskala (VAS) erhoben. Holle zeigte sowohl eine periphere als auch zentrale Faszilitierung bei Clusterpatienten auf der erkrankten Seite (Holle et al 2012). Jedoch zeigten sich Unterschiede in den einzelnen Subgruppen der Clusterpatienten. Die periphere Faszilitierung war bei Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz, die sich innerhalb einer aktiven Phase befanden, besonders ausgeprägt. Die zentrale Faszilitierung zeigte sich ausschließlich bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen. Daraus folgerten die Autoren eine Hyperreagibilität des trigeminalen Systems bei Clusterpatienten in der aktiven Phase, sowie neuroplastische Veränderungen auf zentraler Ebene bei chronischen Schmerzen (Holle et al 2012). Auch frühere Arbeiten, die eine zumindest passagere Überempfindlichkeit trigeminaler nozizeptiver Fasern bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen postulieren (Fanciullacci et al. 1997), konnten mit unseren Daten nicht bestätigt werden. Auch hierbei könnten die abweichenden Ergebnisse durch die unterschiedliche Methodik erklärt werden. In der Studie von Fanciullacci und Mitarbeitern wurde Nitroglycerin sublingual appliziert (Fanciullacci et al. 1997). Dies löste bei Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen, die sich in einer aktiven Phase befanden, eine Attacke aus. Bei Patienten außerhalb der aktiven Phase konnte keine Attacke durch Nitroglycerin ausgelöst werden. Zusätzlich wurde die Konzentration von Calcitonin gene-related Peptid (CGRP) im peripheren Blut vor und nach Reizapplikation gemessen. Dabei zeigten sich bei Patienten in der aktiven Phase basal erhöhte CGRP-Level, woraus die Autoren eine Hyperaktivität des trigeminovaskulären Systems folgerten (Fanciullacci et al. 1997).

5.2. Beeinflussung der Schmerzhaftigkeit von Capsaicin durch Sauerstoff

Sauerstoff hatte im vorliegenden Modell keinen Einfluss auf die Schmerzhaftigkeit nach trigeminaler Reizung, welches die im Folgenden diskutierten Gründe haben kann.

5.2.1. Einfluss der Art der Sauerstoffapplikation

Die Inhalation mit Sauerstoff erfolgte hinsichtlich Dosierung, Dauer und Form der Applikation nach den Therapieleitlinien der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) für die Akutbehandlung des Clusterkopfschmerzes (May et al 2006) mit 100% Sauerstoff bei einer Flussrate von zwölf l/min über eine Maske mit Reservoirbeutel ohne Rückatmung. Die Intervention mit Sauerstoff hatte jedoch im Vergleich zur Inhalation von Raumluft keinen signifikanten Einfluss auf die Capsaicin-induzierte Schmerzhaftigkeit. Experimentelle Daten (Schuh-Hofer et al 2006) liefern ebenso wie kontrollierte klinische Studien zur Therapie von Clusterattacken (Cohen et al 2009) Hinweise darauf, dass für ausreichende analgetische Effekte bei Clusterkopfschmerz eine genügend hohe inspiratorische Sauerstofffraktion in der Atemluft ($F_i O_2$) benötigt wird, die erst ab einer bestimmten Flussrate erreicht wird (Cohen et al 2007). Basierend auf anästhesiologischen Studien und klinischen Erfahrungswerten kann bei der vorliegenden Anwendung eine $F_i O_2$ von 100% angenommen werden und es ist keine weitere Steigerung zum Beispiel durch den alleinigen Einsatz eines Demand-Ventils zu erwarten (Slessarev et al 2006). Dies ist aber kritisch, denn im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Plasmaprotein-Extravasation als Maß der meningealen Inflammation durch Sauerstoffinhalation dosisabhängig gehemmt wird (Schuh-Hofer et al 2006). Möglicherweise lässt sich – in Abgrenzung zum klinischen Schmerzsyndrom – das gewählte Schmerzmodell nur durch zusätzliche Maßnahmen wirksam beeinflussen, die zu einer weiteren Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks im Blut (pO_2) führt. Dies könnte beim Menschen zum Beispiel durch den kombinierten Einsatz eines Demand-Ventils, welches auch bei hohen Atemfrequenzen einen suffizienten Flow bei einer $F_i O_2$ von 100% erlaubt, und einer kontrollierten Hyperventilation erreicht werden (Rozen & Fishman 2013).

5.2.2. Einfluss der Schmerzintensität

Clusterattacken sind extrem schmerzhaft (May 2005). Frauen mit Clusterkopfschmerzen bewerten die Clusterattacken schmerzhafter als die

Wehenschmerzen bei Geburten (May 2005). Auf der Visuellen Analogskala (VAS) werden Clusterattacken meist mit einer Stärke zwischen 7 bis 10 von 10 angegeben (Manzoni et al 1983). Die Applikation des Capsaicin-Nasensprays löste hingegen eine Schmerzintensität von 3 bis 4 von 10 auf der Visuellen Analogskala aus. Somit ist denkbar, dass erst bei stärkerer nozizeptiver Reizung eine Schmerzstärke erreicht wird, die mit einer Clusterattacke vergleichbar ist und auch erst dann Sauerstoff schmerzlindernde Effekte hat. Dies wäre jedoch erstaunlich, da anzunehmen ist, dass jegliche Schmerzmedikation klinisch bei geringerer Schmerzausprägung wirkungsvoller ist als bei höherer Intensität (Baron & Diener 2003).

5.2.3. Capsaicin als Schmerzreiz

Möglicherweise erschwert die dynamische Änderung der Schmerzintensität über die Zeit nach intranasaler Gabe von Capsaicin die Beurteilbarkeit der Sauerstoffwirkung. Wie unsere propädeutischen Messungen zeigen, fällt der Capsaicinschmerz auch ohne jegliche Intervention kontinuierlich ab. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass Sauerstoff modulierende Effekte auf phasische, aber nicht auf tonische experimentelle Schmerzreize hat. In der klinischen Situation vermag Sauerstoff Clusterattacken, die unbehandelt circa 90 Minuten andauern, jedoch bereits nach etwa zehn Minuten zu durchbrechen (May 2005). Unser Modell setzte also einen Reiz, der lang genug anhalten sollte, um die Wirkung von Sauerstoff aufzudecken. Eine weitere Erklärung für den fehlenden Effekt könnte die Ausbildung einer Capsaicin-induzierten peripheren und zentralen Hyperalgesie sein (Treede et al 1992), die durch Sauerstoff eventuell nicht wirksam beeinflusst wird. In diesem Fall wären Schmerzratings zu ungenau, um modulierende Effekte von Sauerstoff aufzudecken. Gegebenenfalls wären Elemente der quantitativen sensorischen Testung (QST), wie mechanische Schmerzschwellen bei Nadelstichstimulation, besser geeignet (Rolke et al 2006). Problematisch ist allerdings, dass diese bislang zwar für die intraorale, nicht jedoch intranasale Anwendung etabliert sind (Pigg et al 2010).

Möglicherweise sind daher andere trigeminale Schmerzmodelle, wie die intraokuläre Reizung mit Seifenlauge (Carstens et al 1998) oder die mechanische Stimulation der Nasenscheidewand (Drummond 1995) besser geeignet. Zumindest die mechanische Reizung weist weniger starke Fluktuationen in der Schmerzhaftigkeit über die Zeit auf und ist klarer abgrenzbar als der diffuse, durch Capsaicin induzierte Brennschmerz. Zumal die Sensitisierung bei diesen Modellen nicht im Vordergrund steht (Drummond 1995).

Die intranasale Verabreichung von Capsaicin führt zu einer Aktivierung von trigeminalen nozizeptiven Transient Receptor Vanilloid 1 (TRPV1) positiven Neuronen (Evans et al 2012). Die nachfolgende parasympathische Aktivierung belegt, dass auch diese Neurone grundsätzlich am trigeminoautonomen Reflex beteiligt sind. Die Rolle der TRPV1-positiven Neurone in der Entstehung der Migräne und des Clusterkopfschmerzes ist aber noch nicht abschließend geklärt (Summ et al 2011). Auch vor diesem Hintergrund könnten andere Schmerzarten geeigneter sein, die Wirkung von Sauerstoff experimentell zu untersuchen. So konnte bei gesunden Probanden im identischen Schmerzmodell auch kein schmerzlindernder Effekt von Kohlendioxid nachgewiesen werden (Jürgens et al 2013a). Dabei wurde bei gesunden Versuchsteilnehmern die Wirkung von Kohlendioxidinhalation nach intranasaler Reizung mit Capsaicin untersucht. Trotz Hinweisen auf eine Wirksamkeit von Kohlendioxid auf das trigeminoautonome System, vermutlich durch Habituationseffekte, sowohl in tierexperimentellen Studien (Thurauf et al 1991) als auch in klinischen Studien (Hannerz & Jogstrand 1996), zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zur Placebogruppe, die Luft inhalierte (Jürgens et al 2013a). Dies ist möglicherweise ebenfalls mit den dynamischen Eigenschaften des Capsaicinmodells zu erklären (Jürgens et al 2013a).

5.2.4. Periphere statt zentrale Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes

Intranasales Capsaicin führt zu chemischer Reizung von trigeminalen Nervenendungen in der Nasenschleimhaut. Der Reiz wird über trigeminale

Kerne zum Kortex geleitet und aktiviert über einen Reflex im Hirnstamm das parasympathische System (May et al 1998b). Diese parasympathische Aktivierung löst über Vasodilatation (Goadsby & MacDonald 1985) wiederum einen trigeminalen Reiz aus, sodass ein Circulus vitiosus entsteht (Goadsby 2002). Diese Bahnen sind während einer Clusterattacke ebenfalls aktiv (May et al 2000). Daraus leiteten wir Capsaicin als geeignetes Modell für trigeminoautonome Kopfschmerzen ab, denn Capsaicin löst durch periphere Stimulation den trigeminoautonomen Reflex aus (Frese et al 2003). Bei Clusterpatienten wird dieser Reflex vermutlich zentral getriggert (Goadsby 2002). Die zirkadiane Rhythmik der Clusterattacken berücksichtigend (Kudrow 1987), wurde die posteriore hypothalamische Region als deren Schrittmacher identifiziert (May et al 1998a). Demnach könnte der Ursprung der Erkrankung nicht peripher an neurovaskulären Veränderungen des kraniellen trigeminoautonomen Systems liegen, sondern an zentralen Strukturen wie dem Hypothalamus (Goadsby 2002). Man könnte also diskutieren, dass bei den gesunden Kontrollen diese zentral modulierende Pathophysiologie fehlt und daher Sauerstoff nicht wirksam sein kann. Aus genau diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit neben gesunden Probanden auch Patienten mit Clusterkopfschmerz eingeschlossen. Jedoch zeigte sich auch bei Clusterpatienten kein signifikanter Effekt von Sauerstoff. Die fehlenden Unterschiede zwischen Kontrollen und der Patientengruppe sprechen somit gegen relevant unterschiedliche Reaktionsmuster von Patienten mit Clusterkopfschmerzen im Bezug auf die Schmerzhaftigkeit im gewählten humanen Schmerzmodell. Daraus könnte man ableiten, dass Sauerstoff nicht peripher auf das trigeminoautonome System wirkt, sondern seine Fähigkeit, Clusterattacken zu unterbinden, an zentralen Strukturen entfaltet, welche wiederum das trigeminoautonome System beeinflussen (Zenz & Jurna 1993).

5.3. Modulation der autonomen Aktivierung durch trigeminale Reizung

Sauerstoff hatte im vorliegenden Modell keinen Einfluss auf die autonome Aktivierung nach trigeminaler Reizung. Es zeigte sich jedoch eine signifikant geringere autonome Aktivierung bei Clusterpatienten gegenüber gesunden Kontrollen.

5.3.1. Aktivität des parasympathischen Systems

Wie klinisch während Clusterattacken zu beobachten ist (May 2005), führte die intranasale Applikation von Capsaicin in unserem Versuch zu einseitigen autonomen Symptomen sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Clusterkopfschmerz. Dies belegt frühere Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass Capsaicin den trigeminoautonomen Reflex ipsilateral betont stimuliert (Frese et al 2003). Nach Verabreichung von Capsaicin kam es auf der ipsilateralen Seite zu einem signifikanten Anstieg der Lakrimation im Zeitfenster von fünf bis zehn Minuten. Weder die kontralaterale Tränensekretion nach Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes durch Capsaicin noch die Ausgangsmessung der Tränensekretion vor Verabreichung von Capsaicin wiesen jedoch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe auf. Somit sprechen diese Ergebnisse eher gegen eine grundlegend niedrigere Tränensekretion bei Patienten mit Clusterkopfschmerz. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie von Saunte, in der ebenfalls keine Unterschiede in der Baseline-Lakrimation zwischen Clusterpatienten und Kontrollen gefunden wurden (Saunte 1984). Saunte erfasste die autonome Aktivierung bei Clusterpatienten während spontan aufgetretener Attacken und nach subkutaner Applikation von Pilocarpin im Vergleich mit Gesunden ohne Stimulation. Während der Clusterattacken zeigte sich eine erhöhte Lakrimation auf der symptomatischen Seite. Die Stärke der Lakrimation korrelierte dabei mit der Stärke der Attacke (Saunte 1984). Beide Gruppen reagierten in gleichem Maße auf die parasympathische Reizung mittels Pilocarpin. Dies weicht von unseren Ergebnissen ab, wobei der entscheidende Unterschied der beiden Studien darin liegt dass im

vorliegenden Modell eine externe experimentelle nozizeptive Stimulation stattfand. Dabei zeigte sich nach trigeminaler Reizung eine verminderte autonome Antwort bei Clusterpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Somit könnte man diskutieren, dass Clusterpatienten nicht grundsätzlich eine autonome Minderaktivität aufweisen, zumal sie nach direkter parasympathischer Stimulation wie gesunde Kontrollen reagieren (Saunte 1984), wohl aber eine Hyporeagibilität (bei externer Reizung) des parasympathischen Schenkels des trigeminoautonomen Reflexes vorliegt. Da das Alter der Teilnehmer sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, kann dies als möglicher Einflussfaktor auf die Tränensekretion weitgehend ausgeschlossen werden. Zumal vor allem die basale und weniger die reaktive Tränensekretion betroffen wäre (Lamberts et al 1979). Mögliche Gründe für eine reduzierte autonome Antwort nach nozizeptiver Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes könnten in einer progredienten Störung des kraniellen parasympathischen Systems bei Clusterpatienten liegen, die im Sinne einer parasympathischen „Narbe“ bedingt durch häufige Aktivierung des autonomen Systems zu einer allmählich reduzierten Reaktivität des trigeminoautonomen Reflexbogens führen könnte. Mikrostrukturelle Läsionen in den am trigeminoautonomen Reflex beteiligten parasympathischen Strukturen, wie dem Nucleus salivatorius superior oder dem Ganglion sphenoidale, sind denkbar. Diese könnten genetisch bedingt oder toxisch zum Beispiel durch Nikotinabusus vermittelt sein (May 2005). Alternativ wäre auch eine funktionelle Modulation der durch den vermehrten trigeminalen Input induzierten parasympathischen Aktivität beziehungsweise Reaktivität denkbar, die entweder segmental oder supraspinal vermittelt sein könnte. Allerdings sollte in diesen Fällen auch eine verminderte basale Tränensekretion zu erwarten sein. Schließlich denkbar ist auch eine verminderte Reaktivität auf intensive parasympathische Stimuli in der Glandula lacrimalis selbst. Eine mögliche, von Fanciullacci und Kollegen vorgeschlagene, veränderte Sensitivität nozizeptiver Nervenendigungen und somit des trigeminalen Systems bei Patienten mit Clusterkopfschmerz (Fanciullacci et al. 1997) mit nachfolgend veränderter Lakrimation, erscheint bei fehlenden statistischen Unterschieden in der Schmerzhaftigkeit des trigeminalen Schmerzreizes unwahrscheinlich.

5.3.2. Beeinflussung der autonomen Aktivität durch Sauerstoff

Es bleibt unklar, warum im vorliegenden Modell die Inhalation von Sauerstoff gegenüber der Inhalation von Luft keine signifikante Hemmung der autonomen Aktivierung bewirken konnte. Der Wirkmechanismus von Sauerstoff wurde von Akerman in einem Tiermodell für trigeminoautonome Kopfschmerzen untersucht (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012). An narkotisierten Ratten wurde die Dura mater elektrisch gereizt. Als Reizantwort wurde der Gefäßdurchmesser der Arteria meningea media mittels intravitale Mikroskopie erfasst, sowie die neuronale Aktivität im trigeminozervikalen Komplex (TCC) abgeleitet. Sauerstoff hatte weder Einfluss auf die Vasodilatation noch auf die Aktivität im Hirnstamm. Dann wurde das Experiment nach vorangegangener elektrischer Reizung des Nucleus salivatorius superior wiederholt. Dies führte nur zu einer geringen Veränderung des meningealen Gefäßdurchmessers. Es konnte jedoch eine gesteigerte Aktivität nozizeptiver Neurone des TCC abgeleitet werden. Dabei wurden zwei Typen von Nervenfasern innerhalb des TCC beschrieben (eine mit kürzerer und eine mit längerer Antwortlatenz), wobei Sauerstoff lediglich auf Fasern mit längerer Latenz nach der Stimulation des parasympathischen Kerngebietes einen Einfluss hatte. Auch die autonome Reizantwort (der mittels Laser-Doppler gemessene faziale Blutfluss) wurde durch Sauerstoff nach Stimulation des Nucleus salivatorius superior gehemmt (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012). Sauerstoff wirkt also aktivitätsabhängig modulierend auf den parasympathischen Schenkel des trigeminoautonomen Reflexes ein und hemmt darüber die trigeminale Aktivität im TCC, während sich Sauerstoff auf die isolierte Reizung trigeminaler Afferenzen wirkungslos zeigte (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012). Passend dazu spricht bei Gesunden eine durch Nitroglycerin induzierte Aktivierung des trigeminovaskulären Systems mit nachfolgendem symptomatischen Kopfschmerz, die nicht mit relevanten autonomen Symptomen einhergeht, nicht auf die Inhalation von O₂ an (Daugaard et al 2010). Diese Experimente legen eine parasympathische Aktivierung als Voraussetzung für ein Ansprechen von Sauerstoff nahe. Nach alleiniger nozizeptiver Reizung zeigte

Sauerstoff weder im Tiermodell (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012) noch in humanen Modellen (Daugaard et al 2010) eine analgetische Wirkung. Erst nach zusätzlicher parasympathischer Stimulation im Tiermodell konnte ein Effekt von Sauerstoff nachgewiesen werden (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012). Daraus ließe sich ableiten, dass Sauerstoff lediglich auf die autonome Aktivität und den parasympathisch vermittelten Schmerz des trigeminoautonomen Reflexes einwirkt. Dennoch konnte in unserem Versuch kein Effekt von Sauerstoff aufgedeckt werden, vielleicht weil kein oder ein zu geringer Anteil des Schmerzes parasympathisch verstärkt/unterhalten wird. Eine mögliche Erklärung für das fehlende Ansprechen im hier angewandten Modell könnte die indirekte peripher-trigeminal parasympathische Aktivierung sein, die auf segmentaler Ebene stattfindet. Vermutlich muss die Aktivierung auf supraspinaler Ebene gegebenenfalls sogar direkt im posterioren Hypothalamus initiiert werden, damit Sauerstoff auch im Modell ähnliche Effekte wie in der akuten Attacke aufweisen kann. Die klinische Wirksamkeit von Sauerstoff bleibt unbestritten (Cohen et al 2009), wobei der Effekt nicht notwendigerweise auf den Clusterkopfschmerz begrenzt sein muss. In einem Fallbericht war Sauerstoff auch bei einer akuten Migräneattacke wirksam, die mit ipsilateralen, autonomen Begleitsymptomen einherging (Jürgens et al 2013b). Einschränkend muss auf die begrenzte Datenlage zur Wirksamkeit von Sauerstoff bei Migräne hingewiesen werden. Kleine Studien bei Migränepatienten weisen jedoch auf eine Wirksamkeit von Sauerstoff erst in höheren Dosen als bei Clusterpatienten hin (Bennett et al 2008). Die Wirksamkeit von Sauerstoff bei Migräne scheint also ebenfalls an den trigeminoautonomen Reflex gekoppelt zu sein. Um die klinische Wirkung von Sauerstoff experimentell zu reproduzieren, müsste ein Modell gefunden werden, welches die komplexe neuronale Verknüpfung einer Clusterattacke simuliert. Dies könnte im humanen Modell gegebenenfalls über alternative Wege der parasympathischen Stimulation untersucht werden, zum Beispiel durch die systemische Gabe von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) (Rahmann et al 2008) oder dem verwandten PACAP (Schytz et al 2010), was bislang nur bei Patienten mit Migräne untersucht wurde.

5.4. Ausblick

Im Rahmen dieser Studie konnte weder eine hemmende Wirkung von inhaliertem reinen Sauerstoff auf die parasympathische Aktivität nach intranasaler Capsaicingabe noch auf die dadurch induzierte Schmerzhaftigkeit nachgewiesen werden. Wie klinisch und experimentell belegt, scheint die Sauerstoffwirkung dosisabhängig zu sein (Cohen et al 2009, Schuh-Hofer et al 2006). Somit wäre eine Möglichkeit die fehlende Wirksamkeit aufzudecken, höhere Sauerstoffkonzentrationen im arteriellen Blut (pO₂) auf experimentelle Schmerzreize zu untersuchen, wie sie beispielsweise durch eine Kombination eines Demand-Ventils und von Hyperventilation des Probanden erreicht werden können (Rozen & Fishman 2013). Ebenfalls denkbar wären andere Formen der nozizeptiven Reizung, da das hier verwendete Schmerzmodell zu einer Hyperalgesie mit peripherer und zentraler Sensitisierung führt (Treede et al 1992). Denkbar sind Modelle mit Hitzeschmerz (Rolke et al 2006), Kälteschmerz (Drummond & Woodhouse 1993), Nitroglycerin (Daugaard et al 2010), elektrischer Stimulation (Holle et al 2012) oder mechanischer Stimulation (Drummond 1995) die sich gegebenenfalls als geeigneter erweisen könnten. Aufgrund von Hinweisen, dass Sauerstoff nicht auf einen trigeminalen Schmerzreiz, sondern nur auf den parasympathisch ausgelösten schmerzhaften Anteil des trigeminovaskulären Reflexes wirkt (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012), wären andere Formen der parasympathischen Stimulation möglicherweise eine bessere Alternative als die indirekte autonome Aktivierung nach nozizeptiver Reizung über den trigeminoautonomen Reflex. Hierbei könnte die parasympathische Stimulation durch Infusion von VIP (Rahmann et al 2008) oder PACAP (Schytz et al 2010) erfolgen. Nach Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes zeigte sich bei Clusterpatienten eine verminderte autonome Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Diese Hyporeaktivität des parasympathischen Systems nach nozizeptiver Reizung könnte durch genetische Disposition oder toxische Umwelteinflüsse wie Nikotinabusus verursacht sein (May 2005). Diesbezüglich wären Untersuchungen anhand des vorliegenden Schmerzmodells auch mit Patienten anderer primärer Kopfschmerzen interessant.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, den Einfluss von Sauerstoff auf die Schmerzhaftigkeit und das Ausmaß der autonomen Aktivierung in einem humanen Modell des experimentell ausgelösten trigeminoautonomen Reflexes zu untersuchen. Dabei wurden sowohl Clusterkopfschmerzpatienten (n=30) als auch gesunde Kontrollen (n=30) eingeschlossen, um Unterschiede der Reizverarbeitung aufzudecken. Es erfolgte eine standardisierte nozizeptive Stimulation des trigeminoautonomen Reflexes mittels capsaicinhaltigem Nasenspray, welches intranasal appliziert wurde. Anschließend wurde randomisiert und verblindet 100%iger Sauerstoff oder komprimierte Raumluft über eine Atemmaske ohne Rückatmung über 20 Minuten verabreicht. Währenddessen wurde die Schmerzintensität mit Hilfe der Visuellen Analogskala (VAS) alle zwei Minuten erfasst. Als Maß der autonomen Antwort wurde der Tränenfluss mit Hilfe des Schirmer-Tests fünf Minuten vor (Basislakrimation), fünf Minuten nach und 15 Minuten nach Gabe von Capsaicin gemessen. In beiden Gruppen hatte die Inhalation von Sauerstoff nach experimenteller Schmerzreizung weder einen Einfluss auf die Schmerzintensität noch auf die Lakrimation. Die Wirksamkeit von Sauerstoff bei Clusterkopfschmerz ist dagegen klinisch belegt (Cohen et al 2009). Tierexperimentelle Daten weisen daraufhin, dass Sauerstoff auf den parasympathisch vermittelten schmerzhaften Anteil nach Auslösen des trigeminoautonomen Reflexes einwirkt (Akerman et al 2009, Akerman et al 2012). Diese Daten konnten nicht auf das humane Modell übertragen werden. Zur Untersuchung der Sauerstoffwirkung könnten Modelle mit alternativer nozizeptiver (Drummond 1995) oder parasympatischer (Rahmann et al 2008) Reizung geeigneter sein. Dabei spielt die zentrale Vermittlung des trigeminoautonomen Reflexes möglicherweise die entscheidende Rolle bei der Sauerstoffwirkung (May 2005). Während sich auch die Basislakrimation nicht zwischen beiden Gruppen unterschied, war jedoch das Ausmaß der autonomen Aktivierung nach nozizeptiver Stimulation bei Clusterpatienten gegenüber der Kontrollgruppe auf der klinisch betroffenen Seite signifikant vermindert. Zudem korrelierte die Dauer der Kopfschmerzerkrankung negativ

mit dem Ausmaß der parasympathischen Aktivierung. Die verminderte autonome Reizantwort kann möglicherweise durch eine Störung des parasympathischen Systems bei Patienten mit Clusterkopfschmerz erklärt werden. Dies kann eventuell durch eine verminderte zentrale Responsivität des parasympathischen Systems, alternativ auch auf Höhe der Tränendrüse, erklärt werden. Diese könnte genetisch determiniert oder durch toxische Umwelteinflüsse bedingt sein (May 2005).

7. Literaturverzeichnis

- Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. 2009. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 49: 1131-43
- Akerman S, Holland PR, Summ O, Lasalandra MP, Goadsby PJ. 2012. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain : a journal of neurology* 135: 3664-75
- Alp R, Alp SI, Palanci Y, Sur H, Boru UT, et al. 2010. Use of the International Classification of Headache Disorders, Second Edition, criteria in the diagnosis of primary headache in schoolchildren: epidemiology study from eastern Turkey. *Cephalalgia* 30: 868-77
- Andreou AP, Summ O, Charbit AR, Romero-Reyes M, Goadsby PJ. 2010. Animal models of headache: from bedside to bench and back to bedside. *Expert Rev Neurother* 10: 389-411
- Baron R, Diener HC. 2003. *Das Schmerztherapie-Buch*. Urban & Fischer.
- Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, et al. 1999. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 41: 1044-57
- Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. 2008. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005219
- Blau JN. 1993. Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 342: 723-5
- Bussone G, Usai S. 2004. Trigeminal autonomic cephalalgias: from pathophysiology to clinical aspects. *Neurol Sci* 25 Suppl 3: S74-6
- Buzzi MG, Moskowitz MA. 1992. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathologie-biologie* 40: 313-7
- Carstens E, Kuenzler N, Handwerker HO. 1998. Activation of neurons in rat trigeminal subnucleus caudalis by different irritant chemicals applied to oral or ocular mucosa. *J. Neurophysiol.* 80: 465-92
- Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. 2008. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain : a journal of neurology* 131: 1142-55
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. 2006. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch. Neurol.* 63: 1537-42
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. 2009. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302: 2451-7
- Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. 2006. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)--a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain : a journal of neurology* 129: 2746-60
- Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. 2007. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 47: 969-80

- D'Amico D, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Usai S, et al. 2002. Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. *Cephalalgia : an international journal of headache* 22: 818-21
- D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. 2001. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 57: 1723-5
- Daugaard D, Tfelt-Hansen P, Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. 2010. No effect of pure oxygen inhalation on headache induced by glyceryl trinitrate. *The journal of headache and pain* 11: 93-5
- Delepine L, Aubineau P. 1997. Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion. *Exp. Neurol.* 147: 389-400
- Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M. 1993. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 52: 243-5
- Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. 2000. Cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 20: 787-803
- Drummond PD. 1995. Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. *J. Auton. Nerv. Syst.* 51: 109-16
- Drummond PD, Woodhouse A. 1993. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia : an international journal of headache* 13: 321-4
- Evans MS, Cheng X, Jeffry JA, Disney KE, Premkumar LS. 2012. Sumatriptan inhibits TRPV1 channels in trigeminal neurons. *Headache* 52: 773-84
- Frese A, Evers S, May A. 2003. Autonomic activation in experimental trigeminal pain. *Cephalalgia : an international journal of headache* 23: 67-8
- Goadsby PJ. 2002. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 1: 251-7
- Goadsby PJ. 2005a. Trigeminal autonomic cephalgias: fancy term or constructive change to the IHS classification? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76: 301-5
- Goadsby PJ. 2005b. Trigeminal autonomic cephalgias. Pathophysiology and classification. *Rev. Neurol. (Paris)*. 161: 692-5
- Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS. 2010. Trigeminal autonomic cephalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. *Semin. Neurol.* 30: 186-91
- Goadsby PJ, Cohen AS. 2008. [Pathophysiology and treatment of trigeminal autonomic cephalgias]. *Schmerz* 22 Suppl 1: 7-10
- Goadsby PJ, Edvinsson L. 1994. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 3): 427-34
- Goadsby PJ, MacDonald GJ. 1985. Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Brain Res.* 329: 285-8
- Goadsby PJ, Shelley S. 1990. High-frequency stimulation of the facial nerve results in local cortical release of vasoactive intestinal polypeptide in the anesthetised cat. *Neurosci. Lett.* 112: 282-9
- Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. 1994. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia : an international journal of headache* 14: 97-106

- Gottselig R, Messlinger K. 2004. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex--an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 24: 206-14
- Hannerz J, Jogestrand T. 1996. Chronic cluster headache: provocation with carbon dioxide breathing and nitroglycerin. *Headache* 36: 174-7
- Hardebo JE. 1994. How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache* 34: 125-31
- Holle D, Gaul C, Zillesen S, Naegel S, Krebs S, et al. 2012. Lateralized central facilitation of trigeminal nociception in cluster headache. *Neurology* 78: 985-92
- Horton BT. 1956. Histaminic cephalalgia; guest editorial. *J Am Med Assoc* 160: 468-9
- Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. 2008. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia : an international journal of headache* 28: 626-30
- Iversen HK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. 1989. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain* 38: 17-24
- Izumi H, Karita K. 1992. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol* 450: 191-202
- Jones AK, Derbyshire SW. 1996. Cerebral mechanisms operating in the presence and absence of inflammatory pain. *Ann. Rheum. Dis.* 55: 411-20
- Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, et al. 2011. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 31: 671-82
- Jürgens TP, Koch HJ, May A. 2010. Ten years of chronic cluster--attacks still cluster. *Cephalalgia : an international journal of headache* 30: 1123-6
- Jürgens TP, Leone M. 2013. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 33: 512-25
- Jürgens TP, Reetz R, May A. 2013a. No relevant modulation of TRPV1-mediated trigeminal pain by intranasal carbon dioxide in healthy humans. *The journal of headache and pain* 14: 33
- Jürgens TP, Schulte LH, May A. 2013b. Oxygen treatment is effective in migraine with autonomic symptoms. *Cephalalgia : an international journal of headache* 33: 65-7
- Kawamura J, Meyer JS, Terayama Y, Weathers S. 1991. Cerebral hyperemia during spontaneous cluster headaches with excessive cerebral vasoconstriction to hyperoxia. *Headache* 31: 222-7
- Knight YE, Classey JD, Lasalandra MP, Akerman S, Kowacs F, et al. 2005. Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat. *Brain Res.* 1045: 1-11
- Kudrow L. 1987. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia : an international journal of headache* 7 Suppl 6: 76-8
- Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. 2009. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80: 1116-9
- Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. 1979. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch. Ophthalmol.* 97: 1082-5

- Leone M, Bussone G. 2009. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 8: 755-64
- Leone M, Franzini A, Bussone G. 2001. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *The New England journal of medicine* 345: 1428-9
- Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, et al. 2004. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia : an international journal of headache* 24: 934-7
- Leone M, Patrino G, Vescovi A, Bussone G. 1990. Neuroendocrine dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 10: 235-9
- Levin M. 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD III) - Changes and Challenges. *Headache* 53: 1383-95
- Lines CR, Vandormael K, Malbecq W. 2001. A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients. *Pain* 93: 185-90
- Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, et al. 2006. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 66: 1264-6
- Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Miceli G, Martucci N, Nappi G. 1983. Cluster headache--clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia : an international journal of headache* 3: 21-30
- Matharu MS, Goadsby PJ. 2002. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain : a journal of neurology* 125: 976-84
- May A. 2005. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 366: 843-55
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. 1998a. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275-8
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. 2000. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 55: 1328-35
- May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. 2005. [Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz* 19: 225-41
- May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, et al. 1998b. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 74: 61-6
- May A, Leone M. 2003. Update on cluster headache. *Curr. Opin. Neurol.* 16: 333-40
- May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, et al. 2006. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 13: 1066-77
- Mizuta K, Kuchiiwa S, Saito T, Mayanagi H, Karita K, Izumi H. 2002. Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R492-500
- Nakai M, Tamaki K, Ogata J, Matsui Y, Maeda M. 1993. Parasympathetic cerebrovasodilator center of the facial nerve. *Circ. Res.* 72: 470-5
- Nelson RF, du Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L, Zilkha E. 1980. Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache. *Headache* 20: 184-9

- Olesen J. 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache* 33: 629-808
- Pigg M, Baad-Hansen L, Svensson P, Drangsholt M, List T. 2010. Reliability of intraoral quantitative sensory testing (QST). *Pain* 148: 220-6
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. 2008. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 28: 226-36
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. 1991. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 44: 1147-57
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, et al. 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123: 231-43
- Rozen TD, Fishman RS. 2013. Demand valve oxygen: a promising new oxygen delivery system for the acute treatment of cluster headache. *Pain Med* 14: 455-9
- Sanders M, Zuurmond WW. 1997. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J. Neurosurg.* 87: 876-80
- Saunte C. 1984. Autonomic disorders in cluster headache, with special reference to salivation, nasal secretion and tearing. *Cephalalgia : an international journal of headache* 4: 57-64
- Schuh-Hofer S, Siekmann W, Offenhauser N, Reuter U, Arnold G. 2006. Effect of hyperoxia on neurogenic plasma protein extravasation in the rat dura mater. *Headache* 46: 1545-51
- Schünke M, Ross LM, Lamperti ED, Taub E, Schulte E, et al. 2007. *Thieme atlas of anatomy : head and neuroanatomy*. Stuttgart ; New York: Thieme. xiii, 412 p. pp.
- Schytz HW, Barlose M, Guo S, Selb J, Caparso A, et al. 2013. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia : an international journal of headache* 33: 831-41
- Schytz HW, Olesen J, Ashina M. 2010. The PACAP receptor: a novel target for migraine treatment. *Neurotherapeutics* 7: 191-6
- Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. 2007. A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 26: 903-6
- Silberstein SD. 1992. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 42: 6-10
- Sjaastad O, Bakketeig LS. 2003. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia : an international journal of headache* 23: 528-33
- Slessarev M, Somogyi R, Preiss D, Vesely A, Sasano H, Fisher JA. 2006. Efficiency of oxygen administration: sequential gas delivery versus "flow into a cone" methods. *Crit. Care Med.* 34: 829-34
- Spencer SE, Sawyer WB, Wada H, Platt KB, Loewy AD. 1990. CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study. *Brain Res.* 534: 149-69

- Stankewitz A, Voit HL, Bingel U, Peschke C, May A. 2010. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia : an international journal of headache* 30: 475-85
- Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. 1996. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 384: 560-4
- Summ O, Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. 2011. TRPV1 receptor blockade is ineffective in different in vivo models of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 31: 172-80
- Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C. 1990. Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 10: 383-91
- Thurauf N, Friedel I, Hummel C, Kobal G. 1991. The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli with CO₂ in rats: is it a peripheral nociceptive event? *Neurosci. Lett.* 128: 297-300
- Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. 2005. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 64: 469-74
- Torelli P, Manzoni GC. 2003. Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. *Funct. Neurol.* 18: 205-10
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. 1992. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog. Neurobiol.* 38: 397-421
- Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. 1985. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci. Lett.* 62: 131-6
- Usunoff KG, Popratiloff A, Schmitt O, Wree A, SpringerLink (Online service). 2006. Functional Neuroanatomy of Pain. In *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*,. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, Chen JJ. 2006. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77: 622-5
- Zenz M, Jurna I. 1993. *Lehrbuch der Schmerztherapie : Grundlagen, Theorie und Praxis fu\0308r Aus- und Weiterbildung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

8. Danksagung

Ohne die Bereitschaft der Versuchsteilnehmer die Schmerzforschung voranzubringen, wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Für ihren Einsatz möchte ich mich herzlich bedanken.

Dr. med. Tim Jürgens hat meine Arbeit betreut und begleitet. Seine Anregungen und Anleitungen haben mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt. Der Dialog und die kritischen Debatten mit ihm waren maßgebend für die Weiterentwicklung dieser Dissertation.

Prof. Dr. med. Arne May, mein Doktorvater, war stets als Ratgeber für mich ansprechbar. Von seiner einzigartigen Expertise auf dem Gebiet der Schmerzforschung habe ich sehr profitieren können.

Ich danke Julia Sasse und Julia Kneuse für das Lektorieren dieser Arbeit

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern Lily und Reinhard Schwarz, für deren Liebe und Erziehung ich sehr dankbar bin.

9. Lebenslauf

Person:

Raphael Sina Schwarz
geboren am 13.05.1988 in München
Eppendorfer Landstraße 98
20249 Hamburg
ra.schwarz@uke.de

Schulbildung:

Abitur an der Deutschen Schule Lissabon 2006

Universität:

Seit 2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
2006-2008 Vorklinischer Abschnitt
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2008
2008-2013 Klinischer Abschnitt
2012/13 Praktisches Jahr: Anästhesiologie am Klinikum Itzehoe, Chirurgie am
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Innere Medizin am
Westküstenklinikum Heide
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2013

Beruf:

Seit 2014 Assistenzarzt in der Klinik für Neurochirurgie am
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: