

**Institut für Systemische Neurowissenschaften
des Zentrums für Neurologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Christian Büchel**

**Einfluss von Sauerstoff und Atemtechnik auf trigeminale
Nozizeption und autonome Symptome**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Sonja Verena Schollmeyer
aus Hamburg

Hamburg, 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.02.2016**

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

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Arbeitshypothesen und Fragestellung	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Cluster-Kopfschmerz	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Klinik	4
2.1.3 Therapie	6
2.1.3.1 Akuttherapie	6
2.1.3.2 Kurzzeitprophylaxe	7
2.1.3.3 Langzeitprophylaxe	8
2.1.3.4 Operative Eingriffe.....	8
2.2 Anatomische Grundlagen	8
2.2.1 Parasympathikus	9
2.2.2 Sympathikus.....	10
2.2.3 Hypothalamus	11
2.3 Pathophysiologie.....	12
2.3.1 Parasympathikus	12
2.3.2 Sympathikus.....	16
2.3.3 Hypothalamus	16
2.4 Wirksamkeit von Sauerstoff	18
2.4.1 Klinische Wirksamkeit bei Cluster-Kopfschmerz	18
2.4.2 Hyperventilation von reinem Sauerstoff als Möglichkeit, die Wirksamkeit von Sauerstoff zu erhöhen	19
2.4.3 Wirksamkeit beim GTN-Kopfschmerzmodell.....	20
2.5 Modell der trigeminalen Schmerzreizung mit begleitender parasympathischer Aktivierung durch Capsaicin	20
2.5.1 Klinische Wirksamkeit.....	21

3 Methoden	23
3.1 Versuchsteilnehmer	23
3.1.1 Gruppen	23
3.1.2 Studiendesign	24
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.1.4 Rekrutierung	25
3.2 Versuch	25
3.2.1 Versuchsablauf	25
3.2.2 Blutgasanalyse	27
3.2.3 Schirmer-Test	28
3.2.4 Capsaicin-Applikation	29
3.2.5 Inhalation von Luft/Sauerstoff und Hyperventilation	30
3.2.6 Bewertung der Schmerzhaftigkeit	31
3.2.7 Erfassung weiterer kraniieller autonomer Begleitsymptome	32
3.2.8 Klinischer Fragebogen	32
3.3 Sicherheit und Nebenwirkungen	32
3.4 Auswertung und Statistik	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Versuchsteilnehmer	34
4.1.1 Kontrollgruppe	34
4.1.2 Patientengruppe	36
4.1.3 Basalmessungen	40
4.2 Wirksamkeit der Hyperventilation	41
4.2.1 Sauerstoff-Partialdruck	41
4.2.2 Kohlenstoffdioxid-Partialdruck	43
4.2.3 pH-Wert	43
4.3 Einfluss von Atemgasen auf die Schmerzratings	44
4.4 Einfluss von Atemgasen auf die autonomen Begleitsymptome	46
4.4.1 Schirmer-Test	46
4.4.2 Weitere kraniielle autonome Begleitsymptome	50
4.5 Einfluss von weiteren Faktoren auf die Schmerzratings und die autonomen Begleitsymptome	56
4.5.1 Schmerzverlauf	56
4.5.2 Autonome Begleitsymptome	56

5 Diskussion	57
5.1 Humanes Schmerzmodell	57
5.1.1 Nozizeptive Aktivierung.....	57
5.1.2 Autonome Aktivierung	58
5.1.3 Weitere kraniale autonome Begleitsymptome	60
5.2 Modulation der trigemino-autonomen Aktivität durch die Hyperventilation von Sauerstoff.....	61
5.2.1 Trigemino-autonomer Reflexbogen und Parasympathisches System	61
5.2.2 Ganglion sphenopalatinum	63
5.2.3 Hypothalamus	65
5.3 Methodische Aspekte.....	66
5.4 Ausblick.....	67
6 Zusammenfassung	69
7 Literaturverzeichnis	70
8 Danksagung.....	83
9 Eidesstattliche Erklärung.....	84

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Das trigemino-vaskuläre System (Akerman et al., 2009).....	14
Abb. 2: Trigemino-parasympathischer Reflex (Jürgens & May, 2014).....	15
Abb. 3: Schematisches Modell der Mechanismen in der Pathogenese von CK (May, 2005)	18
Abb. 4: Unterteilung der Versuchsteilnehmer	23
Abb. 5: Zeitlicher Ablauf des Versuches	26
Abb. 6: Proband mit Benzylum-Nicotinum-Salbe auf dem Ohrläppchen.....	27
Abb. 7: Abnahme der kapillären Blutprobe am Ohrläppchen des Probanden.....	28
Abb. 8: Schirmer-Test-Streifen.....	28
Abb. 9: Proband mit laufendem Schirmer-Test	29
Abb. 10: Proband während der Hyperventilation.....	30
Abb. 11: Proband während der Hyperventilation	31
Abb. 12: Versuchsmaterialien mit Metronom.....	31
Abb. 13: Flussdiagramm zur Rekrutierung der Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe ...	35
Abb. 14: Flussdiagramm zur Rekrutierung der Versuchsteilnehmer der Patientengruppe..	36
Abb. 15: Veränderungen des O ₂ -Partialdruckes durch Hyperventilation	42
Abb. 16: Veränderungen des CO ₂ -Partialdruckes durch Hyperventilation	43
Abb. 17: Veränderungen des pH-Wertes durch Hyperventilation	44
Abb. 18: Mittelwerte der Schmerzratings auf der NRS.....	45
Abb. 19: Tränensekretion in [mm] für die ipsi- und die kontralaterale Seite.....	47
Abb. 20: Tränensekretion in [mm] zu den 3 Messzeitpunkten für die kontralaterale Seite	48
Abb. 21: Differenz der Tränensekretion zur Baseline	49
Abb. 22: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilat. konjunktivalen Injektion.....	51
Abb. 23: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralat. konjunktivalen Injektion ..	51
Abb. 24: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen nasalen Kongestion.....	52
Abb. 25: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen nasalen Kongestion ..	52

Abb. 26: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen Ptose.....	53
Abb. 27: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen Ptose	53
Abb. 28: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilat. periorbitalen Schwellung.....	54
Abb. 29: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralat. periorbitalen Schwellung ..	54
Abb. 30: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung einer ipsilateral geröteten Stirn.....	55
Abb. 31: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung einer kontralateral geröteten Stirn	55

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnostische Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) für Cluster-Kopfschmerz (International Headache Society, 2013)	5
Tab. 2: Klinische Merkmale der Patienten mit CK der Sauerstoffgruppe	38
Tab. 3: Klinische Merkmale der Patienten mit CK der Luftgruppe	39
Tab. 4: Baseline-Lakrimation, Mittelwerte (mit Standardfehler) der zurückgelegten Strecke der Tränenflüssigkeit auf dem Schirmer-Test in den 4 Subgruppen in [mm] zu Messzeitpunkt 0	40
Tab. 5: Mittelwerte (mit Standardfehler) der Schmerzratings auf der NRS für alle Zeitpunkte	45
Tab. 6: Mittelwerte (mit Standardfehler) der zurückgelegten Strecke der Tränenflüssigkeit auf dem Schirmer-Test in [mm]	47

Abkürzungsverzeichnis

ACI:	A. carotis interna
BGA:	Blutgasanalyse
CAS:	cranial autonomic symptoms
CCK:	chronischer Cluster-Kopfschmerz
CGRP:	Calcitonin gene-related peptide
CK:	Cluster-Kopfschmerz
CO ₂ :	Kohlenstoffdioxid
ECK:	episodischer Cluster-Kopfschmerz
Ggl.:	Ganglion
GTN:	Glycerintrinitrat
HT:	Hypothalamus
KS:	Kopfschmerz
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
N.:	Nervus
Ncl.:	Nucleus
NO:	Stickstoffmonoxid
NRS:	Numerische Rating-Skala
NSS:	Ncl. salivatorius superior
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
O ₂ :	Sauerstoff
SPG:	Ganglion sphenopalatinum
S-T	Schirmer-Test
TAK:	Trigemino-autonome Kopfschmerzen
TRPV:	transient receptor potential channels, Vanilloid-Unterfamilie
VIP:	Vasoaktives intestinales Peptid

1 **Arbeitshypothesen und Fragestellung**

Der Cluster-Kopfschmerz (CK) ist eine der schmerzhaftesten Erkrankungen des Menschen, bei dem bis zu 8 Attacken pro Tag mit stärkster Intensität für eine Dauer von meist 15 bis 180 Minuten auftreten (International Headache Society, 2013). Er gehört zur Familie der trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK), welche sich neben den einseitigen Schmerzen, betont im Ausbreitungsgebiet des 1. Trigeminasastes, durch eine Dysregulation des kraniellen autonomen Nervensystems auszeichnen. Es wurde bereits 1952 beschrieben, dass eine therapeutische Inhalation von reinem Sauerstoff (O_2) bei einem Großteil dieser Patienten (ca. 80%) zu einer starken Schmerzlinderung bis hin zu einer kompletten Beschwerdefreiheit führt. Interessanterweise ist der CK die einzige primäre Kopfschmerzkrankung (auch aus der Familie der TAK), dessen Attacken durch eine Sauerstoffinhalation nachweislich kupierbar sind. (Horton, 1952; Janks, 1978; Kudrow, 1981; International Headache Society, 2013) Trotz der durch placebokontrollierte Studien belegten Effektivität von Sauerstoff (Cohen et al., 2009) sind die genauen Wirkmechanismen bislang nicht bekannt.

Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob ein experimenteller Schmerzreiz im Bereich des 1. Trigeminasastes, der mit einer Aktivierung des parasympathischen Systems einhergeht, bei Gesunden und bei Patienten mit CK außerhalb der Attacken durch einen möglichst hohen Sauerstoff-Partialdruck im Blut beeinflussbar ist.

Dazu wurde als humanes Schmerzmodell eine Capsaicin-Lösung lokal auf die Nasenschleimhaut appliziert, wodurch eine schmerzhafte trigeminale Reizung des 1. Astes mit begleitender parasympathischer Aktivierung ausgelöst wurde, was die Vorgänge während einer CK-Attacke imitiert. Im Anschluss wurde für fünf Minuten reiner Sauerstoff bzw. normale Atemluft (Kontrollbedingung) über ein spezielles Atemventil (Demand-Ventil mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von 100%) verabreicht. Die Inhalation erfolgte unter Hyperventilation, die zur Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich bzw. zur Abnahme des Kohlenstoffdioxid-Anteils (CO_2) im Kapillarblut führte, wodurch im Gegensatz zum normofrequenten Atmen ein erheblich erhöhter Sauerstoff-Partialdruck im Blut erreicht werden kann.

Als Maß der Wirkung von Sauerstoff auf das gewählte Schmerzmodell wurde die subjektive Schmerzempfindung auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst. Als Maß der Aktivierung des parasympathischen Nervensystems wurde die Tränensekretion gemessen.

Die Fragestellungen dieser Studie lauteten:

- Wirkt Sauerstoff bei möglichst hohen Partialdrücken in einem experimentellen Schmerzmodell hemmend auf die Schmerzhaftigkeit und bzw. oder auf die parasympathische Aktivierung durch Capsaicin im Vergleich zur Inspiration von Atemluft?
- Unterscheiden sich diese Effekte zwischen Patienten mit CK und einer gesunden Kontrollgruppe?

Dieser Studie lag die Hypothese zugrunde, dass die Inhalation von reinem Sauerstoff mittels einer Hyperventilation bei Patienten mit CK sowohl den experimentellen Schmerz lindert, als auch die Tränensekretion reduziert, während sich bei Gesunden nur eine geringe oder gar keine Wirkung zeigt.

2 Einleitung

2.1 Cluster-Kopfschmerz

2.1.1 Definition

Cluster-Kopfschmerz (CK) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung, bei der der Schmerz nicht Symptom einer zugrundeliegenden organischen oder strukturellen Erkrankung ist, sondern als Dysfunktion des Gehirns, genauer des Hypothalamus (HT), entsteht. Der CK ist die am häufigsten auftretende Form aus der Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen. (International Headache Society, 2013)

Charakteristisch für den Cluster-Kopfschmerz ist das episodische Auftreten der Schmerzattacken. Bei der episodischen Verlaufsform des CK (ECK, über 80%) wechseln sich aktive Episoden mit Auftreten von Attacken (so genannten "bouts") mit beschwerdefreien Phasen von mindestens einem Monat ab, bevor von einer neuen Episode ausgegangen wird. Die chronische Form (CCK) zeichnet sich dadurch aus, dass die Kopfschmerzen seit mindestens einem Jahr bestehen und keine beschwerdefreien Phasen auftreten bzw. diese kürzer anhalten als einen Monat. (International Headache Society, 2013) Weitere Charakteristika des Cluster-Kopfschmerzes sind das streng einseitige Auftreten mit „stärksten Schmerzen“ (auf der NRS 10/10) im Innervationsgebiet des 1. Trigeminusastes, also dem Orbital-, Supraorbital- und Temporalbereich, sowie die begleitenden autonomen Symptome. Der Schmerzcharakter wird als bohrend, brennend oder schneidend beschrieben. Unbehandelt dauert eine Kopfschmerzattacke 15-180 Minuten an. (Campbell, 1993; Diener & Putzki, 2008; International Headache Society, 2013)

Die Prävalenz von CK liegt zwischen 0,1 und 0,4%, dies entspricht circa 100 000 Betroffenen in Deutschland (Katsarava et al., 2007). Die Erstmanifestation liegt meist zwischen dem 28. und 30. Lebensjahr. Männer sind 3-4 Mal häufiger betroffen als Frauen (International Headache Society, 2013). Sowohl bei der episodischen als auch bei der chronischen Form handelt es sich meist um eine über weite Teile der Lebensspanne bestehende Funktionsstörung, wobei die Aktivität mit höherem Alter meist abnimmt (Bahra et al., 2002; Capobianco & Dodick, 2006).

2.1.2 Klinik

Definitionsgemäß variiert die Attackenfrequenz zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und bis zu 8 Attacken täglich (International Headache Society, 2013). Die Bezeichnung „Cluster“ bedeutet im Englischen „Gruppe“ oder „Haufen“ und beschreibt das für diese Kopfschmerzart typische Auftreten von Schmerzattacken mit einer tageszeitlichen (zirkadianen) und jahreszeitlichen (zirkannualen) Rhythmik. Episoden beginnen vermehrt im Frühjahr und Herbst. (Manzoni et al., 1983; Ekbom, 1990).

Bekannte Triggerfaktoren sind Alkohol, Nitroglycerin, Stress, Histamin, intensive Gerüche und Zigarettenrauch, aber auch Schlafphasen während des Tages. Als Besonderheit bei den Patienten mit einem ECK sind Attacken nur dann auslösbar, wenn sich der Patient in einer aktiven Episode befindet. (Horton, 1952; Ekbom, 1968; Reik, 1987; Campbell, 1993; Schürks et al., 2006)

Während der Attacken besteht bei bis zu 93% der Betroffenen ein stark ausgeprägter Bewegungsdrang; dies unterscheidet den CK besonders deutlich von anderen primären Kopfschmerzserkrankungen (Bahra et al., 2002). Im Rahmen dieses Bewegungsdranges laufen Patienten hin und her („pacing around“), schaukeln mit dem Oberkörper vor und zurück („rocking“) oder suchen Schmerzlinderung durch Anschlagen des Kopfes gegen eine Wand (Blau, 1993; Torelli & Manzoni, 2003; May, 2005; International Headache Society, 2013). Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sowie eine Überempfindlichkeit gegenüber Licht (Photophobie), Geräuschen (Phonophobie) und Gerüchen (Osmophobie) können bei bis zu 50% der Patienten auftreten (Bahra et al., 2002; Schürks et al., 2006).

Begleitend zu den Schmerzen tritt ipsilateral mindestens ein Symptom einer autonomen Dysfunktion auf, mögliche Symptome sind in der 2013 aktualisierten Definition des Cluster-Kopfschmerzes aus der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzen in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Diagnostische Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) für Cluster-Kopfschmerz (International Headache Society, 2013)

A.	Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
B.	Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten
C.	Entweder eines oder beides der Folgenden: 1. Begleitend tritt mindestens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika ipsilateral zum KS auf: a) konjunktivale Injektion ¹ und/oder Lakrimation ² b) nasale Kongestion ³ und/oder Rhinorrhoe ⁴ c) Lidödem ⁵ d) Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichtes e) Rötung der Haut (Flush) im Bereich der Stirn und des Gesichtes f) Gefühl eines belegten Ohres g) Miosis ⁶ und/oder Ptosis ⁷ 2. Gefühl der körperlichen Unruhe oder Agitiertheit
D.	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8 / Tag für mehr als die Hälfte der Zeit, während die Funktionsstörung aktiv ist

Während die meisten autonomen Symptome durch eine parasympathische Hyperaktivität erklärt werden können, spiegeln Miosis und Ptosis eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems wider (Goadsby & Edvinsson, 1994; Hardebo, 1994; Goadsby, 1999). Diese wird vermutlich durch eine anfangs passagere Druckschädigung efferenter postganglionärer sympathischer Nervenfasern verursacht, wenn die Wand der Arteria

¹ konjunktivale Injektion: Rotwerden der Bindehaut durch vermehrte Durchblutung

² Lakrimation: Absonderung von Tränenflüssigkeit des Auges

³ nasale Kongestion: verstopfte Nase

⁴ Rhinorrhoe: laufende Nase

⁵ Lidödem: Ansammlung von Flüssigkeit und die dadurch auftretende Schwellung am Augenlid

⁶ Miosis: Engstellung der Pupille

⁷ Ptosis: Herabhängen des Augenoberlides

carotis interna während einer Attacke im Rahmen einer Vasodilatation gegen die knöcherne Wand des Canalis opticus gedrückt wird (Drummond, 2006).

Während sympathische Defizite im Verlauf als (in-)komplettes Horner-Syndrom persistieren können, bilden sich die Symptome der parasympathischen Dysfunktion nach Schmerzattacken wieder zurück (Lance & Anthony, 1971).

Obwohl die vegetativen Begleitsymptome bei CK-Attacken sehr markant sind, können diese bei bis zu 3% der Betroffenen sehr schwach ausgeprägt sein oder gar komplett fehlen, wodurch die Diagnostik erschwert werden kann (Ekblom, 1990; Nappi et al., 1992).

2.1.3 Therapie

Eine kausale Therapie des Cluster-Kopfschmerzes ist nicht möglich. Daher setzen die verfügbaren Präparate und interventionellen Verfahren auf symptomatischer Ebene an. Insbesondere im Bereich der Pharmakotherapie liegen meist empirische Daten anstelle von pathophysiologischen Konzepten zugrunde. Mit einem individuell angepassten medikamentösen Behandlungsplan kann bei den meisten an CK leidenden Patienten eine zufriedenstellende Reduktion der Symptomatik erzielt werden. Ein kleiner Prozentsatz von Patienten mit therapierefraktärem CK benötigt ggf. interventionelle Verfahren. Die Behandlung unterteilt sich in eine akute und eine prophylaktische Therapie. Durch die Akuttherapie soll die Intensität der Schmerzen gesenkt und die Dauer der Attacken verkürzt werden. Die vorbeugende Medikation hingegen hat das Ziel, die tägliche Attackenfrequenz herabzusetzen.

2.1.3.1 Akuttherapie

Aufgrund der relativ kurzen Dauer der Attacken und des schnellen Eintretens des Höhepunktes der Schmerzintensität eignet sich eine schnell wirkende Behandlung zur Akuttherapie. Nur die Applikation in Form einer Inhalation bzw. einer subkutanen oder intranasalen Gabe bewirkt eine ausreichend rasche Resorption und Bioverfügbarkeit.

Behandlungsmittel der 1. Wahl sind subkutan injiziertes Sumatriptan und die Inhalation von reinem Sauerstoff (May et al., 2005, 2006). Sumatriptan ist ein 5-HT_{1B+D}-Agonist und führt bei subkutaner Injektion bei etwa 75% der Patienten innerhalb von 5-20 Minuten zum Abklingen der Schmerzen ('The Sumatriptan Cluster Headache Study Group', 1991;

Ekblom et al., 1993; Stovner & Sjaastad, 1995). Alternativ kann Zolmitriptan intranasal verabreicht werden (May et al., 2005, 2006). Etwa 30% der Patienten sprechen auf intranasal verabreichtes Lidocain an.

Eine Inhalation von reinem Sauerstoff, der über eine Gesichtsmaske bei einer Flussrate von mindestens 8 Litern für 15-20 Minuten verabreicht wird, stellt eine sehr effektive Methode dar, um CK-Attacken zu durchbrechen (Kudrow, 1981; Fogan, 1985; Cohen et al., 2009). Die Inhalation sollte in aufrecht sitzender Position durchgeführt werden. Es wird eine Hochkonzentrationsmaske (Non-Rebreather-Mask) mit Reservoirbeutel und Rückschlagventilen empfohlen (Fogan, 1985). Laut einer Studie aus dem Jahr 2009 erfuhren 78% der untersuchten Patienten mit CK durch ein 15minütiges Einatmen von 100%igem Sauerstoff bei 12l/min eine signifikante Schmerzreduktion (Cohen et al., 2009). Der große Vorteil ist, dass es weder Nebenwirkungen noch Kontraindikationen gibt. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da Triptane bei Bestehen von kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert sind. Da bei mehr als 60% der Patienten mit CK ein Nikotinabusus vorliegt (Schürks et al., 2006), besteht eine erhöhte Gefahr für eine kardiovaskuläre Erkrankung. In diesem Fall stellt sich Sauerstoff als risikofreie Alternative zu Triptanen dar. Aber auch bei Patienten mit hoher Attackenfrequenz stellt die Anwendung Sauerstoff einen großen Vorteil dar, da die häufige Einnahme von Triptanen zu einem Medikamentenübergebrauch führen kann.

2.1.3.2 Kurzzeitprophylaxe

Die Prophylaxe ist bei CK besonders wichtig, denn aufgrund der häufig sehr hohen Attackenfrequenz kann es bei alleiniger Akuttherapie schnell zu einem Übergebrauch an Akutmedikation kommen. Dieser kann nicht nur kardiovaskulär gefährlich sein, sondern ist auch teuer und beeinträchtigt die Lebensqualität durch häufiges nächtliches Erwachen. Eine Kurzzeitprophylaxe ist dann sinnvoll, wenn es sich um kurze Episoden handelt oder die Zeit bis zum Wirkungseintritt eines anderen prophylaktischen Mittels, welches einer längeren Aufdosierung bedarf (z.B. Verapamil, Topiramal), überbrückt werden soll.

Kortikosteroide sollten aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen jedoch nicht dauerhaft eingenommen werden (Dodick & Capobianco, 2001). Methysergid kann für max. 6 Monate als Prophylaxe verwendet werden (Graham et al., 1966; Müller et al., 1991) und ist momentan in Europa nicht erhältlich, alternativ kommen orale Triptane mit längerer Halbwertszeit zum Einsatz.

2.1.3.3 Langzeitprophylaxe

Das Mittel der 1. Wahl ist der Calciumantagonist Verapamil, da dieses Präparat eine gute Verträglichkeit bei hoher Effektivität aufweist und die Wirkung in der Regel bereits nach 2-3 Wochen eintritt (Gabai & Spierings, 1989; Leone et al., 2000; May, 2003; Matharu et al., 2003; May et al., 2005, 2006; Tfelt-Hansen & Tfelt-Hansen, 2009). Mittel der 2. Wahl sind Lithiumkarbonat und Topiramat (May et al., 2006).

2.1.3.4 Operative Eingriffe

Operative Eingriffe sollten erst dann in Betracht gezogen werden, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden sind. Bei keinem der operativen Eingriffe kann Erfolg garantiert werden und periprozedurale Risiken müssen in Kauf genommen werden. Möglichkeiten der invasiven Verfahren zur Behandlung von CK sind die medikamentöse Blockade von peripheren Nerven sowie die periphere und zentrale Neurostimulation. Auf dem Gebiet der neuromodulierenden Verfahren habe sich die Stimulation des Nervus (N.) occipitalis major (Burns et al., 2007, 2009) und die tiefe Hirnstimulation des posterioren Hypothalamus und auch des Ganglion Sphenopalatinum (SPG) als vorbeugende Therapiemaßnahmen mit durchschnittlichen Erfolgsraten von bis zu 70% bei vertretbaren Nebenwirkungen etabliert (Leone et al., 2001; Schoenen et al., 2005; Leone et al., 2006; Bartsch et al., 2008; Leone et al., 2008; Bartsch et al., 2009; Seijo et al., 2011; Magis et al., 2012).

2.2 Anatomische Grundlagen

Das Gehirn selbst ist zwar unerlässlich in der Weiterleitung, Verarbeitung, Bewertung und Integration nozizeptiver Afferenzen, es ist selbst aber nicht schmerzempfindlich (Ray & Wolff, 1940). Die Meningen (Hirnhäute), vor allem die Dura mater (harte Hirnhaut) und die intrakraniellen Gefäße sind hingegen nozizeptiv innerviert. Eine experimentelle Stimulation dieser meningealen Strukturen kann bei Menschen Kopfschmerzen auslösen (Ray & Wolff, 1940).

Da der N. trigeminus das Gesicht, den Großteil der Schleimhäute des Kopfes und die Dura mater sowie die meningealen und intrakraniellen Gefäße sensibel versorgt, ist er von besonderer Bedeutung für die Pathophysiologie des CK (Feindel et al., 1960; Mayberg et al.,

1984; Trepel, 2012):

Der N. trigeminus tritt am Hirnstamm aus und bildet in der mittleren Schädelgrube eine von einer Kapsel umschlossene Anhäufung von Nervenzellkörpern, das Ganglion (Ggl.) trigeminale. Hier befinden sich zum einen die Zellkörper der sensiblen Neurone (Nervenzellen), zum anderen erfolgt hier die Aufteilung in die drei Hauptäste des N. trigeminus: N. ophthalmicus (I), N. maxillaris (II) und N. mandibularis (III). Jeder dieser Nerven gibt einen sensiblen Ast zur Innervation der Hirnhäute ab.

Der N. ophthalmicus versorgt das während einer CK-Attacke typischerweise schmerzhaftes Areal im Bereich der Stirn sowie die Dura mater. Er verläuft in der lateralen Wand des Sinus cavernosus und tritt durch die Fissura orbitalis superior aus dem Schädel aus und in die Orbita ein. Kurz vor dem Durchtritt teilt sich der N. ophthalmicus in seine Endäste auf. Diese sind für die sensible Innervation der Tränendrüsen, der Stirn, des Nasenrückens, der Horn- und der Bindehaut des Auges, der oberen Nasennebenhöhlen und einen Teil der Nasenhöhle verantwortlich. (Trepel, 2012)

Eine große Rolle für das Verständnis der Pathogenese des CK spielt außerdem das kraniale autonome bzw. vegetative Nervensystem, welches im Folgenden erörtert wird.

2.2.1 Parasympathikus

Der Parasympathikus wird auch als kraniosakrales Nervensystem bezeichnet, da sich dessen zentralnervöse Zentren im Hirnstamm und im Seitenhorn des sakralen Rückenmarks befinden. Die viszeromotorischen Nervenbahnen bestehen immer aus zwei hintereinander geschalteten Neuronen: Das 1. Neuron (präganglionär) liegt in einem der Zentren und wird in einem Ganglion, meist nahe dem Erfolgsorgan, auf das 2. Neuron (postganglionär) umgeschaltet. Im Gegensatz zum Sympathikus, der meist als Ganzes aktiviert wird, kann der Parasympathikus von ihm innervierte Organe selektiv regulieren. So kann beispielsweise eine Sekretion der Tränen-, Nasen- und Gaumendrüse ausgelöst werden, während die Aktivität der anderen kranialen sowie der sakralen Anteile des Parasympathikus unverändert bleibt. (Trepel, 2012)

Die präganglionären Fasern des kranialen Parasympathikus entspringen aus folgenden Kernen: Nucleus (Ncl.) accessorius n. oculomotorii, Ncl. salivatorius superior (NSS), Ncl. salivatorius inferior und Ncl. dorsalis n. vagi. Diese Kerne sind allgemeinviszeromotorisch, d.h. sie dienen der Steuerung der unwillkürlichen Muskulatur, vor allem die der Organe.

Angeschlossen an die Hirnnerven N. oculomotorius (III), N. facialis (VII), N. glossopharyngeus (IX) und N. vagus (X) ziehen die präganglionären Fasern zu den peripher liegenden Ganglien, in denen die Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt. Die wichtigsten parasympathischen Ganglien im Kopfbereich sind:

- Ggl. ciliare
- Ggl. sphenopalatinum (Ggl. pterygopalatinum genannt)
- Ggl. submandibulare
- Ggl. oticum

Von diesen Ganglien aus ziehen die postganglionären Fasern dann zu den Zielorganen und innervieren diese. Die Wirkungen dieser parasympathischen, viszeromotorischen Nervenbahnen sind eine Miosis und Akkommodation des Auges (Ggl. ciliare), die Sekretion der Tränen-, Nasen- und Gaumendrüsen (Ggl. sphenopalatinum), die Sekretion der Unterkiefer- und der Unterzungenspeicheldrüse (Ggl. submandibulare) sowie die Sekretion der Ohrspeicheldrüse (Ggl. oticum). Für die Innervation des Auges sowie der Tränen-, Nasen- und Gaumendrüsen gelten folgende Verschaltungen:

- Ncl. oculomotorius accessorius → N. oculomotorius → Ggl. ciliare → Nervi ciliares breves → Auge
- Ncl. salivatorius superior → N. petrosus major → Ggl. sphenopalatinum → N. zygomaticus → Tränen-, Nasen- und Gaumendrüse

Jedes der genannten Ganglien besitzt drei Wurzeln: eine efferent parasympathische, eine efferent sympathische und eine afferent trigeminale, sensible. Eine Umschaltung auf das 2. Neuron innerhalb dieser Ganglien erfolgt jedoch nur bei parasympathischen Fasern.

2.2.2 Sympathikus

Der Sympathikus wird auch als thorakolumbales Nervensystem bezeichnet, da sich dessen Zentren im Seitenhorn des thorakalen und des oberen lumbalen Rückenmarks befinden (Trepel, 2012). Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Hypothesen zur Ätiologie des Cluster-Kopfschmerzes sind die anatomischen Grundlagen des Halsteiles:

In der Halsregion befinden sich beidseitig je drei sympathische Ganglien zur Innervation des Kopf- und Halsbereiches. In diesen Ganglien erfolgt die Umschaltung vom 1. auf das

2. Neuron. Der Großteil der postganglionären Fasern bildet einen Plexus (Nervengeflecht), welcher die Arteria (A.) carotis interna umgibt. Dieser lässt sich nach Lokalisation in einen Plexus caroticus internus und externus unterteilen. Über diese Nervengeflechte erfolgt eine sympathische Innervation folgender Strukturen des Kopfbereiches: Blutgefäße, Tränen-, Speichel- und Schweißdrüsen sowie einige Augenmuskeln.

Die postganglionären Fasern, welche das Auge innervieren, verlaufen durch den Sinus cavernosus und ziehen dann unverschaltet durch das in der Orbita liegende Ggl. ciliare hindurch. Von diesem Ganglion aus verlaufen die sympathischen Fasern zusammen mit parasympathischen zum Auge. (Garzorz, 2008; Trepel, 2012)

2.2.3 Hypothalamus

Der Hypothalamus (HT) ist ein Areal des Zwischenhirns und wird als wichtigstes Steuerzentrum des autonomen Nervensystems angesehen. Der HT hat unter anderem folgende Aufgaben: die Selbstregulation von Blutdruck, Temperatur und Osmolarität, die Regulation der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und der circadianen Rhythmik.

Aus diesen zahlreichen Funktionen des Hypothalamus ergibt sich die Notwendigkeit komplexer Verbindungen zu anderen relevanten Zentren im Gehirn: Der HT erhält Afferenzen aus dem gesamten Zentralen Nervensystem. Efferente Verbindungen besitzt der HT unter anderem zum Rückenmark, dem Ncl. salivatorius superior (Hosoya et al., 1983, 1990) sowie den anderen parasympathischen Hirnnervenkernen, den sympathischen Kerngebieten im Rückenmark und zum Thalamus. Der posteriore HT sendet seine efferenten Fasern vor allem zum Thalamus sowie zu den parasympathischen Hirnnervenkernen. (Schmidt et al., 2004; Garzorz, 2008; Trepel, 2012) Des Weiteren besitzt der HT modulierende Einflüsse auf nozizeptive und autonome Leitungsbahnen. So existieren anatomische Verbindungen zwischen dem HT und den trigeminalen Kernen sowie eine direkte Leitungsbahn zwischen dem HT und den Nozizeptoren der Dura mater und des Gesichts (Malick & Burstein, 1998; Malick et al., 2000; Benjamin et al., 2004).

Im Nucleus suprachiasmaticus, welcher ein Teil des HT ist, ist der zentrale Taktgeber, die so genannte „Master Clock“ lokalisiert (Schmidt et al., 2004). Hier befindet sich die oberste Steuereinheit der circadianen Rhythmik, zu welcher unter anderem der Schlaf-Wach-Zyklus und die circadian gesteuerte Hormonproduktion zählen. Über retino-

hypothalamische Projektionen erhält der HT Informationen über den tageszeitlichen Hell-Dunkel-Wechsel. (Trepel, 2012)

2.3 Pathophysiologie

2.3.1 Parasympathikus

Die Grundlage für das Auftreten der autonomen Begleitsymptome während einer CK-Attacke ist der trigemino-autonome Reflexbogen (May & Goadsby, 1999). Das afferente Glied dieses Reflexbogens stellt der N. trigeminus dar, den efferenten Teil der N. petrosus major.

Die nozizeptiven Afferenzen des N. trigeminus aus den Meningen, dem Gesicht und den intrakraniellen Gefäßen ziehen über das Ggl. trigeminale in den im Hirnstamm liegenden trigemino-zervikalen Komplex. Hier erfolgt die Umschaltung auf das 2. Neuron, dessen Axone zum Thalamus, zum Hypothalamus und zu Zentren der Antinozizeption wie dem periaquäduktalen Grau ziehen. Zum anderen treffen sie auf afferente nozizeptive Fasern aus den hochzervikalen Spinalnerven. (Trepel, 2012)

Vom trigemino-zervikalen Komplex ziehen zudem Fasern zum parasympathischen Kerngebiet des N. petrosus major, welcher zum Ggl. sphenopalatinum zieht, wo die Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt. Von dort ziehen dann postganglionäre Fasern zum einen zu den intrakraniellen Gefäßen, wo sie eine Vasodilatation vermitteln und vermutlich eine neurogene Inflammation auslösen oder zumindest unterhalten. Zum anderen ziehen sie über den N. zygomaticus, die Rami nasales und die Nervi palatini zu den Tränen-, Nasen- und Gaumendrüsen, wo sie eine Sekretion bewirken (Nozaki et al., 1993; Ruskell, 2003). Aufgrund der zustande kommenden Dilatation werden die nozizeptiven trigeminalen Neurone zusammen mit den intrakraniellen Blutgefäßen auch als trigemino-vaskuläres System bezeichnet (Uddman, Edvinsson, et al., 1985).

Durch eine experimentelle Stimulation des Ggl. trigeminale kann über den trigemino-autonomen Reflexbogen eine Dilatation der intrakraniellen Gefäße sowohl beim Menschen als auch bei Ratten induziert werden (Lang & Zimmer, 1974; Goadsby & Duckworth, 1987; Tran Dinh et al., 1992).

Passend dazu konnte auch während CK-Attacken in PET- und MRT-Studien eine Dilatation der intrakraniellen Gefäße nachgewiesen werden (May et al., 2000). Ein weiterer Beleg für eine Aktivierung des trigemino-autonomen Systems ist eine erhöhte Konzentration der

Neurotransmitter Calcitonin gene related peptide (CGRP) und Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) im Blut der Jugularvene während CK-Attacken (Goadsby & Edvinsson, 1994; Fanciullacci et al., 1995). Jedoch kann auch bei einem Schmerz im Stirnbereich, der durch subkutan injiziertes Capsaicin ausgelöst wird, eine Dilatation der intrakraniellen Gefäße beobachtet werden (May, Kaube, et al., 1998). Da dieser Schmerz allein durch eine Aktivierung des trigeminalen Nerven hervorgerufen wird, kann angenommen werden, dass die Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes Teil der CK-Attacken ist, ohne dass allerdings geklärt wäre, ob die autonomen Symptome durch den Schmerz zustande kommen, oder umgekehrt, oder ob durch einen zentralen Motor der Reflexbogen auf beiden Schenkeln gleichzeitig aktiviert wird.

Neben den bereits beschriebenen Folgen einer Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexbogens kommt es außerdem zu einer Freisetzung von CGRP und Substanz P aus den aktivierten trigeminalen C-Fasern, welche die Dura mater und deren Gefäße innervieren (Uddman, Edvinsson, et al., 1985). Die Gefäße dilatieren, die Gefäßpermeabilität erhöht sich, wodurch es zu einem Austritt von Plasmaproteinen aus dem Blut ins umgebende Gewebe (Extravasation) kommt, und Histamin wird aus Mastzellen freigesetzt (Dimitriadou et al., 1991; Theoharides et al., 2005). Außerdem kann eine Dilatation der A. carotis beobachtet werden. Diese neurogene Entzündung stellt einen schmerzhaften Prozess dar und wird vor allem in der Attackengeneration der Migräne, weniger auch des Cluster-Kopfschmerzes, diskutiert. (Levine et al., 1993; Moskowitz & Macfarlane, 1993; Schmidt et al., 2004) Strukturen des trigemino-vaskulären Systems sind in Abb. 1 dargestellt.

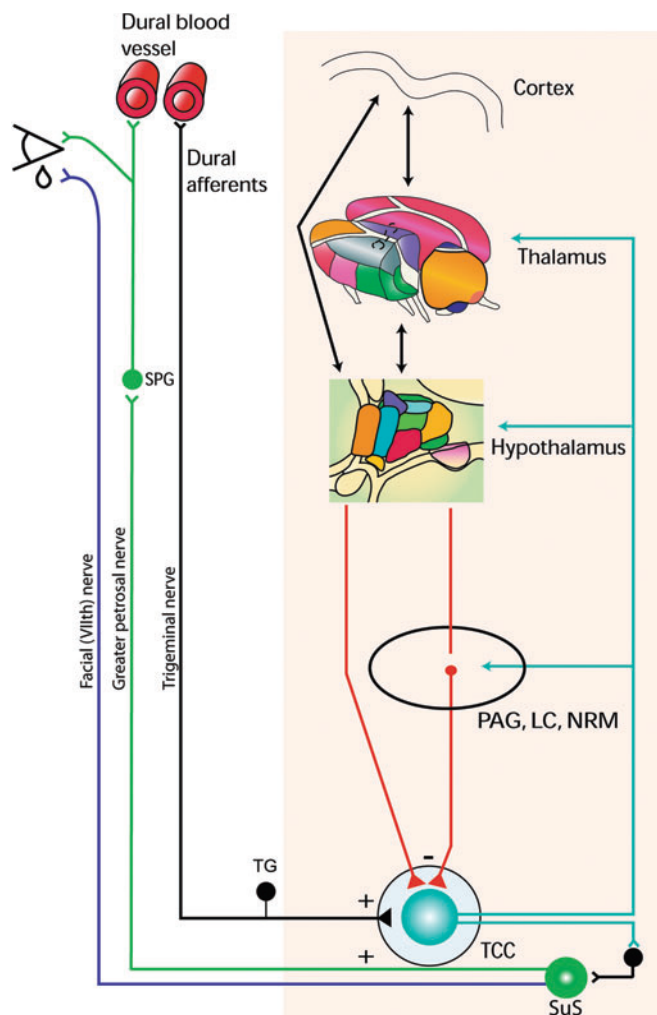


Abb. 1: Das trigemino-vaskuläre System (Akerman et al., 2009)

(TCC: Trigeminozervikaler Komplex, SuS: Ncl. salivatorius superior, Facial nerve: N. facialis, SPG: Ggl. sphenopalatinum, PAG: periaquäduktales Grau, LC: Locus coeruleus, NRM: Raphe-Kern)

Ein mögliches Modell für die Vorgänge während einer CK-Attacke ist eine positive Rückkopplungsschleife zwischen trigeminal vermitteltem Schmerz und autonomen Störungen. Ein Schmerzreiz bewirkt über den trigemino-autonomen Reflexbogen eine erhöhte Aktivität des kraniellen Parasympathikus. Es wird eine Ausschüttung von CGRP, SP und VIP vermittelt. Durch diese Neurotransmitter kommt es unter anderem zu einer schmerzhaften neurogenen Inflammation (z.B. im Sinus cavernosus). Durch diese kommt es wiederum zur Sensibilisierung der nozizeptiven, trigeminalen C-Fasern und somit zu einer Verstärkung der Schmerzen. (Uddman, Edvinsson, et al., 1985; Levine et al., 1993; Moskowitz & Macfarlane, 1993) Dies führt über den trigemino-autonomen Reflexbogen erneut zu einer Aktivitätssteigerung des Parasympathikus. Es entsteht also eine Art *circulus vitiosus* (Teufelskreis) des peripheren trigemino-autonomen Systems, der so lange besteht, bis sich das

System erschöpft oder möglicherweise die zentral getriebene Aktivierung des peripheren parasympathischen Systems abnimmt (dies wird in vereinfachter Form in Abb. 2 dargestellt). Es ist jedoch nicht bekannt, wie und durch welche Struktur diese Vorgänge initiiert und unterhalten werden und ob möglicherweise der Wegfall einer diesen Prozess treibenden parasympathischen Aktivierung entscheidend für das Ende einer CK-Attacke ist.

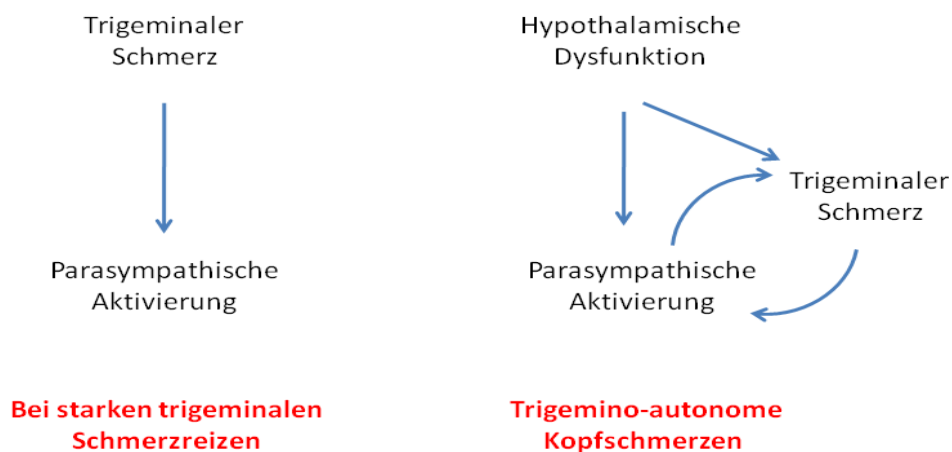


Abb. 2: Trigemino-parasympathischer Reflex als Folge eines nozizeptiven trigeminalen Reizes und endogene Aktivierung des Reflexes bei CK (Jürgens & May, 2014)

Würde die parasympathische Hyperaktivität während CK-Attacken durch periphere, trigeminale Fasern ausgelöst werden, so müsste eine Unterbrechung der trigeminalen Afferenzen das Auftreten von parasympathischen Begleitsymptomen unterbinden. An einem Patienten mit refraktärem CK wurde jedoch beobachtet, dass auch nach einer Resektion des N. trigeminus gleichermaßen CK-Attacken mit Symptomen einer autonomen Dysfunktion auftreten können (Matharu & Goadsby, 2002; Lin & Dodick, 2005); zumindest also bei chronischen Patienten eine periphere Beteiligung des trigemino-vaskulären Reflexes nicht mehr nötig ist, um das Gesamtbild der Attacken zu gewährleisten. Die während der CK-Attacken auftretende autonome Aktivierung kann in diesem Fall folglich nicht als eine reflektorische Reaktion auf eine trigeminale Reizung verstanden werden, sondern muss zentral vermittelt sein.

Des Weiteren können gelegentlich zyklisch auftretende autonome Dysfunktionen ohne Kopfschmerz beobachtet werden (Salvesen, 2000; Ashkenazi & Silberstein, 2004). Diese können eine für CK typische Periodik aufweisen. Auch dies spricht dafür, dass kein

nozizeptiver Input für das Auftreten von autonomen Symptomen nötig ist, sondern ein weiterer, von zentralen Strukturen ausgehender Signalweg existieren muss.

2.3.2 Sympathikus

Die sympathische Hypofunktion in Form einer Miosis, einer Ptosis und einer gestörten Thermoregulation (Flush-Symptomatik und Schwitzen im Gesicht) innerhalb der Schmerzattacken kann durch eine periphere, postganglionäre Läsion des Sympathikus erklärt werden (List & Peet, 1938, 1939; Saunte et al., 1983; Morris et al., 1984; Drummond & Lance, 1987). Solch eine Läsion kann zustande kommen, da der im Rahmen der Schmerzattacken hyperaktive Parasympathikus eine starke Dilatation der A. carotis interna (ACI) bewirkt. Durch die Dilatation der ACI im (stenosierten, weil hypothetisch ödematösen) Carotiskanal wird ein erhöhter Druck auf den Plexus caroticus internus ausgeübt. Somit kann eine vorübergehende Funktionseinschränkung oder eine Druckläsion und damit dauerhafte Schädigung des Plexus zustande kommen.

Die Miosis und Ptosis können im Gegensatz zu den anderen autonomen Symptomen beim CCK auch dauerhaft und außerhalb der Attacken bestehen (Riley & Moyer, 1971; Fanciullacci et al., 1982; Vijayan & Watson, 1982; Drummond, 1988a, 1988b).

Interessanterweise wurde nachgewiesen, dass eine neurogene Inflammation durch den sympathischen Vasokonstriktor-Tonus und eine Mastzellen-Degranulation durch Katecholamine (Gruppe von sympathischen Neurotransmittern, z.B. Noradrenalin) unterdrückt werden kann (Assem & Schild, 1969; Hornyak et al., 1990). Dies wäre bei Patienten mit einer sympathischen Hypofunktion eine mögliche Erklärung für die (erleichterte oder gebahnte) Entstehung einer neurogenen Entzündung.

2.3.3 Hypothalamus

Die für den CK typische circadiane und circannuale Rhythmik des Auftretens der Schmerzattacken spricht für die Beteiligung des Hypothalamus an der Pathogenese des Cluster-Kopfschmerzes. In bildgebenden Studien fanden sich bei Patienten mit CK sowohl Hinweise auf eine stetige strukturelle Veränderung (Zunahme der Dichte der grauen Substanz) als auch auf funktionelle Besonderheiten (Aktivierung während CK-Attacken) des posterioren HT. Die strukturelle Veränderung fand sich genau in dem Areal, in welchem auch eine Aktivierung innerhalb der Schmerzattacken beobachtet werden konnte. (Lumb,

1990; May, Bahra, et al., 1998; May et al., 1999, 2000; Sprenger et al., 2004; May, 2009) Für eine spezifische Rolle des Hypothalamus in der Pathophysiologie des CK spricht des Weiteren, dass eine hypothalamische Aktivierung nur bei CK-Attacken beobachtet werden kann, nicht aber bei einem durch eine Capsaicin-Injektion in die Stirn induzierten Schmerz (May, Kaube, et al., 1998). Außerdem spricht für eine wichtige Stellung des Hypothalamus, dass die Attackenfrequenz bei CK mittels einer Tiefenhirnstimulation im Bereich des posterioren HT stark reduziert werden kann. Diese ist eine sehr effektive Methode zur prophylaktischen Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem CCK mit einer Erfolgsrate um die 70% (Leone et al., 2001; Schoenen et al., 2005; Leone et al., 2006; Bartsch et al., 2008; Leone et al., 2008; Bartsch et al., 2009; Seijo et al., 2011; Magis et al., 2012). Somit sprechen bisherige Studien für eine zentralnervöse Dysfunktion im Bereich des HT, möglicherweise sogar als *primum movens* in der Entstehung von CK: Es besteht die Möglichkeit, dass der HT eine eventuelle parasympathische Aktivierung mit nachfolgender Aktivierung des trigemino-autonomen Systems und konsekutiver neurogener Entzündung initiiert (Goadsby & Edvinsson, 1994).

Ein Modell der angenommenen Mechanismen in der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes wird in Abb. 3 veranschaulicht.

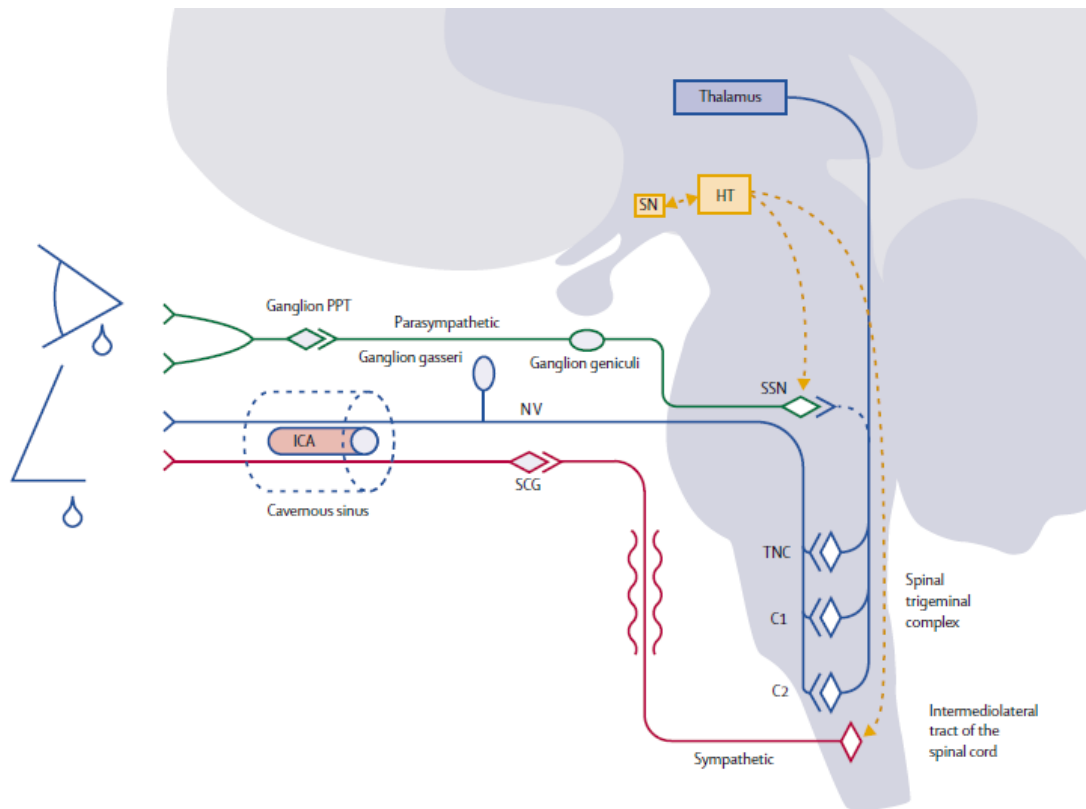


Abb. 3: Schematisches Modell der Mechanismen in der Pathogenese von CK (May, 2005)

(HT: Hypothalamus, TNC: Trigeminozervikaler Komplex, SSN: Ncl. salivatorius superior, ICA: A. carotis interna, NV: N. trigeminus, PPT: pterygopalatinum, SCG: Ggl. cervicale superius, SN: Ncl. suprachiasmaticus)

2.4 Wirksamkeit von Sauerstoff

2.4.1 Klinische Wirksamkeit bei Cluster-Kopfschmerz

Eine Sauerstoffinhalation nach der empfohlenen Vorgehensweise (Kapitel 2.1.3.1 Akuttherapie) führt bei einem Großteil der Patienten mit CK zu einem raschen Abklingen der Attacken. Schon im Jahre 1981 beobachtete Kudrow, dass 75% der untersuchten Patienten innerhalb von 15 Minuten eine beträchtliche Linderung erfuhren (Kudrow, 1981).

Ähnliche Beobachtungen machte Fogan in einer doppelt verblindeten, placebokontrollierten Cross-Over-Studie (Fogan, 1985). Die Inhalation von Sauerstoff bewirkte hier bei 56% der untersuchten Patienten eine erhebliche Schmerzlinderung bis hin zur Beschwerdefreiheit.

In der ersten großen placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie an Patienten mit CK (n=76), die aktuellen Anforderungen an kontrollierte Studien genügt, konnten die oben beschriebenen Beobachtungen bestätigt werden: Laut einer Studie von Cohen aus dem Jahr

2009 waren 78% der untersuchten Patienten durch eine Behandlung mit 100%igem Sauerstoff bei 12l/min innerhalb von 15 Minuten beschwerdefrei (Cohen et al., 2009).

Auch in einer Internet-Umfrage in den USA berichteten 70% der befragten Patienten mit CK (n=1134) von einer guten Effektivität einer Sauerstoff-Inhalation zur Attackenbehandlung (Rozen & Fishman, 2011).

Laut eines systematischen Reviews der Cochrane Collaboration aller vorhandenen Studien bis zum Jahre 2008 gibt es kaum Belege für die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstoff-Therapie, auch genannt hyperbare Oxygenierung (HBO), beim Cluster-Kopfschmerz (Bennett et al., 2008).

2.4.2 Hyperventilation von reinem Sauerstoff als Möglichkeit, die Wirksamkeit von Sauerstoff zu erhöhen

Unter Hyperventilation findet eine Zunahme der alveolären Ventilation statt, die über den Bedarf des Organismus hinausgeht. Diese kommt durch eine Erhöhung der Atemfrequenz und des Atemvolumens zustande. Die Auslösung einer Hyperventilation kann entweder unwillkürlich, v.a. im Rahmen von psychischen Erkrankungen und Belastungssituationen, oder willentlich erfolgen.

Durch eine Hyperventilation wird wesentlich mehr Sauerstoff über die Lungen aufgenommen als durch eine normale Inhalation. Der Sauerstoff-Partialdruck im Blut steigt an, während der Partialdruck von Kohlenstoffdioxid sinkt. Durch den geringeren CO₂-Partialdruck steigt der pH-Wert im arteriellen Blut über den physiologischen Normbereich hinaus und es kommt zu einer respiratorischen Alkalose (pH-Wert > 7,45). Eine Alkalose führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Das bedeutet zum einen, dass sich die Affinität von Hämoglobin (Blutfarbstoff der roten Blutkörperchen, verantwortlich für den O₂-Transport) zum Sauerstoff erhöht. Bei gleichem O₂-Partialdruck wird somit mehr O₂ gebunden als bei pH-Werten innerhalb des Normalbereiches. Zum anderen wird der gebundene Sauerstoff weniger leicht an die Gewebe abgegeben. (Schmidt et al., 2004)

Die Behandlung mit reinem Sauerstoff mit einer inspiratorischen Konzentration von 100% in Verbindung mit einer Hyperventilation könnte somit eine Möglichkeit darstellen, durch künstlich erhöhte O₂-Partialdrücke die Effizienz von Sauerstoff deutlich zu erhöhen und die therapeutische Wirkung zu verbessern.

2.4.3 Wirksamkeit beim GTN-Kopfschmerzmodell

Die intravenöse Gabe von Glycerintrinitrat (GTN) stellt ein bewährtes Kopfschmerzmodell dar. Nach GTN-Gabe tritt bei gesunden Versuchspersonen innerhalb weniger Minuten ein drückender Kopfschmerz auf, welcher durch die vasodilatatorische Wirkung auf extrazerebrale Gefäße hervorgerufen werden soll (Christiansen et al., 2008). Bei Personen mit einem primären KS kann hingegen eine Attacke des entsprechenden primären Kopfschmerzes ausgelöst werden. In einer Studie an gesunden Versuchspersonen wurde die Wirkung von Sauerstoff auf einen durch GTN erzeugten Kopfschmerz untersucht (Daugaard et al., 2010). Dieser geht nicht mit autonomen Begleitsymptomen einher. Interessanterweise wurde beobachtet, dass eine Sauerstoff-Inhalation bei einem GTN-induzierten KS keine Effekte auf die Schmerzratings der Versuchspersonen hat.

Die Vermutung, dass der Wirkmechanismus von Sauerstoff darauf beruht, den Spiegel des vasodilatatorisch wirkenden Transmitters Stickstoffmonoxid zu senken, konnte nicht bestätigt werden (Daugaard et al., 2010).

2.5 Modell der trigeminalen Schmerzreizung mit begleitender parasymphathischer Aktivierung durch Capsaicin

Die intranasale Gabe von Capsaicin kann als ein Schmerzmodell für Cluster-Kopfschmerz angesehen werden, da ein trigeminaler Schmerzreiz mit einer begleitenden parasymphathischen Aktivierung erzeugt wird (Lacroix et al., 1996; Schwarz, 2015).

Capsaicin ist der Wirkstoff, der für den beim Verzehr von Chilischoten auftretenden Schärferreiz verantwortlich ist. Diese Substanz wirkt hochspezifisch auf die Thermo- und Nozizeptoren der marklosen C-Fasern, welche Schmerzinformationen weiterleiten. Von besonderer Bedeutung ist der TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid type 1). Dieser Rezeptor lässt sich durch Hitze oberhalb von 43°C, einen sauren pH-Wert und durch Capsaicin aktivieren (Schmidt et al., 2004).

Wenn Capsaicin an den Vanilloid-Rezeptor bindet, so wird ein Einstrom von Kationen, insbesondere Calcium- und Natriumionen, induziert und es kommt zu einer Depolarisation der Nervenendigungen (Bevan & Szolcsányi, 1990). Hierdurch werden Aktionspotentiale generiert, welche über die afferenten nozizeptiven C-Fasern nach zentral weitergeleitet werden. Zum anderen kommt es durch den Einfluss von Calcium-Ionen durch

TRPV1-Rezeptoren und spannungsabhängige Calcium-Kanäle in den Nervenendigung zu einer lokalen Exocytose von Neuropeptiden (Bevan & Szolcsányi, 1990). Bei den Neuropeptiden handelt es sich um inflammatorisch wirkende Stoffe wie Substanz P und CGRP (Sasamura & Kuraishi, 1999). Durch die Freisetzung dieser Neuropeptide kann es nun zu einer Vasodilatation sowie zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren kommen. Dadurch entsteht eine neurogene Entzündung, welche zu einem brennenden Schmerz führt. (Lundblad et al., 1983; Uddman et al., 1983; Uddman, Luts, et al., 1985; Hunter & Dey, 1998)

Wichtig für dieses Schmerzmodell ist, dass eine lokale Anwendung von Capsaicin im Innervationsgebiet des 1. Trigeminasastes über den trigemino-autonomen Reflexbogen sowohl einen Schmerzreiz als auch parasympathische Begleitsymptome hervorruft (Fusco, Fiore, et al., 1994). Hingegen führt eine Reizung mit Capsaicin außerhalb des Innervationsgebietes des N. ophthalmicus, z.B. im Bereich des 3. trigeminalen Astes, zwar auch zu einer ähnlichen Schmerzempfindung, nicht jedoch zu autonomen Symptomen (May et al., 2001).

2.5.1 Klinische Wirksamkeit

Im Rahmen einer Studie wurde Patienten mit episodischem CK Capsaicin intranasal verabreicht, also innerhalb des Innervationsgebietes des 1. trigeminalen Astes (Nicolodi, 1994). Als Folge konnte im Speichel eine Erhöhung der Neuropeptide SP und CGRP und später auch im Plasma eine Erhöhung von CGRP nachgewiesen werden. Dies beweist, dass Capsaicin die sensorischen Capsaicin-sensitiven Neurone des N. trigeminus aktiviert.

Im Rahmen zweier Studien wurde Capsaicin gesunden Probanden ebenso intranasal appliziert (Geppetti et al., 1988; Schwarz, 2015). Dies bewirkte einen Schmerzreiz und Symptome einer parasympathischen Aktivierung. Hierbei handelte es sich unter anderem um eine erhöhte Lakrimation sowie eine gesteigerte nasale Sekretion.

In weiteren Studien wurde Capsaicin nicht intranasal angewendet, sondern subkutan in die Stirn injiziert, also auch innerhalb des Innervationsgebietes des 1. trigeminalen Astes (May, Kaube, et al., 1998; May et al., 2000; Frese et al., 2003; Hornberg, 2009). Direkt nach der Injektion konnten, ähnlich wie bei der intranasalen Applikation, bei fast allen Probanden ipsilateral Zeichen einer autonomen Aktivierung sowie auch eine Vasodilatation der ipsilateralen A. carotis interna beobachtet werden.

Capsaicin kann auch therapeutisch als CK-Prophylaxe angewendet werden. Im Rahmen zweier Studien wurde den teilnehmenden Patienten mit CK mehrmals täglich über einen Zeitraum von einigen Tagen Capsaicin intranasal verabreicht (Marks et al., 1993; Fusco, Marabini, et al., 1994). Es wurde eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz sowie der Schmerzintensität beobachtet. Diese Effekte fanden sich nur, wenn Capsaicin auf derselben Seite angewendet wurde, auf welcher auch die CK-Attacken lokalisiert waren.

Im Rahmen vorangegangener Untersuchungen wurde ein ähnlicher Versuchsaufbau wie in der vorliegenden Studie genutzt, auch hier wurde Capsaicin intranasal appliziert (Schwarz, 2015). Bezüglich der beabsichtigten parallelen Stimulation von Trigemini und Parasympathikus als Simulation der Vorgänge bei einer Attacke erwies sich dieses Modell als funktionierend. Eine 20-minütige Insufflation von O₂ mit einer Flussrate von 12l/min mittels einer gängigen Sauerstoffmaske zeigte jedoch weder Effekte auf die subjektive Schmerzhaftigkeit noch auf die parasympathische Aktivierung.

Hieraus resultierte der Ansatz der vorliegenden Studie, mittels eines Demand-Ventils und einer Hyperventilation von reinem Sauerstoff den Sauerstoff-Partialdruck im Blut maximal zu steigern, um möglicherweise so eine Wirksamkeit von Sauerstoff zu erzielen.

3 Methoden

3.1 Versuchsteilnehmer

3.1.1 Gruppen

An dieser Studie nahmen insgesamt 78 Probanden teil: 36 Patienten mit Cluster-Kopfschmerz nach IHS-Kriterien und 42 alters- und geschlechts-gematchte gesunde Probanden zur Kontrolle. Sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe wurden in zwei weitere Untergruppen aufgeteilt: Jeweils die Hälfte dieser zwei Gruppen wurde mit reinem Sauerstoff behandelt, die andere Hälfte mit Atemluft (Placebogruppe). In Abb. 4 wird die Unterteilung in die Subgruppen graphisch dargestellt.

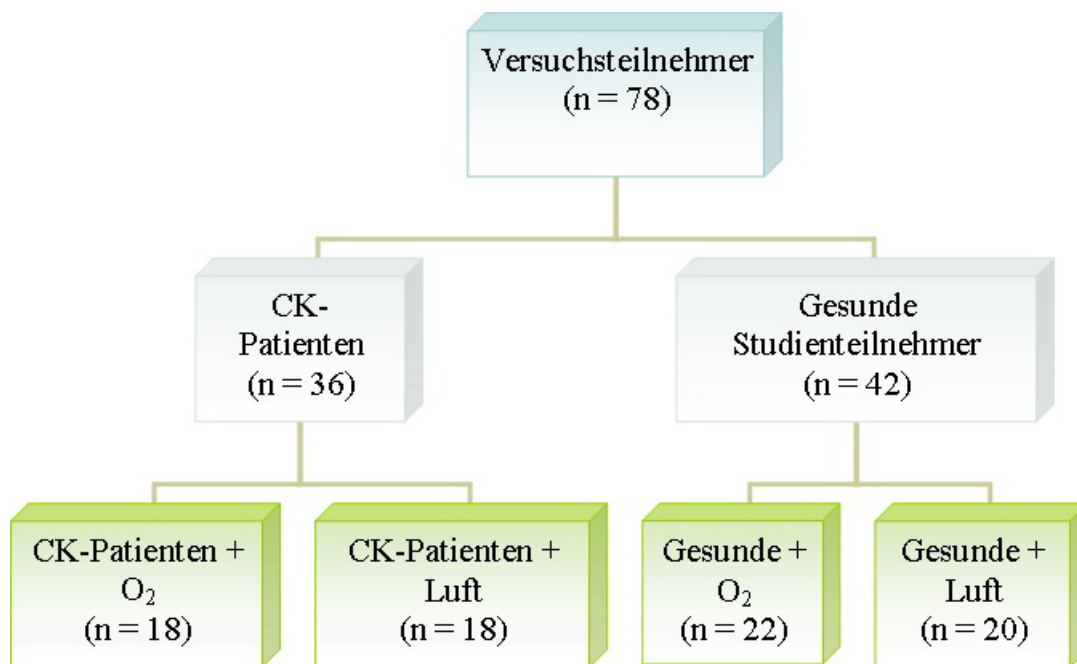


Abb. 4: Unterteilung der Versuchsteilnehmer, dessen Daten in die Analyse eingeschlossen wurden, in 4 Subgruppen (n: Anzahl, CK: Cluster-Kopfschmerz, O₂: reiner Sauerstoff, Luft: Atemluft)

Bei der Patientengruppe wurden sowohl Patienten mit episodischem Verlauf, innerhalb oder außerhalb einer Episode, als auch Patienten mit chronischem Verlauf eingeschlossen. Die Diagnosestellung aller Patienten mit CK erfolgte in der Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Somit wurde sichergestellt, dass nur Patienten mit einer eindeutigen Diagnose, gemäß der gültigen Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft, an dieser Studie teilnahmen (International Headache Society,

2013).

Jeder Proband wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und nach Vorschriften der lokalen Ethikkommission ausführlich über den Versuchsablauf aufgeklärt und unterzeichnete eine Einverständniserklärung. Die Studie unterlag einem positiven Ethikvotum der Hamburger Ärztekammer.

3.1.2 Studiendesign

Die Studie erfolgte nach dem Parallelgruppendesign. Dies bedeutet, dass die Studienteilnehmer der Gruppen parallel zueinander zwei verschiedene Behandlungen erfuhren: entweder die Behandlung mit reinem Sauerstoff oder die Behandlung mit Luft. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach einer Randomisierungsliste, welche von einer unbeteiligten Person mithilfe eines Zufallsgenerators erstellt wurde. Die Probanden wussten nicht, mit welchem Atemgas sie behandelt wurden.

Diese Studie war also monozentrisch, randomisiert, placebokontrolliert und einfach verblindet angelegt.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für alle Teilnehmer der Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren und eine schriftliche Einwilligung in die Untersuchung. Zu Beginn der Versuchsdurchführung waren alle Teilnehmer schmerzfrei.

Für die Patientengruppe musste außerdem eine eindeutige Diagnose von episodischem oder chronischem CK gemäß ICHD-3 vorliegen (International Headache Society, 2013).

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches wurde sichergestellt, dass die Probanden keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- vorbestehende Hornhautverletzung oder andere akute Augenerkrankung,
- das Tragen von Kontaktlinsen (mindestens 24 Stunden Pause nach letztem Entfernen),
- Schmerzmittel- oder Triptaneinnahme in den letzten 12 Stunden vor Studiendurchführung,
- akute sonstige Schmerzerkrankung im Kopf- oder Gesichtsbereich in den letzten 4 Wochen vor Studiendurchführung (z.B. Zahnschmerzen),
- Teilnahme an anderen Studien 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,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Epilepsie,
- Blutgerinnungsstörung,
- Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten.

3.1.4 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die gesunden Teilnehmer wurden größtenteils aus der Probandendatenbank des Instituts für Systemische Neurowissenschaften rekrutiert.

3.2 Versuch

Die Versuche fanden immer unter den gleichen Rahmenbedingungen statt. Jeder Proband nahm während des Versuches die gleiche Körperhaltung ein. Hierfür wurde die Rückenlehne einer Liege um 75 Grad nach oben gestellt um eine aufrechte Haltung des Oberkörpers zu erreichen.

3.2.1 Versuchsablauf

Vor Beginn des Versuches wurden die Versuchsteilnehmer ausführlich über den genauen Versuchsablauf sowie die angewendeten Materialien und Methoden aufgeklärt. Hiernach erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung.

Jeder Versuch bestand aus zwei Zeitabschnitten: einer 15-minütigen Vorlaufphase und einer 30-minütigen Hauptphase. Der genaue zeitliche Verlauf wird in Abb. 5 dargestellt.

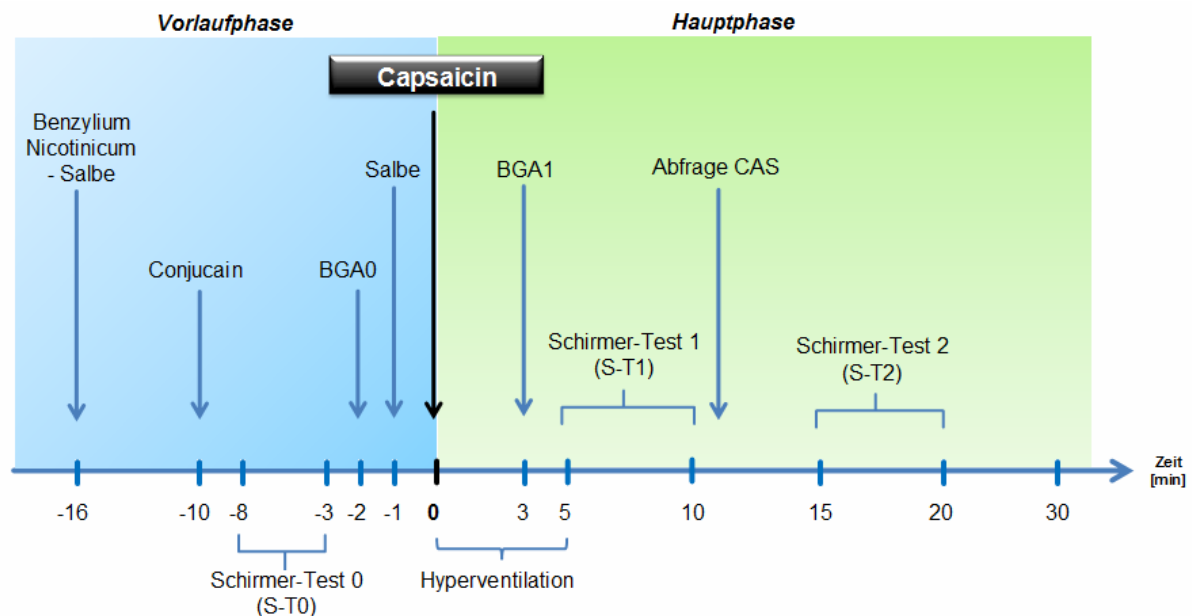


Abb. 5: Zeitlicher Ablauf des Versuches

Während der Vorlaufphase wurden die zu messenden Zielparameter im Ruhezustand ermittelt. So wurde ohne bestehenden Schmerzreiz die Tränensekretion (S-T0) gemessen und eine basale Blutgasanalyse (BGA0) durchgeführt.

Mit der Gabe von Capsaicin wurde die Hauptphase eingeleitet: Direkt nach der Applikation des Capsaicin-Nasensprays wurde eine 5-minütige Hyperventilation mit Sauerstoff bzw. Atemluft durchgeführt. Um die durch die Hyperventilation zustande kommenden Veränderungen der Blutgase und des pH-Wertes nachzuweisen, wurde nach drei Minuten Hyperventilation eine zweite Blutgasanalyse (BGA1) durchgeführt. Direkt nach Beendigung der Hyperventilation, also nach den ersten 5 Minuten der Hauptphase, wurde der nächste Schirmer-Test (S-T1) angebracht, um eventuelle Veränderungen der Tränensekretion festzustellen. Nach dem Verstreichen von 15 Minuten der Hauptphase erfolgte der nächste und letzte Schirmer-Test (S-T2).

Während der gesamten Phase wurde, direkt beginnend mit der Capsaicin-Applikation, alle zwei Minuten die subjektiv empfundene Stärke des Schmerzreizes in der Nase abgefragt und dokumentiert. Außerdem wurde nach der 10. Minute auf weitere eventuell auftretende autonome Begleitsymptome im Kopfbereich (CAS = cranial autonomic symptoms) geachtet und dessen Ausprägungsgrad notiert.

3.2.2 Blutgasanalyse

Im Rahmen einer Blutgasanalyse (BGA) wurden der Partialdruck von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie der pH-Wert des Blutes ermittelt. Hierfür war eine Gewinnung einer kapillaren Blutprobe notwendig:

Um die Durchblutung zu fördern und so die Blutabnahme weniger unangenehm zu gestalten, wurde dem Probanden zunächst eine spezielle Salbe (Benzylum Nicotinicum 5% in Basissalbe gemäß Deutschem Arzneimittel-Kodex) auf eines der Ohrläppchen aufgetragen (Abb. 6). Die Salbe wurde immer auf der Seite angewandt, die zur Seite auf welcher das Capsaicin-Nasenspray appliziert wurde, gegenüber lag. Nach einer Einwirkzeit von 14 Minuten wurde die Salbe wieder entfernt. Mithilfe einer Lanzette (Fa. Sarstedt) mit einer Einstichtiefe von 1,8mm wurde dann ein Kapillargefäß punktiert und eine heparinisierte Kunststoffkapillare (Fa. Radiometer Kopenhagen) mit einer Blutprobe gefüllt (Abb. 7). Die mit Blut gefüllte Kapillare wurde in einem BGA-Gerät ABL 5 (Fa. Radiometer Kopenhagen) ausgewertet.



Abb. 6: Proband mit Benzylum-Nicotinicum-Salbe auf dem Ohrläppchen



Abb. 7: Abnahme der kapillären Blutprobe am Ohrläppchen des Probanden

3.2.3 Schirmer-Test

Der Schirmer-Test stellt in der Ophthalmologie eine gängige Methode zur Untersuchung der Tränenfunktion des Auges dar (Lamberts et al., 1979; Serin et al., 2007).

Mithilfe dieses Testes wurde die Tränensekretion beider Augen gemessen. Es wurde der „Mark Blu Schirmer Tear Test“ (Fa. Optitech) verwendet (Abb. 8). Hierbei handelt es sich um einen 5mm breiten und 35mm langen Lackmuspapierstreifen (Filterpapier).



Abb. 8: Schirmer-Test-Streifen

Um die Bindehaut der Augen zu betäuben, wurde zunächst das Lokalanästhetikum Conjucaïn mit dem Wirkstoff Oxybuprocainhydrochlorid (Conjucaïn EDO 0,4%) in Form von Augentropfen verabreicht. Nach einer Einwirkzeit von 2 Minuten wurde der Schirmer-Test mit der abgerundeten Seite in den äußeren Lidwinkel in den unteren Bindehautsack eingehängt. Dazu wurde der Proband instruiert, sich mit dem Kopf nach hinten, also an den Kopfteil der Liege, zu lehnen und nach oben zu gucken. Bei geschlossenen Augen wurde 5 Minuten abgewartet bis der Schirmer-Test wieder entfernt wurde (Abb. 9). Nun konnte die Strecke abgelesen werden, die von der Tränenflüssigkeit im Papierstreifen zurücklegt wurde. Somit wurde die Tränenproduktionsmenge beider Augen ermittelt.



Abb. 9: Proband mit laufendem Schirmer-Test

3.2.4 Capsaicin-Applikation

Das Capsaicin-Nasenspray wurde eigens von der DocMorris Apotheke am UKE hergestellt. Dieses Präparat bestand aus 1,42ml Capsaicin Flüssigkeitsextrakt 3% und 10 ml raffiniertem Sesamöl. Ein Hub des Nasensprays beinhaltete 200µg Capsaicin. Der Proband wurde in aufrecht sitzender Position aufgefordert, den Kopf nach vorne zu beugen. Nach einmaligem tiefem Einatmen atmete der Proband dann langsam wieder aus, während das Nasenspray appliziert wurde: bei gesunden Teilnehmern in das rechte Nasenloch, bei den Patienten mit CK in das Nasenloch auf der von CK-Attacken betroffenen Gesichtsseite. Somit wurde sichergestellt, dass das Capsaicin in die Nase, nicht aber in den Rachen

gelangte. Direkt darauf wurde das jeweilige Nasenloch durch eine Kompresse verschlossen und somit das Herauslaufen der applizierten Capsaicin-Lösung verhindert.

3.2.5 Inhalation von Luft/Sauerstoff und Hyperventilation

Zur Inhalation von Sauerstoff bzw. Luft, je nach Gruppenzugehörigkeit, wurde ein spezielles Demand-Ventil (Fa. Carnét) verwendet. Bei diesem Atemventil erfolgt nur bei der Einatmung eine Freigabe der Atemgase. Außerdem wird, im Gegensatz zu einer Sauerstoffmaske, verhindert, dass durch den Probanden ausgeatmete Gase erneut eingeatmet werden können. Somit wurde eine Inhalation von 100%igem Sauerstoff ermöglicht. Der verabreichte Sauerstoff sowie die Atemluft stammten aus der stationären Gasversorgung des UKE.

Da keine Atemmaske, sondern ein Mundstück für die Inhalation verwendet wurde, wurden während der Hyperventilation beide Nasenlöcher durch Kompressen verschlossen (Abb. 10 - Abb. 11).



Abb. 10: Proband während der Hyperventilation mit Demand-Ventil und verschlossenen Nasenlöchern



Abb. 11: Proband während der Hyperventilation

Alle Probanden wurden instruiert, 5 Minuten lang zu hyperventilieren. Der Takt wurde mithilfe eines Metronoms angegeben (Abb. 12): In den ersten 2,5 Minuten wurde 60-mal pro Minute ein- und ausgeatmet, den Rest der Zeit 30-mal.

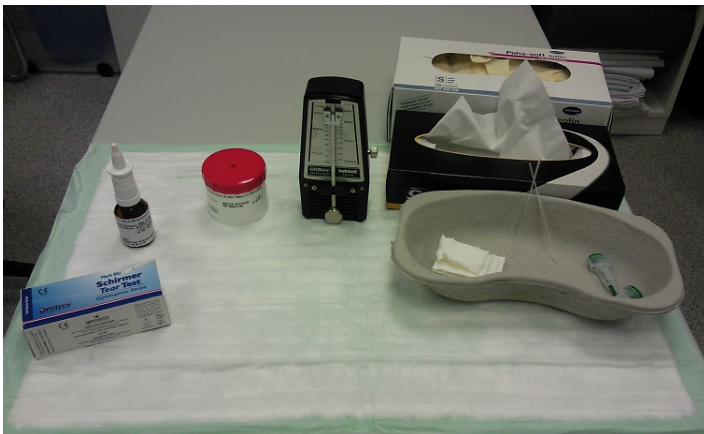


Abb. 12: Versuchsmaterialien mit Metronom

3.2.6 Bewertung der Schmerzhaftigkeit

Die subjektive Schmerzstärke, hervorgerufen durch die nasale Applikation von Capsaicin, wurde mithilfe der Numerischen Rating-Skala (NRS) ermittelt. Diese ist sowohl in der Klinik als auch in der Forschung ein gängiges diagnostisches Mittel bei Schmerzerkrankungen. Mithilfe der NRS kann der Patient bzw. der Proband die Stärke des empfundenen

Schmerzes anhand einer Zahlenfolge von 0 bis 10 bewerten: 0 bedeutet keine Schmerzen, 10 bedeutet die stärksten vorstellbaren Schmerzen.

Ab dem Zeitpunkt der Applikation des Capsaicins wurden die Versuchspersonen alle zwei Minuten gebeten, die Schmerzstärke in der Nase zu bewerten. Die Beurteilung der Schmerzstärke erfolgte bis 30 Minuten nach Capsaicin-Gabe.

3.2.7 Erfassung weiterer kranieller autonomer Begleitsymptome

Neben der Messung der Lakrimation wurden nach der 10. Minute nach Capsaicin-Applikation auch das Auftreten und die Ausprägung von weiteren autonomen Begleitsymptomen im Kopfbereich (CAS) dokumentiert. Erfasst wurden eine Ptose, eine periorbitale Schwellung, eine konjunktivale Injektion, eine nasale Kongestion sowie eine gerötete Stirn. Dies erfolgte je für die ipsi- und die kontralaterale Seite, die Ausprägung wurde unterteilt in schwach, mittelstark und stark. Auch das Fehlen der jeweiligen Symptomatik wurde dokumentiert.

3.2.8 Klinischer Fragebogen

Zur Dokumentation der klinischen Diagnose sowie der Details der variierenden Merkmale und der Ausprägung der CK-Erkrankung wurden alle Patienten gebeten, einen speziellen Fragebogen auszufüllen. Erhoben wurden dabei neben den Diagnose-Kriterien für chronischen und episodischen Cluster-Kopfschmerz auch kopfschmerzspezifische Daten wie die Auftretenshäufigkeit der Episoden, deren Dauer, Frequenz der Attacken etc.

3.3 Sicherheit und Nebenwirkungen

Die genaue Versuchsdurchführung wurde durch die Ethikkommission Hamburg genehmigt. Die eingesetzten Methoden sowie die Materialien gelten bei Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien nach dem derzeitigen Wissenschaftsstand als ungefährlich. Über eventuelle Risiken und Nebenwirkungen wurden die Versuchsteilnehmer ausführlich aufgeklärt. Der Versuch fand unter ärztlicher Aufsicht statt.

3.4 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels des Statistikprogramms SPSS (Version SPSS 18.0 für Windows) durchgeführt. Die Analyse erfolgte zunächst in

Form einer deskriptiven Statistik. Für alle Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Die Normalverteilung wurde mithilfe parametrischer Tests, wie dem Kolmogorow-Smirnow-Test, dargestellt. Bei nicht-parametrischer Verteilung wurden die Daten zunächst in den dekadischen Logarithmus überführt. Nachfolgend konnten weitere Analysen mittels parametrischer Tests erfolgen, im Wesentlichen mittels mehrfaktorieller ANOVA und mit Messwiederholungen. Analysiert wurden die Faktoren Zeit (Messzeitpunkte, 15 Stufen), Gruppenzugehörigkeit (Patienten mit CK und Kontrollgruppe, 2 Stufen) und die Intervention (O₂ und Luft, 2 Stufen). Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Versuchsteilnehmer

An dieser Studie nahmen 89 Probanden teil. Es wurden 11 Datensätze aus der Analyse ausgeschlossen, da diese nicht die Kriterien für eine erfolgreiche Hyperventilation erfüllten (s. Kapitel 4.2). In die Analyse wurden folglich 42 Probanden in der Kontrollgruppe und 36 Probanden in der Patientengruppe berücksichtigt.

Unter diesen 78 Probanden befanden sich 61 Männer (78%) und 17 Frauen (22%). Dies entspricht in etwa der Häufigkeitsverteilung des CK unter den Geschlechtern.

Die Altersverteilungen in den 4 Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($F_{3, 77} = 1,532$, $p < 0,213$).

4.1.1 Kontrollgruppe

Im folgenden Flussdiagramm (Abb. 13) findet sich eine numerische Übersicht zur Rekrutierung der Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe.

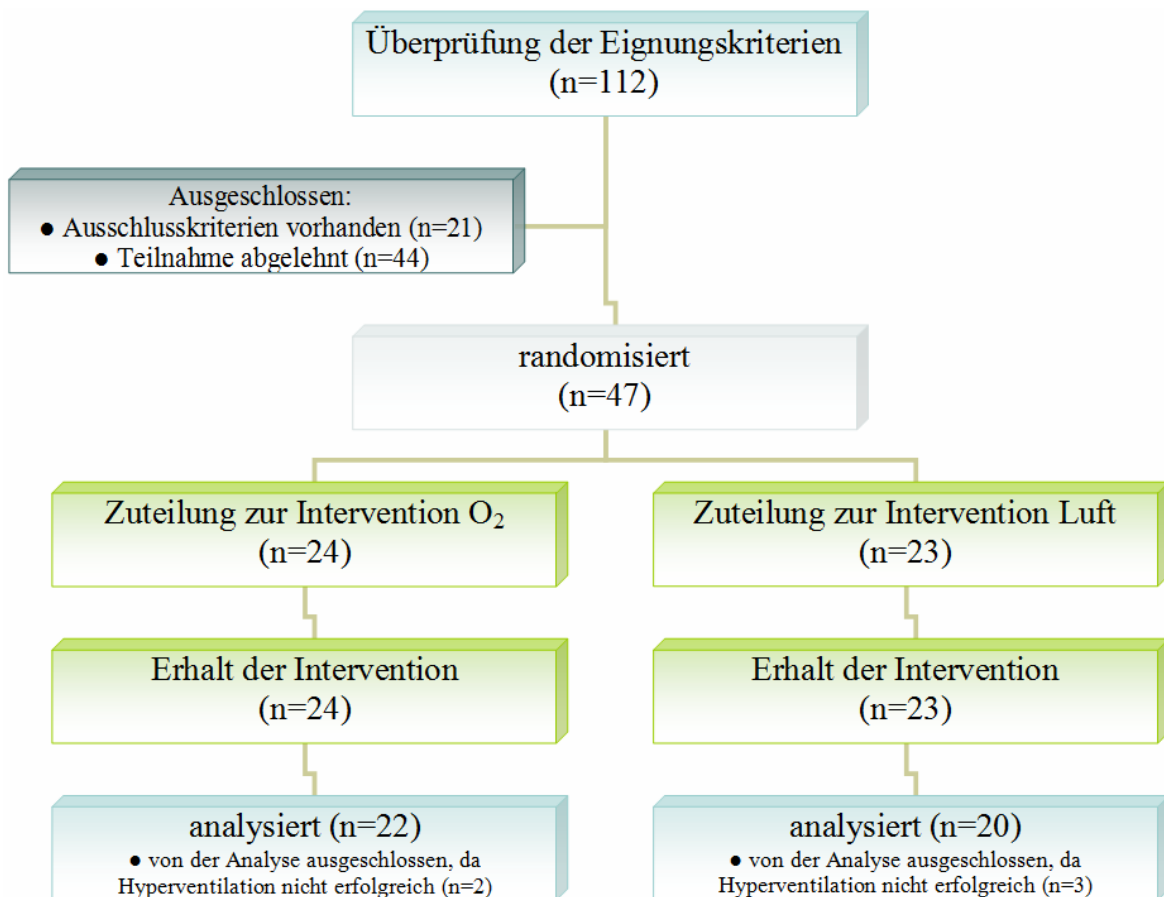


Abb. 13: Flussdiagramm zur Rekrutierung der Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe (Kriterien einer erfolgreichen Hyperventilation s. 4.2 Wirksamkeit der Hyperventilation)

Anhand eines klinischen Fragebogens wurden für die alters- und geschlechts-gematchten Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe eventuelle Vorerkrankungen und Vormedikationen erfasst:

In der Subgruppe, welche als Intervention normale Atemluft erhielt, befand sich ein Proband mit chronischen Rückenschmerzen und eine Probandin, welche eine orale Kontrazeption einnahm.

In der Subgruppe, in welcher Sauerstoff als Intervention angewendet wurde, nahmen zwei Probandinnen eine orale Kontrazeption ein, eine Probandin war mit L-Thyroxin bei Hypothyreose vormediziert. An Probanden mit unbehandelten Vorerkrankungen befanden sich in dieser Subgruppe je ein Proband mit einer Multiplen Sklerose (außerhalb eines Schubes und ohne relevante Schmerzerkrankung), Morbus Crohn, chronischem Tinnitus, depressiver Episode, HWS-Syndrom und Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma 2005.

4.1.2 Patientengruppe

Auch für die Patientengruppe wird anhand eines Flussdiagrammes (Abb. 14) eine Übersicht von sämtlichen Patienten, die auf Eignung geprüft wurden, dargestellt.

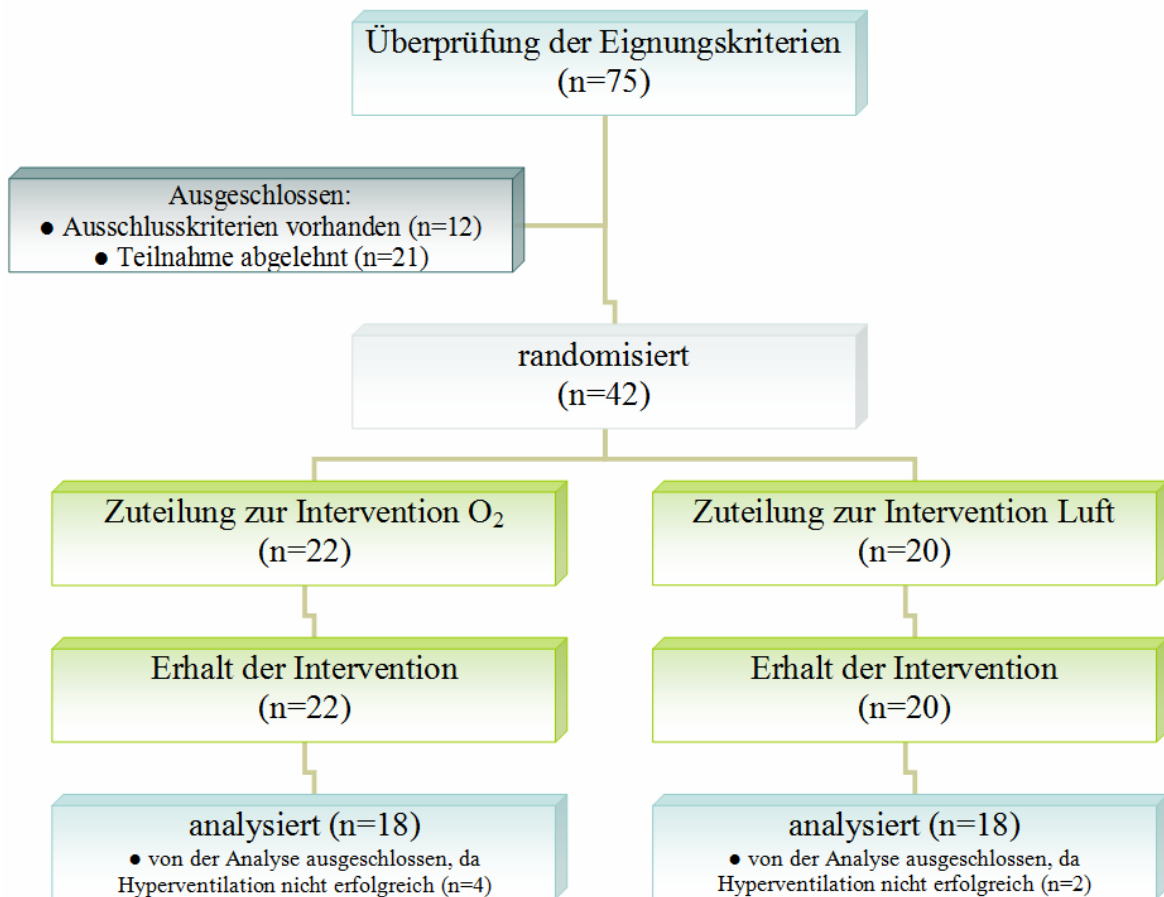


Abb. 14: Flussdiagramm zur Rekrutierung der Versuchsteilnehmer der Patientengruppe (Kriterien einer erfolgreichen Hyperventilation s. 4.2 Wirksamkeit der Hyperventilation)

Bei der Patientengruppe handelte es sich um insgesamt 36 Probanden, davon 26 Probanden mit episodischem CK (72,22%) und 10 mit chronischem CK (27,78%). Zum Zeitpunkt der Befragung nahm die Hälfte der Patientengruppe (n=18) eine CK-Prophylaxe ein. Von den 26 Probanden mit episodischem CK befanden sich zur Zeit der Versuchsdurchführung 5 Probanden innerhalb einer Episode.

Insgesamt 17 der 36 Patienten war Sauerstoff als Therapieansatz bekannt. Mit Ausnahme eines Patienten gaben alle übrigen dieser Gruppe eine Wirksamkeit von mindestens 50% an.

Relevante klinische Merkmale, welche durch einen Fragebogen erfasst wurden, finden sich in Tab. 2 und Tab. 3.

Tab. 2: Klinische Merkmale der Patienten mit CK der Sauerstoffgruppe

CK-Patient	Alter [Jahre]	Geschlecht	CK-Form	CK seit [Jahre]	Aktuell innerhalb einer Episode?	Anzahl Episoden /Jahr	Dauer der Episoden [Monate]	Anzahl Episoden [Monate]	Anzahl Episoden /Woche	Prädominante Seite	Seitenwechsel	Prophylaxe ¹	O2-Wirksamkeit [%] ²	Vorerkrankungen ³	Vormedikation ³
1	62	w	CCK	15	-	-	-	3	60	rechts	-	Vera	50	-	-
2	31	m	ECK	9	nein	2	1 bis 2	42	60	links	-	-	100	Z.n. Depr.(2009)	-
3	55	m	ECK	23	nein	2	3 bis 4	28	120-240	rechts	-	-	50	-	-
4	51	m	ECK	3	ja	2	3	7	120-150	links	-	Vera	k.A.	Z.n. Depr.(2010)	-
5	46	m	ECK	15	nein	3	2	16	45	rechts	-	Vera	50	-	-
6	52	m	CCK	37	-	-	-	42	60	rechts	-	-	75	-	-
7	43	m	ECK	20	nein	2 bis 3	1,5	21	90	rechts	-	-	k.A.	-	-
8	39	m	CCK	11	-	-	-	28	45	rechts	-	Vera	75	aHT, KHK	Simva, ASS, Rami
9	51	m	CCK	3	-	-	-	3	90	-	ja	Topi	k.A.	aHT, Refluxkr.	Rami, Omep
10	27	m	CCK	11	-	-	-	10	30	-	ja	Vera	k.A.	-	-
11	42	m	ECK	9	ja	5	1	7	120	rechts	-	-	k.A.	Refluxkr.	Panto
12	31	m	ECK	13	nein	1	3	5	120	rechts	-	-	k.A.	-	-
13	57	m	ECK	29	nein	1	4	28	45	rechts	-	-	k.A.	Depr., Angstst.	-
14	52	m	ECK	8	nein	<1	3 bis 4	21	60	rechts	-	-	k.A.	Hypoth.	Thyr
15	41	m	ECK	2	nein	1	0,25	14	90	links	-	Vera	k.A.	-	-
16	37	w	ECK	20	nein	<1	2 bis 3	35	90	rechts	-	-	50	Z.n. Depr.(2001)	-
17	32	m	ECK	5	nein	4	1	14	90	links	-	Vera	100	-	-
18	61	m	ECK	32	nein	1	6	32	60	links	-	Topi	75	-	-

¹ Prophylaxe: Verapamil (Vera), Topiramal (Topi)

² k.A. = keine Anwendung

³ Vorerkrankungen / Vormedikation: Z.n. (Zustand nach) Depressiver Episode (Depr.) 2009; Z.n. Depressiver Episode 2010; Arterielle Hypertonie (aHT) und Koronare Herzkrankheit (KHK) behandelt mit Simvastatin (Simva), Aspirin (ASS) und Ramipril (Rami); Arterielle Hypertonie und Gastroösophageale Refluxkrankheit (Refluxkr.) behandelt mit Ramipril und Omeprazol (Omep); Gastroösophageale Refluxkrankheit behandelt mit Pantoprazol (Panto); Depressive Episode und Angststörung (Angstst.) unbehandelt; Hypothyreose (Hypoth.) behandelt mit Thyronajod (Thyr); Z.n. Depressiver Episode 2001

Tab. 3: Klinische Merkmale der Patienten mit CK der Luftgruppe

CK-Patient	Alter [Jahre]	Geschlecht	CK-Form	CK seit [Jahre]	Aktuell innerhalb einer Episode?	Anzahl Episoden /Jahr	Dauer der Episoden [Monate]	Anzahl Attacken /Woche	Attackenlänge unbehandelt [min]	Prädominante Seite	Seitenwechsel	Prophylaxe ¹	O2-Wirksamkeit [%] ²	Vorerkrankungen ³	Vormedikation ³
1	34	m	ECK	6	ja	2	0,5	14	45	links	-	Vera	k.A.	-	-
2	42	m	ECK	3	nein	1	6	7	180	links	-	-	k.A.	-	-
3	38	m	ECK	20	nein	2	4 bis 5	14	120-180	rechts	-	-	50	-	-
4	58	w	CCK	27	-	-	-	1	90	rechts	-	Topi	k.A.	Chr. RS, Z.n. BSV1990, SS	Ami
5	44	m	CCK	2	-	-	-	16	90	rechts	-	Vera	k.A.	Hypoth., Refluxkr.	Thyr, Omep
6	53	m	ECK	10	nein	<1	2	14	90	links	-	-	k.A.	-	-
7	51	m	ECK	23	nein	7	1	16	90	-	ja	Vera	k.A.	-	-
8	38	w	ECK	6	nein	4	0,5	14	120	rechts	-	Vera	50	-	-
9	30	m	CCK	6	-	-	-	14	60	links	-	Vera	k.A.	-	-
10	33	m	CCK	15	-	-	-	16	120	links	-	-	25	-	-
11	24	m	CCK	6	-	-	-	10	90	rechts	-	Vera	k.A.	-	-
12	46	m	ECK	5	ja	2	1	21	90	links	-	-	100	Depr.	-
13	23	w	ECK	3	nein	2	0,5	14	60	rechts	-	-	k.A.	-	-
14	51	m	ECK	30	nein	2	2	14	90	links	-	-	100	-	-
15	53	m	ECK	14	nein	<1	1	3	30	links	-	-	75	-	-
16	31	m	ECK	4	ja	1	4	10	90	links	-	Vera	k.A.	-	-
17	42	w	ECK	13	nein	1	0,75	14	60	rechts	-	-	100	Chr. Sin.	-
18	41	m	ECK	12	nein	3	1	16	60	rechts	-	Vera	75	Chr. RS HWS	-

¹ Prophylaxe: Verapamil (Vera), Topiramamat (Topi)

² k.A. = keine Anwendung

³ Vorerkrankungen / Vormedikation: Chronische Rückenschmerzen (Chr. RS) bei Z.n. (Zustand nach) Bandscheibenvorfall (BSV) + Operation 1990 und Schlafstörungen (SS) behandelt mit Amitriptylin (Ami); Hypothyreose (Hypoth.) behandelt mit Thyronajod (Thyr) und Gastroösophageale Refluxkrankheit (Refluxkr.) behandelt mit Omeprazol (Omep); Depressive Episode (Depr.) unbehandelt; Chronische Sinusitis (Chr. Sin.) unbehandelt; Chronische Rückenschmerzen im Bereich der Halswirbelsäule (HWS)

4.1.3 Basalmessungen

Zunächst wurden die Werte der Basalmessungen in den Subgruppen untersucht. Dies geschah mit der Intention, mögliche Ungleichheiten zu erfassen und somit etwaige Fehlerquellen auszuschließen. Der jeweilige Standardfehler wird in Klammern angegeben.

Wie in Tab. 4 dargestellt wies die Subgruppe 1 (CK + O₂) eine für beide Seiten durchschnittliche basale Tränensekretion von 11 (±1) mm auf, die Subgruppe 2 (CK + Luft) eine Lakrimation von 10 (±1) mm. Bei der Subgruppe 3 (Kontrollen + O₂) fand sich eine durchschnittliche Lakrimation von 14 (±2) mm, bei der Subgruppe 4 (Kontrollen + Luft) eine Sekretion von 16 (±1) mm. Die Kontrollgruppen scheinen eine höhere Basallakrimation aufzuweisen als die Patientengruppen. Zur Beurteilung wurde eine univariate Varianzanalyse angewendet. Eine Signifikanz für Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe wurde jedoch sowohl für die ipsilaterale ($F_{3, 74} = 2,374$, $p < 0,077$) als auch die kontralaterale Seite ($F_{3, 74} = 2,628$, $p < 0,056$) knapp verfehlt.

Tab. 4: Baseline-Lakrimation, Mittelwerte (mit Standardfehler) der zurückgelegten Strecke der Tränenflüssigkeit auf dem Schirmer-Test in den 4 Subgruppen zu Messzeitpunkt 0

Gruppe	CK + O ₂ [mm]	CK + Luft [mm]	Kontrollen +O ₂ [mm]	Kontrollen +Luft [mm]
ipsilat.	12 (±2)	10 (±1)	14 (±2)	16 (±1)
kontralat.	11 (±1)	10 (±2)	15 (±2)	16 (±1)
Durchschnitt ipsilat. + kontralat.	11 (±1)	10 (±1)	14 (±2)	16 (±1)

Mittels univariater Varianzanalysen (ANOVA) wurden die Basalwerte der Blutgase sowie des pH-Wertes analysiert. Zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die Ruhewerte des Sauerstoff-Partialdruckes ($F_{1, 74} = 1,258$, $p < 0,266$), des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes ($F_{1, 74} = 1,083$, $p < 0,302$) sowie des pH-Wertes ($F_{1, 74} = 0,402$, $p < 0,528$).

4.2 Wirksamkeit der Hyperventilation

Die Auswirkungen der Hyperventilation mittels Atemluft bzw. Sauerstoff wurden über die Veränderungen des Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes sowie des pH-Wertes erfasst. Um eine erfolgreiche Hyperventilation zu gewährleisten, galten folgende Einschlusskriterien: eine Verringerung des CO₂-Partialdruckes um mindestens 5mmHg und eine pH-Wert-Erhöhung von mindestens 0,04.

4.2.1 Sauerstoff-Partialdruck

Durch die Hyperventilation mit Atemluft erfolgte ein signifikanter Anstieg des O₂-Partialdruckes von einem basalen durchschnittlichen Wert von 91,95mmHg auf 112,18mmHg, gemittelt für beide Subgruppen. Durch die Hyperventilation mittels der Inhalation von reinem Sauerstoff erfolgte ein signifikanter Anstieg des O₂-Partialdruckes von durchschnittlich 86,12mmHg auf 425,8mmHg.

Um den Einfluss der Intervention und des Faktors prä/post (Messwerte vor / nach der Intervention) auf die Blutgase und den pH-Wert zu untersuchen, kam das Allgemeine Lineare Modell zur Anwendung. Hier zeigten sich für alle 4 Subgruppen signifikante Effekte für die Faktoren prä/post ($F_{1, 76} = 483,425$, $p < 0,000$), Intervention ($F_{1, 76} = 319,183$, $p < 0,000$) und der Interaktion zwischen prä/post und Intervention ($F_{1, 76} = 380,812$, $p < 0,000$). Für den Faktor Gruppe zeigten sich keine signifikanten Effekte ($F_{1, 74} = 0,222$, $p < 0,639$). Dies wird in der folgenden Abbildung (Abb. 15) ersichtlich, in welcher für jede der 4 Subgruppen die jeweiligen Sauerstoff-Partialdrücke abgebildet werden: CK-Patienten, die Sauerstoff als Intervention erhielten (CK_O₂); CK-Patienten, die Luft erhielten (CK_Luft); gesunde Versuchsteilnehmer, die mit Sauerstoff behandelt wurden (gesund_O₂) und gesunde Versuchsteilnehmer, die mit Luft behandelt wurden (gesund_Luft). Die blauen Balken (pO₂_vorher) stellen hier den Sauerstoff-Partialdruck vor der Intervention dar, also den Basalwert, die roten Balken (pO₂_nachher) den Partialdruck als Folge der durchgeführten jeweiligen Intervention.

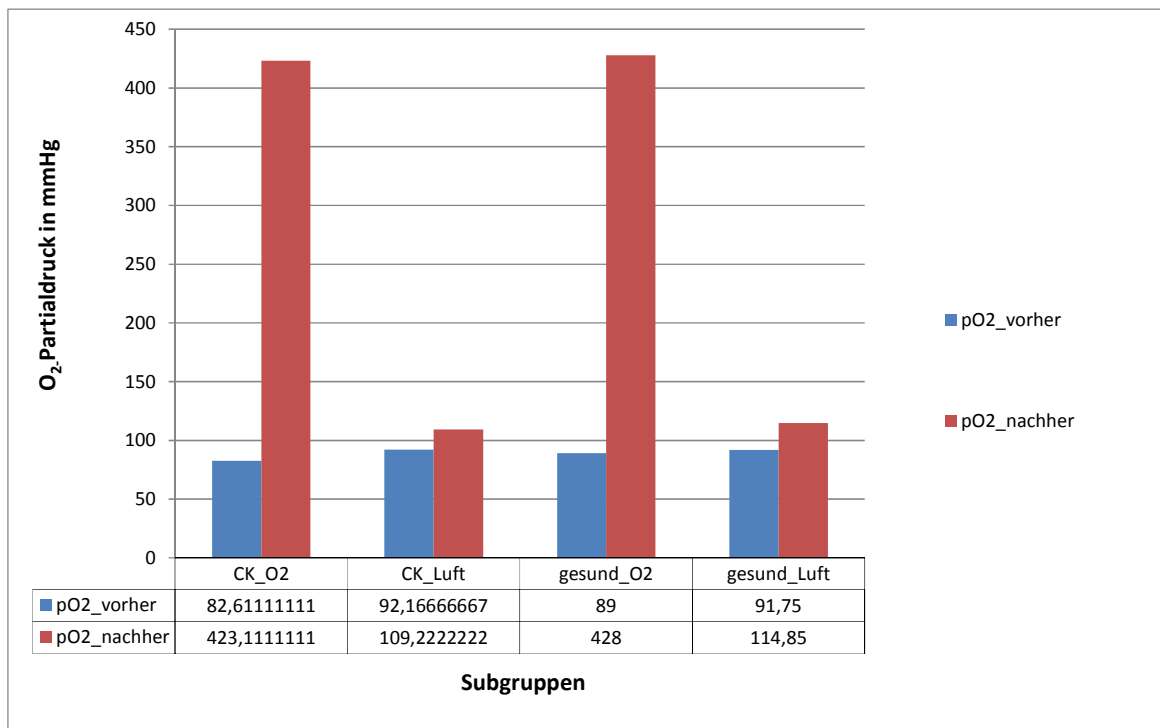


Abb. 15: Veränderungen des O₂-Partialdruckes durch Hyperventilation in den 4 Subgruppen

4.2.2 Kohlenstoffdioxid-Partialdruck

Der CO₂-Partialdruck sank als Folge der Hyperventilation signifikant von einem durchschnittlichen basalen Wert von 35,22mmHg auf durchschnittlich 24,76mmHg, gemittelt für alle 4 Subgruppen. Ein gepaarter t-Test prä/post ergab für alle Bedingungen eine Signifikanz von $p < 0,001$.

In der folgenden Abbildung (Abb. 16) ist für jede der Subgruppen der basale CO₂-Partialdruck (pCO₂_vorher, blauer Balken) sowie der Partialdruck nach der jeweiligen Intervention (pCO₂_nachher, roter Balken) dargestellt.

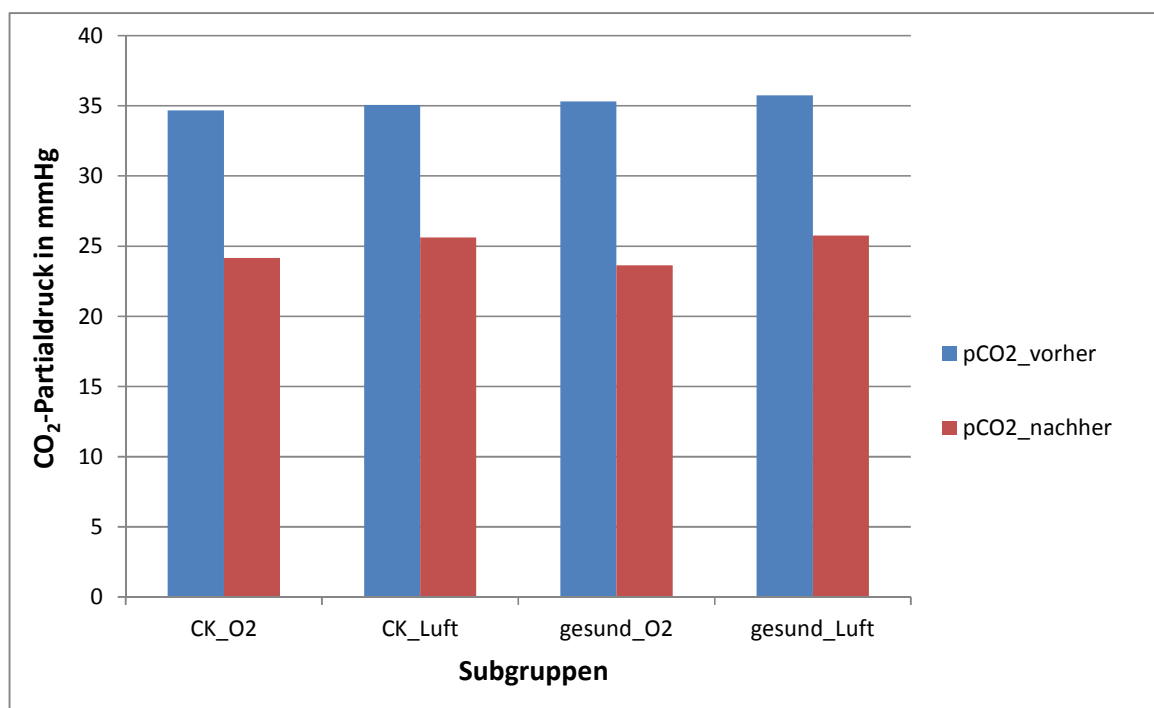


Abb. 16: Veränderungen des CO₂-Partialdruckes durch Hyperventilation in den 4 Subgruppen

4.2.3 pH-Wert

Der pH-Wert stieg durch die Hyperventilation, gemittelt für alle 4 Subgruppen, signifikant von einem durchschnittlichen basalen Wert von 7,427 auf durchschnittlich 7,537 an. Ein gepaarter t-Test für prä/post ergab für alle Bedingungen eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Dies wird in nachfolgender Abbildung (Abb. 17) veranschaulicht, in welcher für die

Subgruppen je der basale pH-Wert (pH_vorher, blauer Balken), daneben der postinterventionelle (pH_nachher, roter Balken) abgebildet wird.

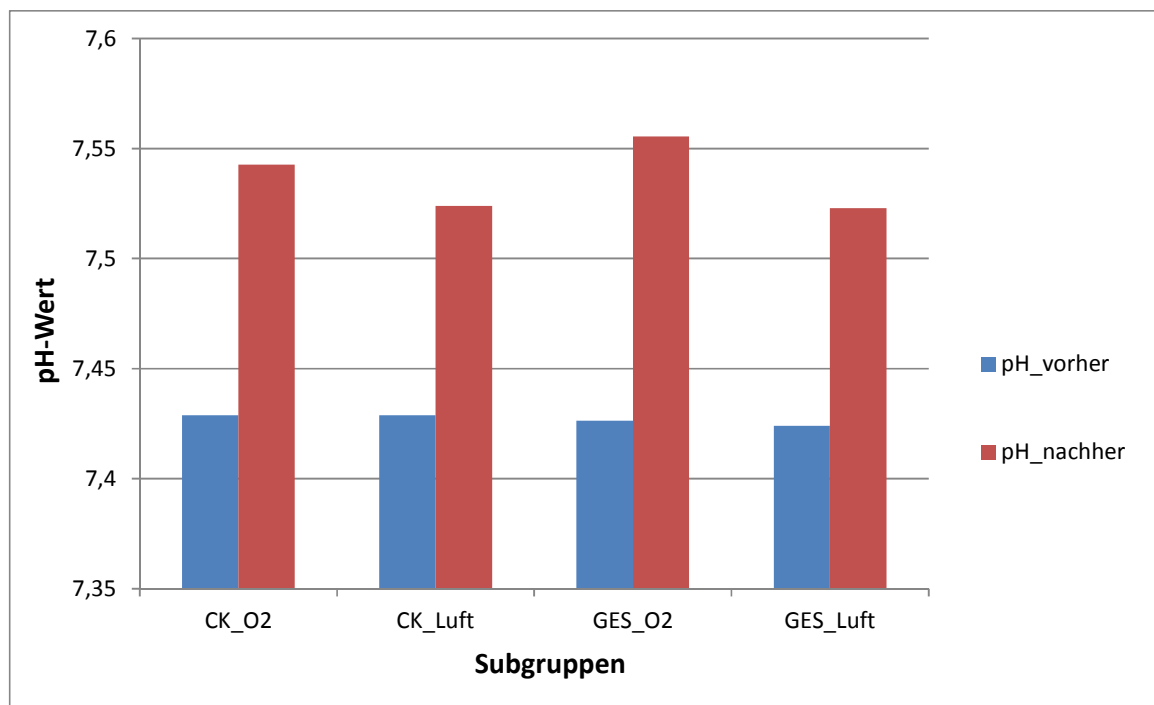


Abb. 17: Veränderungen des pH-Wertes durch Hyperventilation

4.3 Einfluss von Atemgasen auf die Schmerzratings

In Abb. 18 und Tab. 5 wird der Schmerzverlauf nach Capsaicin-Gabe anhand der Mittelwerte der Schmerzratings für alle 4 Subgruppen dargestellt: CK-Patienten, die als Intervention Sauerstoff erhielten (CK_O₂, blau); CK-Patienten, die Luft erhielten (CK_Luft, rot); gesunde Kontrollpersonen, die Sauerstoff erhielten (gesund_O₂, grün) und Kontrollpersonen, die Luft erhielten (gesund_Luft, violett).

Wie ersichtlich wird, führte die Applikation von Capsaicin aus einem Zustand von Schmerzfreiheit heraus zu einer deutlichen Schmerzhaftigkeit. Die Schmerzintensität sank zunächst zwischen Minute 2 und 6 ab, bevor sie dann wieder anstieg. Darauf erfolgte eine kontinuierliche Abnahme der Intensität mit der Zeit.

Subgruppe 1 (CK + O₂) erreichte den höchsten Mittelwert der Schmerzratings von 4,1 ($\pm 0,6$) nach 10 Minuten, Subgruppe 2 (CK + Luft) einen Höchstwert von 3,7 ($\pm 0,6$) nach 2 Minuten. Für Subgruppe 3 (Kontrollen + O₂) zeigte sich der höchste Mittelwert von 3,5 ($\pm 0,4$) nach 8 Minuten, für Subgruppe 4 (Kontrollen + Luft) ein Wert von 3,7 ($\pm 0,5$) nach 10 Minuten.

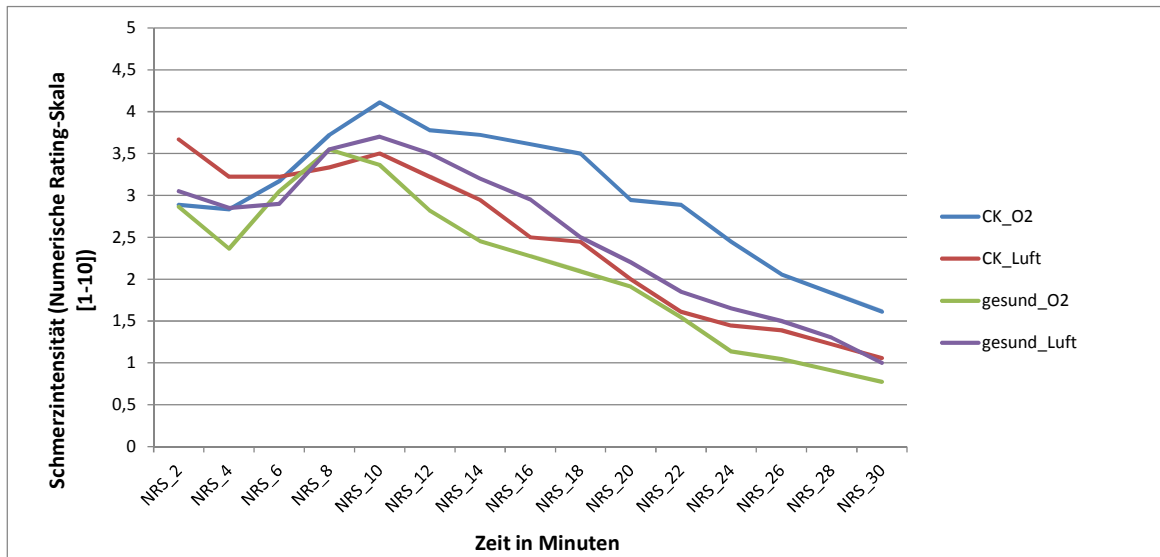


Abb. 18: Mittelwerte der Schmerzratings auf der NRS zu den 15 Messzeitpunkten

Tab. 5: Mittelwerte (mit Standardfehler) der Schmerzratings auf der NRS für alle 15 Zeitpunkte

Gruppe	CK + O ₂	CK + Luft	Kontrollen + O ₂	Kontrollen + Luft
NRS_2	2,9 (±0,4)	3,7 (±0,6)	2,9 (±0,3)	3,0 (±0,4)
NRS_4	2,8 (±0,4)	3,2 (±0,6)	2,4 (±0,3)	2,9 (±0,4)
NRS_6	3,2 (±0,5)	3,2 (±0,5)	3,0 (±0,3)	2,9 (±0,4)
NRS_8	3,7 (±0,6)	3,3 (±0,5)	3,5 (±0,4)	3,5 (±0,5)
NRS_10	4,1 (±0,6)	3,5 (±0,5)	3,4 (±0,4)	3,7 (±0,5)
NRS_12	3,8 (±0,6)	3,2 (±0,5)	2,8 (±0,3)	3,5 (±0,5)
NRS_14	3,7 (±0,6)	2,9 (±0,5)	2,4 (±0,3)	3,2 (±0,4)
NRS_16	3,6 (±0,6)	2,5 (±0,4)	2,3 (±0,3)	2,9 (±0,4)
NRS_18	3,5 (±0,6)	2,4 (±0,5)	2,1 (±0,4)	2,5 (±0,4)
NRS_20	3,0 (±0,5)	2,0 (±0,4)	1,9 (±0,3)	2,2 (±0,3)
NRS_22	2,9 (±0,6)	1,6 (±0,4)	1,5 (±0,3)	1,8 (±0,3)
NRS_24	2,4 (±0,5)	1,4 (±0,3)	1,1 (±0,2)	1,6 (±0,3)
NRS_26	2,1 (±0,5)	1,4 (±0,4)	1,0 (±0,2)	1,5 (±0,2)
NRS_28	1,8 (±0,4)	1,2 (±0,4)	0,9 (±0,2)	1,3 (±0,2)
NRS_30	1,6 (±0,5)	1,1 (±0,3)	0,8 (±0,2)	1,0 (±0,2)

Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen über alle 15 Zeitpunkte zeigte signifikante Effekte für den Faktor Zeit ($F_{2,972, 74} = 37,988$, $p < 0,000$).

Hinsichtlich der Schmerzintensität und des -verlaufes unterschieden sich die 4 Subgruppen nicht voneinander. So fanden sich keine signifikanten Effekte auf die Schmerzratings für

die Faktoren Gruppe ($F_{1, 74} = 1,475$, $p < 0,228$), Intervention ($F_{1, 74} = 0,078$, $p < 0,781$) und die Interaktion zwischen Gruppe und Intervention ($F_{1, 74} = 1,961$, $p < 0,166$).

Des Weiteren wurden die Peaks der Schmerzzratings, also der Mittelwert aus dem jeweils höchsten erreichten Schmerzzrating eines jeden Versuchsteilnehmers, errechnet. Es zeigte sich ein durchschnittlicher, gruppenübergreifender Peak der Schmerzzratings von $4,6 (\pm 0,2)$ nach einer Latenzzeit von $7,1 (\pm 0,6)$ Minuten. Die Subgruppe 1 erreichte (CK + O₂) eine durchschnittliche Spitze der Schmerzzratings von $4,8 (\pm 0,6)$ nach $8,5 (\pm 1,8)$ Minuten, die Subgruppe 2 (CK + Luft) einen Peak von $5,2 (\pm 0,6)$ nach $6,8 (\pm 1,3)$ Minuten. Die Subgruppe 3 (Kontrollen + O₂) zeigte das höchste Peak der Schmerzzratings von $4,4 (\pm 0,3)$ nach einer Latenz von $6,7 (\pm 1,1)$ Minuten, die Subgruppe 4 (Kontrollen + Luft) einen Wert von $4,3 (\pm 0,4)$ nach $6,5 (\pm 0,9)$ Minuten.

Auch für diese Peaks der Schmerzintensität zeigten sich mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse keine signifikanten Effekte für die Faktoren Gruppe ($F_{1, 74} = 1,672$, $p < 0,200$), Intervention ($F_{1, 74} = 0,103$, $p < 0,749$) und die Interaktion zwischen Gruppe und Intervention ($F_{1, 74} = 0,122$, $p < 0,728$). Ebenso zeigten sich hinsichtlich der Latenzzeiten bis zu den Peaks keine signifikanten Effekte für die Faktoren Gruppe ($F_{1, 74} = 0,701$, $p < 0,405$), Intervention ($F_{1, 74} = 0,635$, $p < 0,428$) und die Interaktion zwischen Gruppe und Intervention ($F_{1, 74} = 0,380$, $p < 0,540$).

4.4 Einfluss von Atemgasen auf die autonomen Begleitsymptome

4.4.1 Schirmer-Test

In der folgenden Abb. 19 und Tab. 6 wird die Basallakrimation sowie die Lakrimation zum Zeitpunkt 1 (nach 5 Minuten, ST_1) und zum Zeitpunkt 2 (nach 15 Minuten, ST_2) für jeweils die ipsi- und die kontralaterale Seite in den 4 Subgruppen dargestellt: CK-Patienten, die Sauerstoff inhalierten (CK_O₂, blau); CK-Patienten, die Luft erhielten (CK_Luft, rot); gesunde Kontrollpersonen, die Sauerstoff erhielten (gesund_O₂, grün) sowie Kontrollpersonen, die Luft inhalierten (gesund_Luft, violett).

Wie in dieser Abbildung ersichtlich wird, war die Tränensekretion im Vergleich zur Baseline zum Zeitpunkt 1 sowie zum Zeitpunkt 2 deutlich erhöht. Dabei war diese Zunahme auf der ipsilateralen Seite, auf welcher das Capsaicin angewendet wurde, höher als auf der kontralateralen Seite.

Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen ergab dementsprechend

signifikante Effekte auf die Lakrimation für den Faktor Zeit für die ipsi- und die kontralaterale Seite ($F_{1, 74} = 67,076$, $p < 0,000$) sowie für den Faktor Seite ($F_{2, 148} = 24,335$, $p < 0,000$).

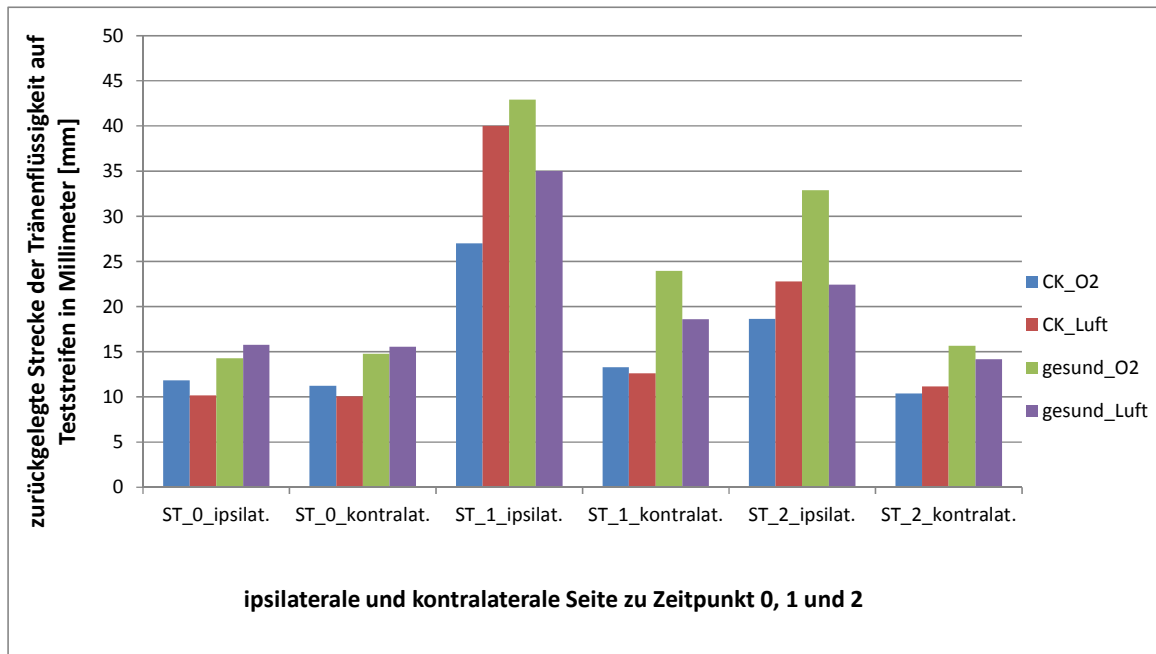


Abb. 19: Tränensekretion in [mm] zu den 3 Messzeitpunkten für die ipsi- und die kontralaterale Seite in den 4 Subgruppen

Tab. 6: Mittelwerte (mit Standardfehler) der zurückgelegten Strecke der Tränenflüssigkeit auf dem Schirmer-Test

Gruppe	CK + O ₂ [mm]	CK + Luft [mm]	Kontrollen + O ₂ [mm]	Kontrollen + Luft [mm]
Zeitpunkt 0, ipsilat.	12 (±2)	10 (±1)	14 (±2)	16 (±1)
Zeitpunkt 0, kontralat.	11 (±1)	10 (±2)	15 (±2)	16 (±1)
Zeitpunkt 1, ipsilat.	27 (±3)	40 (±10)	43 (±10)	35 (±5)
Zeitpunkt 1, kontralat.	13 (±2)	13 (±2)	24 (±6)	19 (±2)
Zeitpunkt 2, ipsilat.	19 (±2)	23 (±4)	33 (±6)	23 (±3)
Zeitpunkt 2, kontralat.	10 (±1)	11 (±2)	16 (±2)	14 (±2)

Die Lakrimation wurde nicht dadurch beeinflusst, ob mit Luft oder reinem Sauerstoff interveniert wurde, es fanden sich keine Effekte für die Faktoren Intervention ($F_{1, 74} = 0,064$, $p < 0,802$) und die Interaktion aus Intervention und Gruppe ($F_{1, 74} = 1,199$, $p < 0,277$).

Die Veränderungen der Tränensekretion wurden allein durch die Gruppenzugehörigkeit der Versuchsteilnehmer beeinflusst: Versuchspersonen der Patientengruppe zeigten insgesamt, also Zeitpunkt 0, 1 und 2 zusammengekommen, eine geringere Lakrimation der

kontralateralen Seite als die Kontrollgruppe ($F_{1, 74} = 7,822$, $p < 0,007$). Dies gilt nicht für die alleinige Betrachtung oder kontralateralen Baseline-Lakrimation, hier verfehlt der Faktor Gruppe knapp die Signifikanz ($p < 0,056$).

Für die ipsilaterale Lakrimation hingegen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($F_{1, 74} = 1,974$, $p < 0,164$). Auch auf die gesamte Lakrimation, also die kontralaterale und ipsilaterale Seite zusammen genommen, zeigte der Faktor Gruppe keine signifikanten Effekte, sondern verfehlt diese knapp ($F_{1, 74} = 3,832$, $p < 0,054$). Dies wird in der nachfolgenden Abb. 20 veranschaulicht.

In der folgenden Abbildung (Abb. 20) ist die kontralaterale Lakrimation zu den drei Zeitpunkten 0, 1 und 2 für die Subgruppen dargestellt: CK-Patienten, die Sauerstoff erhielten (CK_O₂, blau); CK-Patienten, die Luft erhielten (CK_Luft, rot); gesunde Kontrollpersonen, die Sauerstoff erhielten (Gesund_O₂, grün) und Kontrollpersonen, die Luft erhielten (Gesund_Luft, violett).

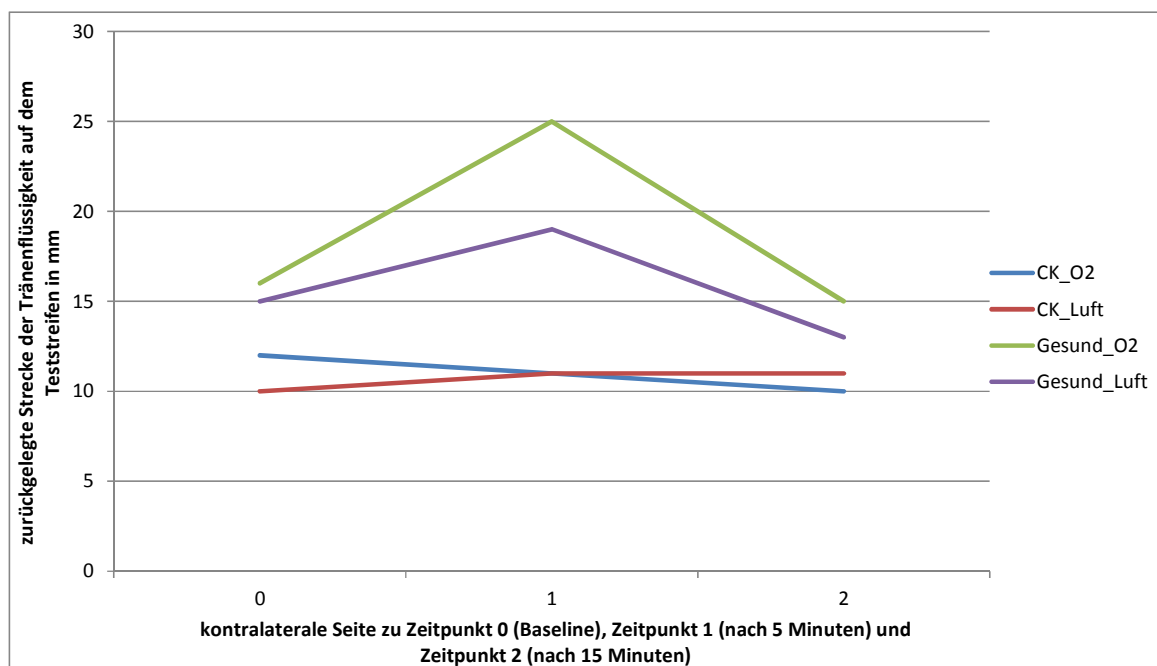


Abb. 20: Tränensekretion in [mm] zu den 3 Messzeitpunkten für die kontralaterale Seite in den 4 Subgruppen

Des Weiteren sollten die Unterschiede des Ausmaßes der Zunahme der Tränensekretion nach Capsaicin-Gabe zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe näher untersucht werden. Dazu wurden die Daten auf die Baseline normiert: Von den Mittelwerten der

Tränensekretion nach 5 Minuten (S-T1) und nach 15 Minuten (S-T2) wurde die Baseline-Lakrimation abgezogen. Wie in der folgenden Abbildung (Abb. 21) dargestellt wird, wurden diese Mittelwerte jeweils für die 2 Subgruppen der Patienten- und der Kontrollgruppe zusammengefasst. Somit werden in diesem Diagramm ausschließlich die Veränderungen der Lakrimation nach Capsaicin-Gabe zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2 für die ipsi- und die kontralaterale Seite der Patientengruppe (CK_O₂ + CK_Luft, blau) und der Kontrollgruppe (gesund_O₂ + gesund_Luft, rot) abgebildet.

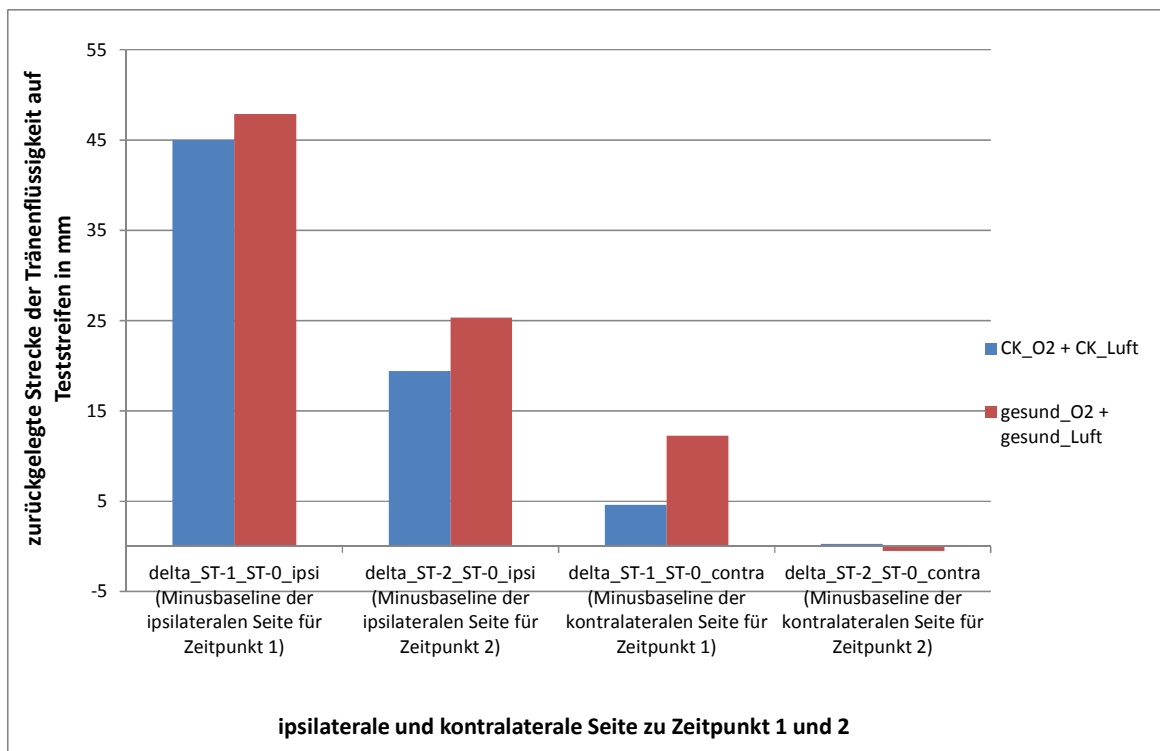


Abb. 21: Differenz der Tränensekretion zur Baseline

In dieser Abbildung scheint die Kontrollgruppe mit einer stärkeren Lakrimation beider Seiten sowohl zum Zeitpunkt 1 als auch zum Zeitpunkt 2 auf die nozizeptive Stimulation durch Capsaicin zu reagieren als Patienten mit CK. Bezogen auf die kontralaterale Seite deckt sich dies mit den bereits erwähnten signifikanten Ergebnissen für den Faktor Gruppe ($p < 0,007$). Für die ipsilaterale Seite erwies sich der Faktor Gruppe hingegen als nicht signifikant ($p < 0,164$).

4.4.2 Weitere kraniale autonome Begleitsymptome

Neben der Lakrimation wurden weitere autonome Begleitsymptome im Kopfbereich untersucht: Die konjunktivale Injektion, die nasale Kongestion, die Ptose, die periorbitale Schwellung und eine gerötete Stirn. Die Auftretenshäufigkeit und die Ausprägung dieser Symptome innerhalb der Subgruppen wurden mithilfe von Kreuztabellen analysiert. Für jede Subgruppe wurde für die einzelnen Symptome das Chi-Quadrat nach Pearson errechnet. Dies erfolgte jeweils für die ipsi- und die kontralaterale Gesichtshälfte. Die Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Intervention zeigten keine signifikanten Effekte auf die genannte Symptomatik. Dies wird in den Abbildungen 22 – 31 veranschaulicht.

Eine konjunktivale Injektion war bei 79% aller Studienteilnehmer zu beobachten, eine nasale Kongestion bei 64%. Bei der konjunktivalen Injektion fand sich in 65% eine bilaterale Lokalisation, bei der nasalen Kongestion in 35%.

Zu einer Ptose kam es bei 62% der Versuchspersonen. Diese war in 14% bilateral lokalisiert. Eine periorbitale Schwellung konnte bei 44% der Probanden beobachtet werden, davon 32% beidseitig. Zu einer geröteten Stirn kam es bei 23%, davon 89% bilateral.

Im Folgenden werden anhand von gestapelten Balkendiagrammen die Auftretenshäufigkeit sowie die Ausprägung der beschriebenen autonomen Begleitsymptome veranschaulicht: Dargestellt werden das Fehlen (blau), sowie ein leichter (rot), ein mittelstarker (grün) und ein starker (violett) Ausprägungsgrad der jeweiligen Symptomatik.

Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Subgruppen, errechnet mittels des Chi-Quadrats nach Pearson, wird in Klammern angegeben.

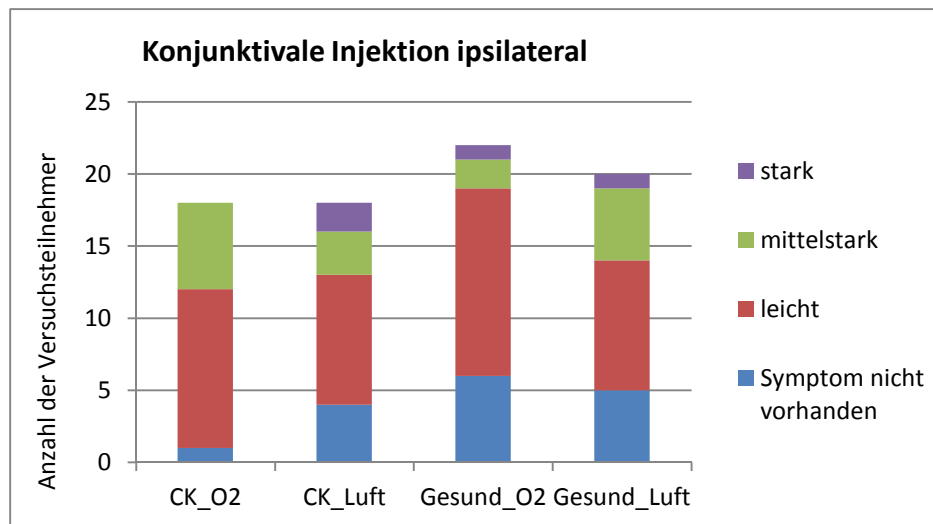


Abb. 22: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen konjunktivalen Injektion ($p < 0,469$)

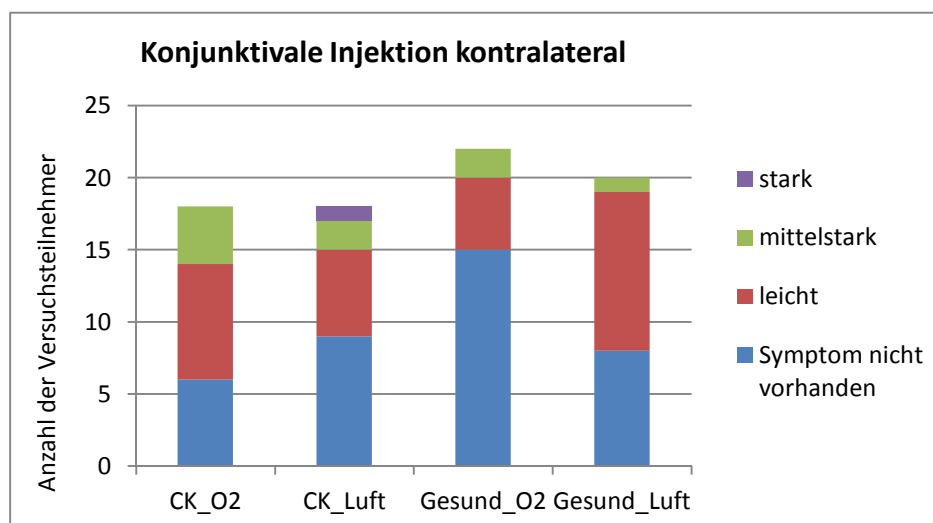


Abb. 23: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen konjunktivalen Injektion ($p < 0,213$)

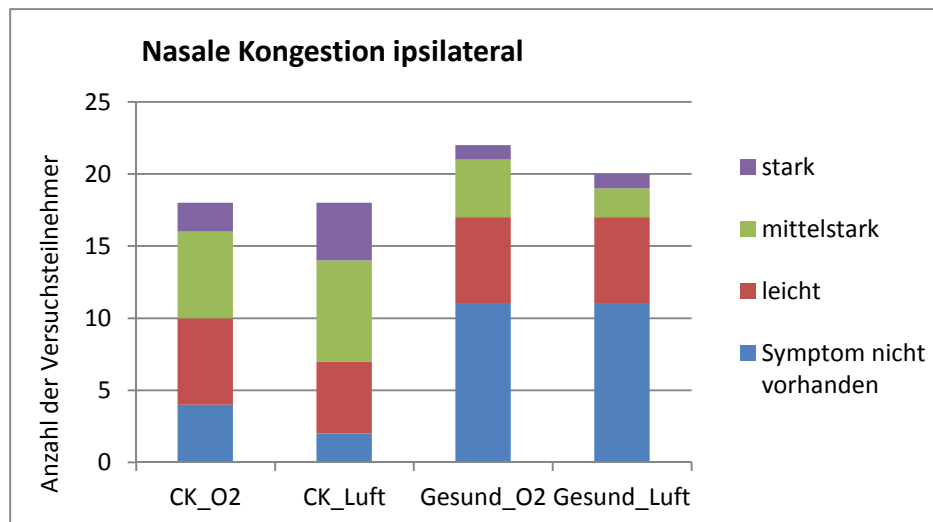


Abb. 24: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen nasalen Kongestion ($p < 0,081$)

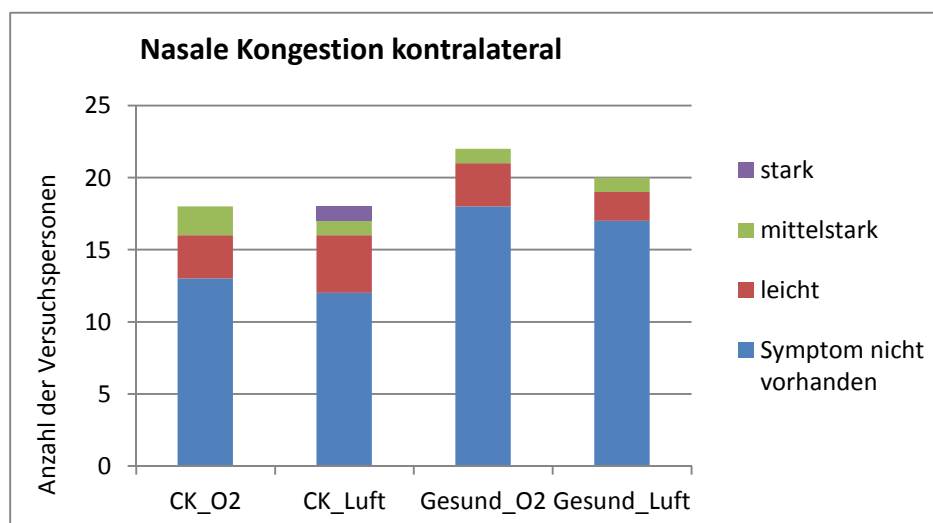


Abb. 25: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen nasalen Kongestion ($p < 0,772$)

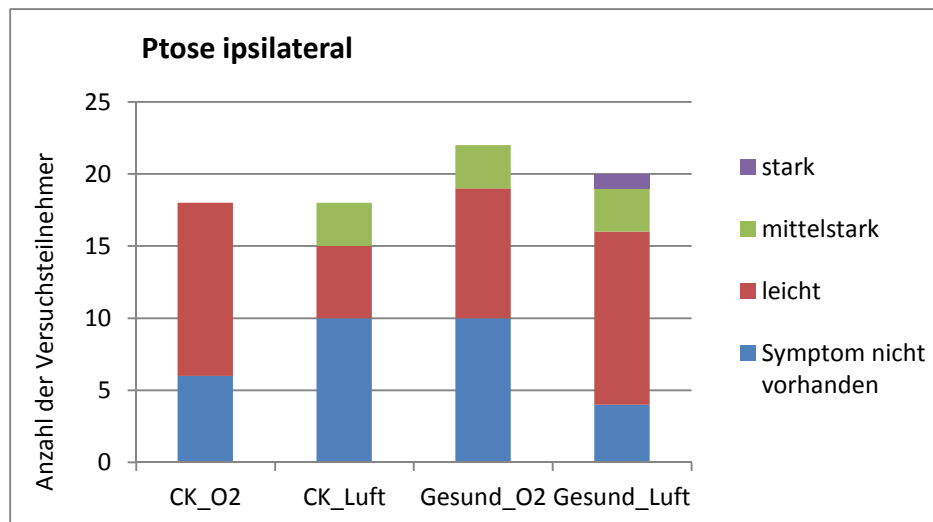


Abb. 26: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen Ptose ($p < 0,170$)

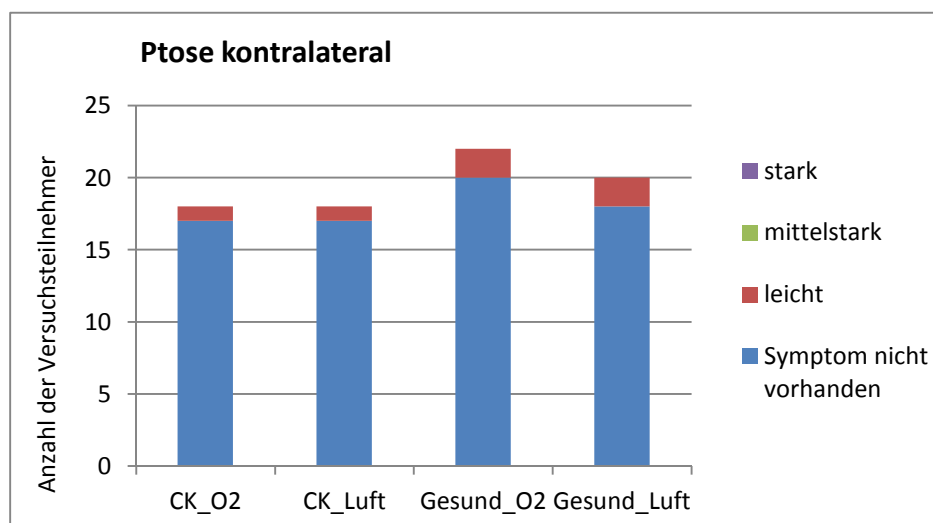


Abb. 27: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen Ptose ($p < 0,931$)

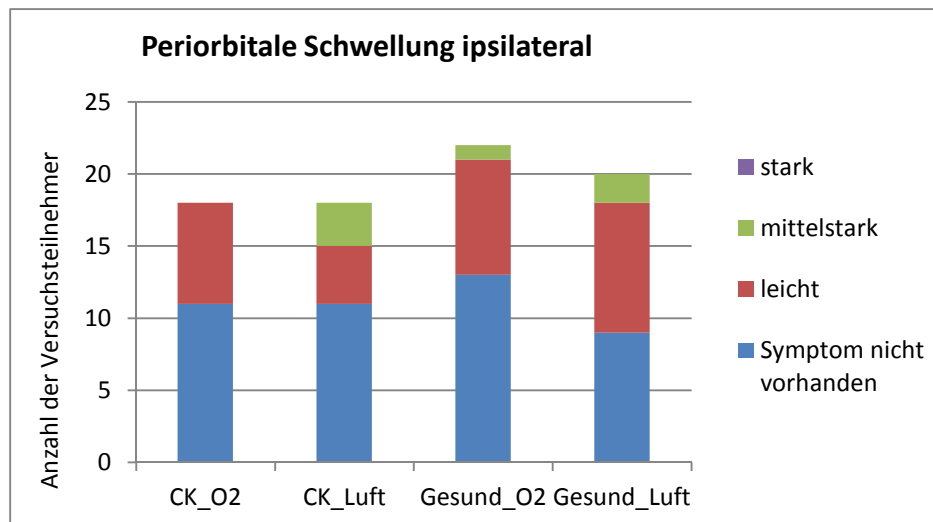


Abb. 28: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der ipsilateralen periorbitalen Schwellung ($p < 0,450$)

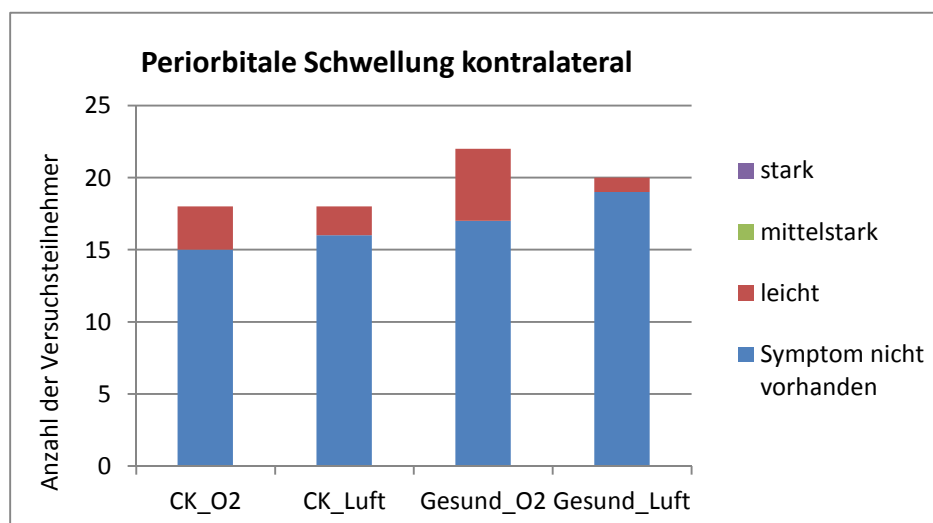


Abb. 29: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung der kontralateralen periorbitalen Schwellung ($p < 0,399$)

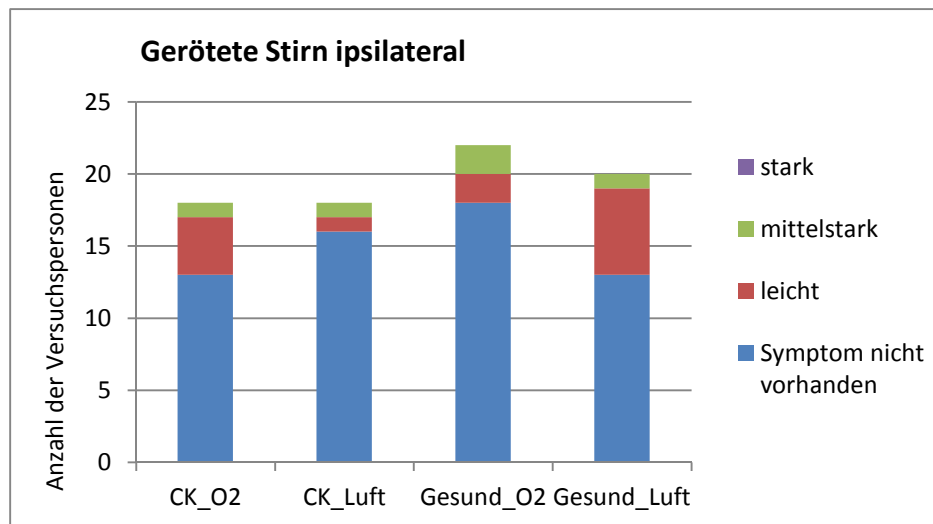


Abb. 30: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung einer ipsilateral geröteten Stirn ($p < 0,454$)

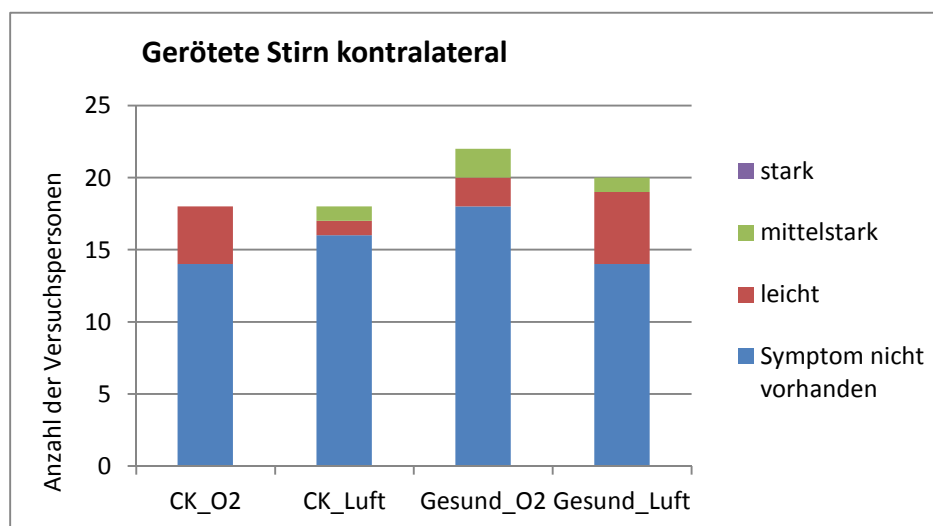


Abb. 31: Auftretenshäufigkeit und Ausprägung einer kontralateral geröteten Stirn ($p < 0,482$)

4.5 Einfluss von weiteren Faktoren auf die Schmerzratings und die autonomen Begleitsymptome

4.5.1 Schmerzverlauf

Mittels einer multifaktoriellen ANOVA konnten mögliche Effekte weiterer Faktoren auf die Schmerzratings der Versuchsteilnehmer ausgeschlossen werden: Sowohl die Unterform des CK ($F_{1, 34} = 0,043$, $p < 0,837$), also die episodische oder die chronische, als auch die Interaktion von CK-Form und Intervention ($F_{1, 32} = 0,766$, $p < 0,388$) hatten keinen Einfluss auf die Schmerzratings. Ebenso hatte es keinen Einfluss auf den Schmerzverlauf der Patienten mit CK, ob sich diese zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung in einer aktiven CK-Episode befanden ($F_{1, 24} = 0,077$, $p < 0,784$). Das Gleiche gilt für die Faktoren Nikotinabusus ($F_{1, 34} = 0,771$, $p < 0,386$), die Einnahme einer Prophylaxe zur Zeit der Versuchsdurchführung ($F_{2, 33} = 0,870$, $p < 0,428$) und die Geschlechtszugehörigkeit ($F_{1, 76} = 0,826$, $p < 0,366$).

4.5.2 Autonome Begleitsymptome

Um alle autonomen Symptome zusammenzufassen und somit ein interindividuell vergleichbares Maß für die autonome Aktivierung zu erhalten, wurde ein autonomer Summenscore für die Versuchsteilnehmer erstellt. Ein gepaarter T-Test ergab für alle Bedingungen, dass weder die CK-Form ($p < 0,303$), noch ein Nikotinabusus ($p < 0,604$) oder die Geschlechtszugehörigkeit ($p < 0,697$) einen Einfluss auf den autonomen Summenscore hatte. Eine zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung eingenommene Prophylaxe zeigte in einer univariaten ANOVA ebenfalls keine Effekte ($F_{2, 33} = 0,954$, $p < 0,395$).

5 Diskussion

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob ein experimenteller trigeminaler Schmerz und die damit einhergehende autonome Aktivierung durch einen möglichst hohen Sauerstoff-Partialdruck im Blut beeinflussbar sind. Die Hypothese war, dass die Inhalation von reinem Sauerstoff mit einem Demand-Ventil (inspiratorischer Sauerstoffanteil von 100%) mittels einer Hyperventilation bei Patienten mit CK den Schmerz lindert und die Tränensekretion reduziert. Bei Gesunden wurde nur eine geringe oder keine Wirkung erwartet. Zu diesem Zweck wurden 36 Probanden mit CK und 42 Gesunde mittels intranasalem Capsaicin trigeminal schmerzhaft stimuliert. Jeweils die Hälfte der Teilnehmer in diesen zwei Gruppen erhielt als Intervention reinen Sauerstoff, die andere Hälfte (Kontrolle) Atemluft. Die Behandlung mit Sauerstoff zeigte jedoch in beiden Gruppen weder Effekte auf die Schmerzhaftigkeit nach Reizung mit Capsaicin noch auf die autonomen Begleitsymptome. Die Hypothese wurde somit widerlegt.

5.1 Humanes Schmerzmodell

Die Ergebnisse zeigen, dass das im Rahmen dieser Arbeit angewandte Modell eine robuste trigemino-autonome Schmerzsymptomatik hervorruft und damit die Symptome während CK-Attacken imitiert: Es kam zu einem sofortigen trigeminalen Schmerzreiz, sowie zu einer signifikanten ipsilateralen autonomen Aktivierung.

Ebenso wird aus den Ergebnissen ersichtlich, dass die Hyperventilation mithilfe eines Demand-Ventils zu dem angestrebten maximalen Anstieg des Sauerstoff-Partialdruckes führte.

5.1.1 Nozizeptive Aktivierung

Die Schmerzratings sanken zunächst zwischen der 2. und der 6. Minute nach Capsaicin-Gabe, bevor sie erneut anstiegen. In vorherigen Studien wurden sowohl bei einer nasalen Applikation als auch bei einer Injektion von Capsaicin in die Stirn die Maxima der Schmerzratings direkt erreicht (Hornberg, 2009; Schwarz, 2015).

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass gedankliche Ablenkung, wie in unserem Versuchsaufbau die Lenkung der Aufmerksamkeit auf den verhältnismäßig

anspruchsvollen Hyperventilationsprozess, die Schmerzwahrnehmung initial effektiv gemindert hat (Hauck et al., 2007; Sprenger et al., 2012).

Mittels des nozizeptiven Blinkreflexes konnten vor Kurzem Veränderungen in der trigeminalen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit CK gezeigt werden (Holle et al., 2012). Diese Veränderungen in der Verarbeitung von trigeminalen Schmerzreizen weisen auf eine zentrale neuronale Fazilitierung hin, primär auf Höhe des Hirnstamms. Diese neuronale Fazilitierung beschreibt ein Phänomen, bei welchem mehrere aufeinanderfolgende Impulse zu einer Vergrößerung der evozierten Potentiale führen. Dieses Phänomen war stets auf der Seite lokalisiert, auf der auch die Schmerzattacken im Rahmen des Cluster-Kopfschmerzes auftraten. Ebenso war der Ausprägungsgrad der Fazilitierung bei denjenigen Patienten am höchsten, welche sich zum Versuchszeitpunkt innerhalb einer aktiven Episode befanden. Dies deckt sich zum Teil mit zuvor veröffentlichten Ergebnissen (Formisano et al., 1987; de Tommaso et al., 2000; Busch et al., 2007), teils widerspricht es diesen (Pavesi et al., 1987; Raudino, 1990; Sandrini et al., 1991). Als Folge der angenommenen Fazilitierung kommt es nach Meinung der Autoren zu einer Sensibilisierung der an der trigeminalen Schmerzverarbeitung beteiligten anatomischen Strukturen (Holle et al., 2012). Eine Sensibilisierung bei Patienten mit CK hinsichtlich einer verringerten Schwelle für Schmerzempfinden sowie Schmerzreflexe wurde auch in anderen Voruntersuchungen gefunden (Bono et al., 1996; Sandrini et al., 2000; Nappi et al., 2002). Ob diese Veränderungen ursächlich an der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes beteiligt sind, ob sie nur ein Epiphänomen darstellen oder schlichtweg als Reaktion des trigeminalen Systems auf Schmerz anzusehen sind, müsste in nachfolgenden Studien geklärt werden (Holle et al., 2012).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation kam es initial zu einer vorübergehend vermehrten Schmerzhaftigkeit nach einmaliger Capsaicin-Gabe, die schnell abklang. Eine Fazilitierung der trigeminalen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit CK im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte jedoch nicht gefunden werden.

5.1.2 Autonome Aktivierung

Es wurde bereits beobachtet, dass intranasal verabreichtes Capsaicin bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit CK neben einem brennenden Schmerz eine autonome Aktivierung induziert (Geppetti et al., 1988; Schwarz, 2015). Gleichermäßen konnten diese Effekte nach einer subkutanen Injektion von Capsaicin in die Stirn nachgewiesen werden (May, Kaube, et al., 1998; May et al., 2000; Frese et al., 2003; Hornberg, 2009). Sowohl

während CK-Attacken, als auch bei einem durch Capsaicin induzierten Schmerzreiz kommt es im Verhältnis zu anderen autonomen Symptomen besonders häufig zu einer Lakrimation (Drummond, 1990; Rozen et al., 2001; Bahra et al., 2002; Frese et al., 2003; Tanuri & Sanvito, 2004; Hornberg, 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit diesen Beobachtungen überein.

Die mit Abstand größte Zunahme der Tränensekretion wurde in der vorliegenden Studie auf der zur Capsaicin-Gabe ipsilateralen Seite beobachtet (+278,1% nach 5min), jedoch stieg auch die Lakrimation auf der kontralateralen Seite signifikant an. In einer vorausgegangenen Studie wurde hingegen nur eine ipsilateral erhöhte Lakrimation nach intranasaler Capsaicin-Gabe beschrieben (Schwarz, 2015). Auch nach einer subkutanen Injektion von Capsaicin in die Stirn wurde nur von einer unilateral gesteigerten Lakrimation berichtet (Frese et al., 2003; Hornberg, 2009). Diese Beobachtungen sind für diese Studie spezifisch, da sowohl in der vorliegenden als auch in den anderen erwähnten Studien eine direkte Reizung des N. ophthalmicus bewirkt wurde. Allerdings muss unabhängig von der statistischen Signifikanz berücksichtigt werden, dass die Größenordnung der autonomen Veränderung ipsilateral zum Schmerz sehr viel deutlicher ausgeprägt waren als auf der kontralateralen Seite. Biologisch gesehen ist eine bilaterale, wenn gleich auch ipsilateral betonte Lakrimation sinnvoll, da es sich hierbei um einen Schutzreflex handelt. Es ist allerdings möglich, dass die Capsaicin-Lösung sich doch auf die Gegenseite ausgebreitet hat und damit nicht mehr streng einseitig wirkte. Gegen letztere Hypothese spricht, dass Vorichtsmaßnahmen Teil des Protokolls waren (sitzende Haltung, manuelle Einführung mit besonderer Sorgfalt, nicht zu tiefe nasale Applikation etc.) und die Tatsache, dass keiner der Probanden einen über die Seite hinausgehenden Schmerz oder eine Sensibilisierung angab.

Typischerweise tritt während einer CK-Attacke mindestens ein Symptom einer autonomen Dysfunktion auf (International Headache Society, 2013). Diese Symptomatik ist immer auf der zum Schmerz ipsilateralen Seite lokalisiert. Diese Tatsache wirft ebenfalls die Frage auf, weshalb es im Rahmen unserer Studie zu einer bilateral gesteigerten Tränensekretion kam. Zu erwähnen ist jedoch, dass eine 2007 in Neurology publizierte Arbeit bei Patienten mit CK ipsilateral betonte aber prinzipiell bilaterale autonome Symptome fand (Barón et al., 2007)- vermutlich täuscht der klinische Eindruck und die autonomen Symptome sind tatsächlich (subklinisch) bilateral. Allerdings gibt es grundlegende Unterschiede zwischen

unserem Modell und der Pathophysiologie der tatsächlichen Cluster-Kopfschmerz-Attacke. Bei einer CK-Attacke kommt es zu einer „Top-down“-Initiierung von autonomen Symptomen: Es wird angenommen, dass eine Attacke durch höhere Zentren, wie den Hypothalamus, in Gang gesetzt wird. Im Gegensatz hierzu kam es im Rahmen unseres Versuchsaufbaus zu einer "Bottom-up"-Aktivierung, bei welcher eine periphere Reizung des N. trigeminus an erster Stelle stand. Dieser grundlegende Unterschied stellt eine denkbare Erklärung dar, weshalb sich die Stimulation des N. trigeminus hinsichtlich der autonomen Aktivierung prinzipiell anders auswirkt als die pathophysiologischen Vorgänge einer CK-Attacke.

Bei der Patientengruppe fand sich als Reaktion auf den Capsaicin-Stimulus eine geringere Steigerung der Lakrimation der kontralateralen Seite als bei der Kontrollgruppe ($p < 0,007$). Für die ipsilaterale Seite fand sich ebenfalls eine numerisch niedrige Lakrimation, die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant ($p < 0,164$). Dies deckt sich nur partiell mit einer vorausgegangenen Studie (Schwarz, 2015). Hier wies die Patientengruppe sowohl für die ipsi- als auch die kontralaterale Seite eine geringere Lakrimation nach intranasaler Capsaicin-Applikation auf als die gesunde Kontrollgruppe. Möglicherweise sind Patienten mit CK durch ihre Erkrankung autonom deconditioniert. Bei immer wieder auftretenden CK-Attacken könnte es zu einer Habituation (der Verarbeitung trigeminal nozizeptiver Reize durch z.B. relative Neurotransmitter-Erschöpfung) kommen. Ein im Vergleich zur CK-Attacke geringfügiger nozizeptiver Stimulus würde somit nur noch zu einer abgeschwächten autonomen Antwort führen. Weshalb sich Hinweise auf eine verminderte Lakrimation jedoch nur für die kontralaterale Seite fanden, bliebe auch mit diesem Ansatz ungeklärt.

5.1.3 Weitere kraniale autonome Begleitsymptome

Eine Ptosis, eine gerötete Stirn und eine periorbitale Schwellung spiegeln eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems wider (Goadsby & Edvinsson, 1994; Hardebo, 1994; Goadsby, 1999). Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten nach Capsaicin-Gabe neben der parasympathischen Aktivierung auch Symptome einer sympathischen Hypofunktion beobachtet werden. Unsere Ergebnisse decken sich diesbezüglich mit zuvor veröffentlichten Studien, in denen eine subkutane Capsaicin-Injektion in die Stirn angewendet wurde (Frese et al., 2003; Hornberg, 2009).

Die sympathische Hypofunktion innerhalb der Schmerzattacken kann durch eine periphere, postganglionäre Dysfunktion des Sympathikus erklärt werden (List & Peet, 1938, 1939; Saunte et al., 1983; Morris et al., 1984; Drummond & Lance, 1987). Es wird angenommen, dass durch eine starke Dilatation der A. carotis interna, hervorgerufen durch einen hyperaktiven Parasympathikus, eine relative sympathische Dysfunktion entsteht (Reuter & May, 2004). Passend zu unseren Beobachtungen wurde bereits nachgewiesen, dass sowohl eine subkutane Injektion in die Stirn, als auch die intranasale Gabe von Capsaicin bei gesunden Versuchspersonen eine Dilatation der ACI bewirkt (Fusco, Fiore, et al., 1994; May et al., 2001).

Des Weiteren unterschieden sich die Ausprägungen und das Auftreten der Ptosis, der periorbitalen Schwellung und der geröteten Stirn in der vorliegenden Studie nicht signifikant zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Folglich ist das Auftreten von Symptomen einer sympathischen Hypofunktion zumindest für unser Modell nicht spezifisch, während es an das Krankheitsbild des Cluster-Kopfschmerzes gebunden ist. Die Entstehung eines vorübergehenden sympathischen Defizits, ausgelöst durch intranasal appliziertes Capsaicin, basiert offensichtlich sowohl bei Patienten mit CK, als auch bei Gesunden auf denselben Mechanismen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Ausbildung dieser Symptomatik innerhalb einer CK-Attacke möglicherweise ein Epiphänomen, aber kein zentrales Element der Pathogenese ist.

5.2 Modulation der trigemino-autonomen Aktivität durch die Hyperventilation von Sauerstoff

5.2.1 Trigemino-autonomer Reflexbogen und Parasympathisches System

Eine mögliche Erklärung für die Vorgänge während einer CK-Attacke ist das Modell einer positiven Rückkopplungsschleife zwischen trigeminalem Schmerz und autonomen Störungen, dargestellt in Abb. 2, Seite 15. Die Grundlage für das Auftreten der autonomen Begleitsymptome während einer CK-Attacke ist der trigemino-autonome Reflexbogen (May & Goadsby, 1999).

Ungeklärt ist, ob sich die zugrunde liegenden Mechanismen nach schmerzhafter trigeminaler Reizung sowie der damit einhergehenden autonomen Aktivierung problemlos von Patienten mit CK auf Gesunde übertragen lassen. Dies umso mehr, da die Inhalation von reinem Sauerstoff zwar CK-Attacken unterbrechen kann, sich jedoch selbst bei äußerst hohen

Partialdrücken nicht modulierend auf die Schmerzhaftigkeit und die autonomen Begleitsymptome im Rahmen des angewandten Schmerzmodelles auswirkte. Das plausibelste Erklärungsmodell wäre die fehlende pathophysiologische Verbindung zwischen Hypothalamus und Ncl. salivatorius superior, die bei der Initiierung der Cluster-Attacke eine entscheidende Rolle spielt und bei unserem Modell beim Gesunden außen vor bleibt.

Anhand von Tierexperimenten wurde die Wirkung von reinem Sauerstoff auf eine Aktivierung des N. trigeminus und das Auftreten von autonomen Symptomen untersucht (Akerman et al., 2009). Durch eine nozizeptive Stimulation der Dura mater von Ratten wurden über den trigemino-autonomen Reflex eine Vasodilatation der meningealen Gefäße und eine erhöhte Aktivität von nozizeptiven Neuronen im trigemino-zervikalen Komplex hervorgerufen. Sowohl die trigeminale Aktivität als auch die gemessenen parasympathischen Variablen (Durchmesser der intrakraniellen Gefäße und Lakrimation) ließen sich nicht durch eine Beatmung mit 100%igem Sauerstoff beeinflussen. Wurde hingegen zusätzlich der Ncl. salivatorius superior (NSS) elektrisch stimuliert, so wurde eine vermehrte Aktivität der trigemino-zervikalen Neurone beobachtet, die durch Gabe von reinem Sauerstoff vermindert werden konnte. Dies galt auch für die parasympathische Aktivität.

Dies bedeutet, dass Sauerstoff bei einer alleinigen Stimulation trigeminaler Afferenzen keine Effekte hat, sondern nur im Zusammenspiel mit einer parasympathischen Aktivierung. Der Sauerstoff wirkt möglicherweise gezielt auf efferente parasympathische Nervenbahnen- und kann damit eine Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes sowie die Entstehung von autonomen Begleitsymptomen während der CK-Attacken unterbinden. Passend dazu wäre die Beobachtung, dass die Behandlung mit reinem Sauerstoff sowohl die während einer Attacke erhöhte CGRP-Konzentration, als Maß für die trigeminale Aktivierung, als auch den erhöhten VIP-Spiegel, als Marker für die parasympathische Aktivierung, senkt (Goadsby & Edvinsson, 1994).

Unter der Annahme einer spezifischen Wirkung von Sauerstoff auf das parasympathische System ließe sich erklären, weshalb Sauerstoff bei CK wirkt, nicht jedoch bei Migräne (Akerman et al., 2009). Hier ist allerdings einschränkend zu erwähnen, dass eine Therapie mit Sauerstoff in der akuten Migräneattacke kaum untersucht wurde, so dass eine Wirksamkeit zumindest bei Migräneattacken mit autonomen Begleitsymptomen denkbar ist und auch kasuistisch beschrieben wurde (Jürgens et al., 2013).

In einer nachfolgenden Studie von Akerman et al. wurden bei vergleichbarem Versuchsaufbau neben Sauerstoff weitere Substanzen auf ihre Wirksamkeit getestet (Akerman et al., 2012). So zeigte die Gabe des autonomen Ganglionblockers Hexamethoniumbromid (Goadsby, 1991; Toda et al., 2000; Gottselig & Messlinger, 2004) signifikante inhibitorische Effekte sowohl auf die Aktivität trigemino-zervikaler Neurone als auch auf die Parameter für die parasympathische Aktivität. Gleichmaßen wie Sauerstoff wies auch Hexamethoniumbromid nur Effekte nach einer direkten Stimulation des NSS auf, nicht hingegen nach einem einfachen nozizeptiven Stimulus der Dura mater. Hexamethoniumbromid wirkt vermutlich, indem es die parasympathischen Projektionen zu den kranialen Gefäßen auf Höhe des Ggl. sphenopalatinum blockiert. Aufgrund der Ähnlichkeiten, die Sauerstoff und Hexamethoniumbromid in diesem Versuchsaufbau hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zeigten, lässt sich vermuten, dass beide Substanzen auf dieselben Strukturen einwirken.

Die Beobachtung, dass die Stimulation des Ncl. salivatorius superior eine autonome und eine trigemino-vaskuläre Aktivierung bewirkt, könnte darüber hinaus auf die Rolle einer Hirnstamm-Aktivierung als Unterhalter oder gar Initiator der Schmerzsymptomatik und autonomen Beteiligung während CK-Attacken hinweisen (Nakai et al., 1993; Akerman et al., 2009, 2012). Insbesondere der NSS, unter der Kontrolle des Hypothalamus, sowie parasympathische Nervenbahnen, welche die kranialen Gefäße innervieren, könnten hierbei von zentraler Bedeutung sein. Diese Interpretationen sind allerdings mit Zurückhaltung zu betrachten, da entsprechende Daten für den Menschen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vorliegen.

Es ist noch nicht gänzlich geklärt, ob die parasympathische Aktivierung während CK-Attacken einen Teil der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes darstellt, oder ob es sich dabei nur um ein Epiphänomen handelt (Holland & Goadsby, 2009). Jedoch lässt sich in Anbetracht der Erkenntnisse der zuvor diskutierten Studien vermuten, dass die Aktivierung des parasympathischen Systems den Schmerz während CK-Attacken zumindest aufrechterhält, wenn nicht gar initiiert.

5.2.2 Ganglion sphenopalatinum

Bei Patienten mit therapierefraktärem CCK kann mittels einer hochfrequenten elektrischen Stimulation des Ggl. sphenopalatinum (SPG) eine signifikante Schmerzlinderung während Attacken erzielt werden (Ansarinia et al., 2010; Schoenen et al., 2013). Nach wiederholter

On-Demand-Stimulation konnte bei einigen Patienten sogar eine drastische Reduktion der Attackenfrequenz beobachtet werden (Schoenen et al., 2013). Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass eine Intervention an efferenten, peripheren parasympathischen Nervenbahnen eine CK-Attacke beenden kann. Der Wirkmechanismus könnte möglicherweise darin liegen, dass die elektrische Stimulation eine Blockade der vom SPG ausgehenden parasympathischen Efferenzen hervorruft. Dadurch wäre der efferente Schenkel des trigemino-autonomen Reflexbogens inaktiviert und somit eine mögliche positive Rückkopplungsschleife unterbrochen. Dies würde für eine zentrale Rolle des SPG in der Entstehung von CK-Attacken sprechen. Verantwortlich für die Wirksamkeit einer SPG-Stimulation könnte allerdings auch eine mögliche antidrome elektrische Stimulation und damit Modulation von höheren Zentren sein (Ansarinia et al., 2010). Es wird jedoch zunehmend davon ausgegangen, dass die repetitive Stimulation efferenter parasympathischer Strukturen zu einer raschen Depletion von parasympathischen Neurotransmittern führt und die Effekte darüber vermittelt werden (Jürgens & May, 2014).

In einer vor Kurzem veröffentlichten Studie fanden sich Hinweise, dass durch eine niederfrequente elektrische Stimulation des Ggl. sphenopalatinum, im Gegensatz zur akuthochfrequenten Stimulation, die therapeutisch eingesetzt wird und Attacken beendet, bei betroffenen Patienten CK-ähnliche Attacken mit autonomer Begleitsymptomatik ausgelöst werden können (Schytz et al., 2013). Die Aktivierung dieser parasympathischen Nervenfasern durch niederfrequente elektrische Stimulation aktiviert parasympathische Efferenzen und muss so eine Erregung der sensorischen Afferenzen des trigemino-vaskulären Systems bewirken, was als phänotypische Endstrecke zu einem CK assoziierten Schmerz führt. Ob es sich dabei um eine genuine Cluster-Attacke handelt muss noch geklärt werden.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass auch hier eine antidrome Stimulation höherer Zentren (also des Hypothalamus) stattgefunden haben könnte. Für eine bedeutsame Rolle des SPG sprechen sicher die Beobachtungen, dass eine Blockade oder eine Ablation des SPG sowohl zu einer Senkung der Attackenfrequenz, als auch zu einer Schmerzlinde- rung führen (Sanders & Zuurmond, 1997; Narouze et al., 2009). Außerdem konnten Einflüsse des SPG auf meningeale Nozizeptoren (Bolay et al., 2002), Nozizeptoren der Dura mater (Levy & Strassman, 2004) und auf nozizeptive C-Fasern (Tanelian, 1991) nachgewiesen werden. Eine Aktivierung des SPG kann zu einer Plasma-Protein-Extravasation der Dura mater führen (Delépine & Aubineau, 1997). Des Weiteren wurde anhand von Experimenten an Ratten nachgewiesen, dass parasympathische Neurone des SPG das Ggl.

trigeminale innervieren (Ivanusic et al., 2011). Dies stellt eine zusätzliche, durch Triptane modulierbare Verbindung zwischen dem trigeminalen und dem parasympathischen System dar. Diese ist jedoch weniger von ätiologischer, als von therapeutischer Bedeutung.

Zusammenfassend gibt es belastbare Daten, dass vom Ggl. sphenopalatinum ausgehende parasympathische Efferenzen direkt an der Entstehung des Schmerzes bei CK-Attacken beteiligt sind.

5.2.3 Hypothalamus

Klinische und experimentelle Daten sprechen eindeutig für eine zentralnervöse Dysfunktion im Bereich des Hypothalamus (HT) als letztendlicher Motor der Cluster-Episoden und -Attacken (Goadsby & Edvinsson, 1994). Gestützt wird diese Annahme neben des klinischen Erscheinungsbildes durch bildgebende Studien, in denen eine hypothalamische Aktivierung innerhalb von CK-Attacken nachgewiesen werden konnte (Lumb, 1990; May, Bahra, et al., 1998; May et al., 1999, 2000; Sprenger et al., 2004; May, 2009) und dadurch, dass während einer Tiefenhirnstimulation des HT bei Patienten mit CK die Attacken in 50% der Patienten ausfallen und auch durch die Ergebnisse einer PET-Studie, die nicht nur eine Aktivierung des ipsilateralen, posterioren HT beobachtete, sondern auch eine Aktivierung des ipsilateralen trigeminalen Systems (May et al., 2006).

Bei einer subkutanen Capsaicin-Injektion im Innervationsgebiet des 1. trigeminalen Astes, also ähnlich des im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Modells, konnte keine hypothalamische Aktivierung gefunden werden (May, Kaube, et al., 1998). Dies lässt darauf schließen, dass auch die intranasale Anwendung von Capsaicin in der vorliegenden Studie nicht zu einer Aktivierung des HT führte. Diese fehlende zentrale Aktivierung könnte die entscheidende Erklärung dafür darstellen, weshalb die Behandlung mit Sauerstoff im vorliegenden Versuchsaufbau keine modulierende Wirkung auf die nozizeptive und die autonome Aktivierung zeigte.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die Vorgänge während einer CK-Attacke mit unserem Schmerzmodell nicht hinreichend simuliert werden können. Der Grund der Unwirksamkeit von Sauerstoff liegt wahrscheinlich in einer ungenügenden oder gar fehlenden Aktivierung von zentralen Strukturen mit Schlüsselfunktion in der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes. Dazu zählen insbesondere der Hypothalamus sowie der Ncl. salivatorius superior.

5.3 Methodische Aspekte

Es wurde beobachtet, dass die Behandlung mit reinem Sauerstoff zum Kupieren von CK-Attacken potenter ist, wenn dieser länger inhaliert wird (Cohen et al., 2009; Rozen & Fishman, 2011). Somit stellt sich die Frage, ob in unserem Versuchsaufbau eine längere Hyperventilation mittels reinem Sauerstoffs angebracht gewesen wäre. Jedoch hätte sich hierdurch aufgrund des stark abfallenden CO₂-Partialdruckes das Risiko für das Auftreten von Synkopen erhöht. Zudem war bereits der 5-minütige Hyperventilationsprozess für die meisten Versuchsteilnehmer mit großen Anstrengungen verbunden und wurde von vielen als zu langwierig und unangenehm empfunden. Überdies wäre höchstwahrscheinlich kaum ein noch höherer Sauerstoff-Partialdruck zu erzielen gewesen.

Ein weiterer kritisch zu wertender Punkt ist die Bewertung der Schmerzhaftigkeit anhand der numerischen Rating-Skala. Eine Schmerzbeurteilung mittels der NRS ist subjektiv. Erwähnt werden muss, dass die Schmerzintensität von CK-Attacken auf der Numerischen Rating-Skala meist mit Werten zwischen 7 und 10 angegeben wird (Manzoni et al., 1983). In der vorliegenden Studie fand sich ein durchschnittlicher Peak der Schmerzzratings von 4,6. Womöglich waren der (schon aus ethischen Gründen gewählte) Schmerzreiz sowie die einhergehende parasympathische Aktivierung nicht stark genug ausgeprägt, um die Vorgänge während einer CK-Attacke ausreichend zu imitieren.

Ferner ist es nicht gänzlich auszuschließen, dass die Gabe des Lokalanästhetikums Conju-cain die Tränensekretion beeinflusst. Es ist jedoch keine Nebenwirkung bekannt, welche Einfluss auf die Lakrimation haben könnte. Außerdem wurden sowohl die basalen Messwerte als auch die Werte nach der Capsaicin-Gabe unter Einfluss der Augentropfen ermittelt. Selbst wenn man also von einer Nebenwirkung ausgehen würde, welche während der Wirkzeit des Conjucains die Tränensekretion verändert, so wären die für uns bedeutsamen Differenzen zwischen den Basalwerten und den Werten der späteren Messzeitpunkte unbeeinflusst geblieben. Es ist demzufolge sehr unwahrscheinlich, dass diese Methode zu einer Verfälschung unserer Ergebnisse geführt haben könnte.

Es ist außerdem denkbar, dass die Durchführung des Schirmer-Testes die Lakrimation beeinflusst hat. Der Großteil der Studienteilnehmer empfand trotz Lokalanästhesie die Tränensekretionsmessung als unangenehm. Eine Reizung sollte durch die Anwendung von Conjucaïn zwar im Vorfeld vermieden werden. Es besteht dennoch die Möglichkeit einer

ungewollten Beeinflussung der ermittelten Tränensekretionswerte. Von diesem Fall ausgehend, wären die Werte von allen drei Messzeitpunkten gleichermaßen betroffen gewesen. Die für dieses Projekt bedeutsamen Differenzen wären auch hier unbeeinflusst geblieben.

Theoretisch könnte das Auftreten einer respiratorischen Alkalose als Folge des Hyperventilationsprozesses eine erschwerte Abgabe von Sauerstoff durch Hämoglobin bewirkt haben (Schmidt et al., 2004). Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die Wirksamkeit der stark erhöhten O₂-Partialdrücke durch die Alkalose eingeschränkt wurde. Jedoch ist das Entstehen einer Alkalose fester Bestandteil einer Hyperventilation und hätte nicht vermieden werden können.

5.4 Ausblick

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das entwickelte Schmerzmodell mittels einer intranasalen Applikation von Capsaicin zwar sowohl zu einer nozizeptiven Aktivierung des trigeminalen Systems als auch zu einer parasympathischen Aktivierung, analog den Symptomen während einer CK-Attacke, führt. Obwohl der Phänotyp des Modells dem Syndrom sehr ähnlich ist, scheinen grundlegende Unterschiede zu bestehen, da Sauerstoff mit maximalem Partialdruck im Blut keinen Effekt auf dieses Modell, wohl aber auf die Cluster-Attacke hat. Dies spricht für eine komplexere Pathophysiologie und vor allem für zentrale Steuerelemente während einer Cluster-Kopfschmerz-Attacke.

Eine Aktivierung höherer Zentren, insbesondere des Hypothalamus, wäre rein theoretisch eine alternative Strategie um Attacken beim Gesunden auszulösen. Allerdings müsste eine direkte experimentelle Stimulation dieser Strukturen oder zumindest eine gezielte Aktivitätsmessung stattfinden. Aus ethischen Gründen ist dies am Menschen nicht durchführbar. Bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz, die eine Tiefenhirnstimulation des posterioren Hypothalamus bekommen haben, kann eine Attacke (im Gegensatz zu Patienten mit SPG-Stimulator) nicht durch Parameterveränderung ausgelöst werden. Da die zentrale Stimulation des autonomen (parasympathischen) Nervensystems ausfällt, könnte alternativ ein peripherer Ansatz gewählt und der Parasympathikus primär stimuliert werden. Dies könnte beispielsweise durch die Gabe der parasympathischen Transmitter VIP oder PACAP erfolgen. VIP wird unter anderen bei einer Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexbogens freigesetzt. Hierdurch kommt es als Zeichen einer parasympathischen Aktivierung zu einer Dilatation der intrakraniellen Gefäße und der A. carotis interna sowie zu einer

schmerzhaften neurogenen Entzündung. (Uddman, Edvinsson, et al., 1985; Levine et al., 1993; Moskowitz & Macfarlane, 1993)

Bei gesunden Versuchsteilnehmern wurde bereits beobachtet, dass die Infusion von VIP milde Kopfschmerzen verursacht (Hansen et al., 2006; Rahmann et al., 2008) und eine Dilatation der intrakraniellen Arterien bewirkt (Rahmann et al., 2008). Ebenso konnte beobachtet werden, dass die intravenöse Gabe des Neuropeptids PACAP38 sowohl eine intrakranielle Vasodilatation als auch Kopfschmerzen hervorruft (Birk et al., 2007; Schytz et al., 2009; Amin et al., 2012).

Die Kopfschmerzen sind allerdings phänotypisch (beidseitig, mild, keine autonomen Begleitsymptome) völlig anders als Cluster-Kopfschmerzen und ungeklärt ist, ob diese Kopfschmerzen responsiv auf die Inhalation von Sauerstoff sind und - wenn dies der Fall ist - ob diese Effekte auf Patienten mit CK beschränkt sind.

Mittels einer hochfrequenten elektrischen Stimulation des Ggl. sphenopalatinum (SPG) können CK-Attacken behandelt werden (Schoenen et al., 2013). Bei Patienten mit einem solchen On-Demand-Stimulator ließe sich untersuchen, ob eine therapeutische elektrische Stimulation des SPG sich auch auf einen experimentellen Schmerz durch intranasales Capsaicin auswirkt. Würde diese Behandlungsmethode schmerzlindernde Effekte zeigen, so wäre dies ein Hinweis darauf, dass die elektrische Stimulation primär auf andere Strukturen einwirkt als Sauerstoff, welcher in der vorliegenden Studie keine Effekte zeigte.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ein experimentelles Schmerzmodell, das die nozizeptive Reizung des 1. Trigeminusastes und die damit einhergehende autonome Aktivierung umfasst, durch einen möglichst hohen Sauerstoff-Partialdruck im Blut beeinflussbar ist. Hierzu wurden Patienten mit Cluster-Kopfschmerz sowie gesunde Probanden mittels intranasalem Capsaicin stimuliert; jeweils die Hälfte der Teilnehmer dieser Gruppen erhielt darauf als Intervention reinen Sauerstoff, die andere Hälfte Atemluft. Die zugrunde liegende Hypothese dieser Arbeit war es, dass die Inhalation von reinem Sauerstoff mittels einer Hyperventilation und speziellem Atemventil durch hohe O_2 -Partialdrücke bei Patienten mit CK sowohl den experimentellen Schmerz lindert, als auch die Tränensekretion reduziert, während sich bei Gesunden nur eine geringe oder gar keine Wirkung zeigt.

Die Ergebnisse zeigten, dass das angewandte Modell eine trigemino-autonome Schmerzsymptomatik während CK-Attacken imitieren konnte: Es kam zu einem sofortigen trigeminalen Schmerzreiz sowie zu einer nachweisbaren autonomen Aktivierung. Auch aus den Ergebnissen der Blutgasanalysen wurde ersichtlich, dass die angewandte Atemtechnik zu dem angestrebten maximalen Anstieg des Sauerstoff-Partialdruckes führte. Durch die erhobenen Daten in Form der Bewertung des Schmerzverlaufes auf der NRS sowie der Erfassung der Auftretenshäufigkeit und Intensität autonomer Begleitsymptomatik wurde die Hypothese jedoch widerlegt. Die Behandlung mit reinem Sauerstoff zeigte in keiner der Gruppen Effekte auf die Schmerzhaftigkeit nach Reizung mit Capsaicin sowie auf die autonomen Begleitsymptome.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Interpretation zu, dass die Vorgänge während einer CK-Attacke nicht hinreichend simuliert werden konnten. Der Grund der fehlenden Wirksamkeit von Sauerstoff im Rahmen der Versuche liegt vermutlich in einer ungenügenden oder gar fehlenden Aktivierung von zentralen Strukturen mit Schlüsselfunktion in der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes. Hierzu zählen insbesondere der Hypothalamus und der Ncl. salivatorius superior.

7 Literaturverzeichnis

- Akerman, S., Holland, P.R., Lasalandra, M.P. & Goadsby, P.J. (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(8): 1131–1143.
- Akerman, S., Holland, P.R., Summ, O., Lasalandra, M.P. & Goadsby, P.J. (2012). A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain: a journal of neurology* 135(Pt 12): 3664–3675.
- Amin, F.M., Asghar, M.S., Guo, S., Hougaard, A., Hansen, A.E., Schytz, H.W., ... Ashina, M. (2012). Headache and prolonged dilatation of the middle meningeal artery by PACAP38 in healthy volunteers. *Cephalalgia: an international journal of headache* 32(2): 140–149.
- Ansarinia, M., Rezai, A., Tepper, S.J., Steiner, C.P., Stump, J., Stanton-Hicks, M., ... Narouze, S. (2010). Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 50(7): 1164–1174.
- Ashkenazi, A. & Silberstein, S.D. (2004). Periodic autonomic dysfunction without pain in a patient with cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 24(11): 1005–1006.
- Assem, E.S. & Schild, H.O. (1969). Inhibition by sympathomimetic amines of histamine release by antigen in passively sensitized human lung. *Nature* 224(5223): 1028–1029.
- Bahra, A., May, A. & Goadsby, P.J. (2002). Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58(3): 354–361.
- Barón, M., Gili, P., Sánchez-Del-Río, M., Barriga, F.J., Yangüela, J., Vela, L., ... Pareja, J.A. (2007). Objective assessment of bilateral conjunctival injection during cluster headache attacks. *Neurology* 68(1): 75–76.
- Bartsch, T., Paemeleire, K. & Goadsby, P.J. (2009). Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Current opinion in neurology* 22(3): 262–268.
- Bartsch, T., Pinsker, M.O., Rasche, D., Kinfe, T., Hertel, F., Diener, H.C., ... Krauss, J.K. (2008). Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 28(3): 285–295.
- Benjamin, L., Levy, M.J., Lasalandra, M.P., Knight, Y.E., Akerman, S., Classey, J.D. & Goadsby, P.J. (2004). Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiology of disease* 16(3): 500–505.

- Bennett, M.H., French, C., Schnabel, A., Wasiak, J. & Kranke, P. (2008). Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* (3): CD005219.
- Bevan, S. & Szolcsányi, J. (1990). Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends in Pharmacological Sciences* 11(8): 330–333.
- Birk, S., Sitarz, J.T., Petersen, K.A., Oturai, P.S., Kruuse, C., Fahrenkrug, J. & Olesen, J. (2007). The effect of intravenous PACAP38 on cerebral hemodynamics in healthy volunteers. *Regulatory peptides* 140(3): 185–191.
- Blau, J.N. (1993). Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 342(8873): 723–725.
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A.K., Huang, Z., Boas, D.A. & Moskowitz, M.A. (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine* 8(2): 136–142.
- Bono, G., Antonaci, F., Sandrini, G., Pucci, E., Rossi, F. & Nappi, G. (1996). Pain pressure threshold in cluster headache patients. *Cephalalgia: an international journal of headache* 16(1): 62–66; Discussion 3–4.
- Burns, B., Watkins, L. & Goadsby, P.J. (2007). Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 369(9567): 1099–1106.
- Burns, B., Watkins, L. & Goadsby, P.J. (2009). Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 72(4): 341–345.
- Busch, V., Jakob, W., Juergens, T., Schulte-Mattler, W., Kaube, H. & May, A. (2007). Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 27(11): 1206–1214.
- Campbell, J.K. (1993). Diagnosis and treatment of cluster headache. *Journal of Pain and Symptom Management* 8(3): 155–164.
- Capobianco, D.J. & Dodick, D.W. (2006). Diagnosis and treatment of cluster headache. *Seminars in Neurology* 26(2): 242–259.
- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D. & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389(6653): 816–824.
- Christiansen, I., Iversen, H.K., Olesen, J. & Tfelt-Hansen, P. (2008). Nitric oxide-induced headache may arise from extracerebral arteries as judged from tolerance to isosorbide-5-mononitrate. *The Journal of Headache and Pain* 9(4): 215–220.

- Cohen, A.S., Burns, B. & Goadsby, P.J. (2009). High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 302(22): 2451–2457.
- Daugaard, D., Tfelt-Hansen, P., Thomsen, L.L., Iversen, H.K. & Olesen, J. (2010). No effect of pure oxygen inhalation on headache induced by glyceryl trinitrate. *The Journal of Headache and Pain* 11(2): 93–95.
- Delépine, L. & Aubineau, P. (1997). Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion. *Experimental Neurology* 147(2): 389–400.
- De Tommaso, M., Guido M, Libro G, Sciruicchio V, Losito L & Difruscolo O. (2000). The blink reflex in chronic cluster headache: a comparison with migraine patients suffering from unilateral pain. *J Headache Pain* 2: 97–104.
- Diener, H.-C. & Putzki, N. (2008). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (4., überarbeitete Auflage.). Thieme, Stuttgart: 567-572.
- Dimitriadou, V., Buzzi, M.G., Moskowitz, M.A. & Theoharides, T.C. (1991). Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 44(1): 97–112.
- Dodick, D.W. & Capobianco, D.J. (2001). Treatment and management of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 5(1): 83–91.
- Drummond, P.D. & Lance, J.W. (1987). Facial flushing and sweating mediated by the sympathetic nervous system. *Brain: A Journal of Neurology* 110 (Pt 3): 793–803.
- Drummond, P.D. (1988a). Dysfunction of the sympathetic nervous system in cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 8(3): 181–186.
- Drummond, P.D. (1988b). Autonomic disturbances in cluster headache. *Brain: A Journal of Neurology* 111 (Pt 5): 1199–1209.
- Drummond, P.D. (1990). Dissociation between pain and autonomic disturbances in cluster headache. *Headache* 30(8): 505–508.
- Drummond, P.D. (2006). Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 26(6): 633–641.
- Ekbom, K. (1968). Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Archives of Neurology* 19(5): 487–493.

- Ekbom, K. (1990). Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 10(4): 195–197.
- Ekbom, K., Monstad, I., Prusinski, A., Cole, J.A., Pilgrim, A.J. & Noronha, D. (1993). Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurologica Scandinavica* 88(1): 63–69.
- Fanciullacci, M., Alessandri, M., Figini, M., Geppetti, P. & Michelacci, S. (1995). Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 60(2): 119–123.
- Fanciullacci, M., Pietrini, U., Gatto, G., Boccuni, M. & Sicuteri, F. (1982). Latent dysautonomic pupillary lateralization in cluster headache. A pupillometric study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 2(3): 135–144.
- Feindel, W., Penfield, W. & McNaughton, F. (1960). The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 10: 555–563.
- Fogan, L. (1985). Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Archives of Neurology* 42(4): 362–363.
- Formisano, R., Cerbo, R., Ricci, M., Agostino, R., Cesarino F & Cruccu G. (1987). Blink reflex in cluster headache. *Cephalalgia* 7: 353–354.
- Frese, A., Evers, S. & May, A. (2003). Autonomic activation in experimental trigeminal pain. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 23(1): 67–68.
- Fusco, B.M., Fiore, G., Gallo, F., Martelletti, P. & Giacobazzo, M. (1994). ‘Capsaicin-sensitive’ sensory neurons in cluster headache: pathophysiological aspects and therapeutic indication. *Headache* 34(3): 132–137.
- Fusco, B.M., Marabini, S., Maggi, C.A., Fiore, G. & Geppetti, P. (1994). Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 59(3): 321–325.
- Gabai, I.J. & Spierings, E.L. (1989). Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 29(3): 167–168.
- Garzorz, N. (2008). BASICS Neuroanatomie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: 54-60, 128-137.
- Geppetti, P., Fusco, B.M., Marabini, S., Maggi, C.A., Fanciullacci, M. & Sicuteri, F. (1988). Secretion, pain and sneezing induced by the application of capsaicin to the nasal mucosa in man. *British Journal of Pharmacology* 93(3): 509–514.

- Goadsby, P.J. (1991). Characteristics of facial nerve-elicited cerebral vasodilatation determined using laser Doppler flowmetry. *The American journal of physiology* 260(1 Pt 2): R255–262.
- Goadsby, P.J. (1999). Cluster headache: new perspectives. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 19 Suppl 25: 39–41.
- Goadsby, P.J. & Duckworth, J.W. (1987). Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *The American Journal of Physiology* 253(2 Pt 2): R270–274.
- Goadsby, P.J. & 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): 427–434.
- 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(3): 206–214.
- Graham, J.R., Suby, H.I., LeCompte, P.R. & Sadowsky, N.L. (1966). Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *The New England Journal of Medicine* 274(7): 359–368.
- Hansen, J.M., Sitarz, J., Birk, S., Rahmann, A.M., Oturai, P.S., Fahrenkrug, J., ... Ashina, M. (2006). Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. *Cephalalgia: an international journal of headache* 26(8): 992–1003.
- Hardebo, J.E. (1994). How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache* 34(3): 125–131.
- Hauck, M., Lorenz, J. & Engel, A.K. (2007). Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 27(35): 9270–9277.
- Holland, P.R. & Goadsby, P.J. (2009). Cluster headache, hypothalamus, and orexin. *Current pain and headache reports* 13(2): 147–154.
- Holle, D., Gaul, C., Zillesen, S., Naegel, S., Krebs, S., Diener, H.-C., ... Obermann, M. (2012). Lateralized central facilitation of trigeminal nociception in cluster headache. *Neurology* 78(13): 985–992.
- Hornberg, P. (2009). Der Einfluss experimenteller trigeminaler Schmerzen auf die zerebrale Hämodynamik. *Medizinische Dissertation. Universität Münster*: 45-52.

- Hornayak, M.E., Naver, H.K., Rydenhag, B. & Wallin, B.G. (1990). Sympathetic activity influences the vascular axon reflex in the skin. *Acta Physiologica Scandinavica* 139(1): 77–84.
- Horton, B.T. (1952). Histaminic cephalgia. *The Journal-Lancet* 72(2): 92–98.
- Hosoya, Y., Matsushita, M. & Sugiura, Y. (1983). A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. *Brain research* 266(2): 329–333.
- Hosoya, Y., Sugiura, Y., Ito, R. & Kohno, K. (1990). Descending projections from the hypothalamic paraventricular nucleus to the A5 area, including the superior salivatory nucleus, in the rat. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale* 82(3): 513–518.
- Hunter, D.D. & Dey, R.D. (1998). Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium. *Neuroscience* 83(2): 591–599.
- International Headache Society. (2013). ICHD-3 beta. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 33(9): 627–628.
- Ivanusic, J.J., Kwok, M.M.K., Ahn, A.H. & Jennings, E.A. (2011). 5-HT(1D) receptor immunoreactivity in the sphenopalatine ganglion: implications for the efficacy of triptans in the treatment of autonomic signs associated with cluster headache. *Headache* 51(3): 392–402.
- Janks, J.F. (1978). Oxygen for cluster headaches. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 239(3): 191.
- Jürgens, T.P. & May, A. (2014). Role of sphenopalatine ganglion stimulation in cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 18(7): 433.
- Jürgens, T.P., Schulte, L.H. & May, A. (2013). Oxygen treatment is effective in migraine with autonomic symptoms. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 33(1): 65–67.
- Katsarava, Z., Obermann, M., Yoon, M.-S., Dommès, P., Kuznetsova, J., Weimar, C. & Diener, H.C. (2007). Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 27(9): 1014–1019.
- Kudrow, L. (1981). Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21(1): 1–4.
- Lacroix, J.S., Ricchetti, A.P., Morel, D., Mossimann, B., Waeber, B. & Grouzmann, E. (1996). Intranasal administration of neuropeptide Y in man: systemic absorption and functional effects. *British Journal of Pharmacology* 118(8): 2079–2084.

- Lamberts, D.W., Foster, C.S. & Perry, H.D. (1979). Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Archives of Ophthalmology* 97(6): 1082–1085.
- Lance, J.W. & Anthony, M. (1971). Migrainous neuralgia or cluster headache? *Journal of the Neurological Sciences* 13(4): 401–414.
- Lang, R. & Zimmer, R. (1974). Neurogenic control of cerebral blood flow. *Experimental Neurology* 43(1): 143–161.
- Leone, M., D'Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazzi, L., Attanasio, A. & Bussone, G. (2000). Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54(6): 1382–1385.
- Leone, M., Franzini, A., Broggi, G. & Bussone, G. (2006). Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 67(1): 150–152.
- 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(19): 1428–1429.
- Leone, M., Proietti Cecchini, A., Franzini, A., Broggi, G., Cortelli, P., Montagna, P., ... Bussone, G. (2008). Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache* 28(7): 787–797; discussion 798.
- Levine, J.D., Fields, H.L. & Basbaum, A.I. (1993). Peptides and the primary afferent nociceptor. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13(6): 2273–2286.
- Levy, D. & Strassman, A.M. (2004). Modulation of dural nociceptor mechanosensitivity by the nitric oxide-cyclic GMP signaling cascade. *Journal of neurophysiology* 92(2): 766–772.
- Lin, H. & Dodick, D.W. (2005). Tearing without pain after trigeminal root section for cluster headache. *Neurology* 65(10): 1650–1651.
- List, C. & Peet, M. (1938). Sweat secretion in man. IV. Sweat secretion of the face and its disturbances. *Arch Neurol Psychiatry* 40(3): 443–470.
- List, C. & Peet, M. (1939). Sweat secretion in man. V. Disturbances of sweat secretion with lesions of the pons, medulla and cervical portion of the cord. *Arch Neurol Psychiatry* 42(6): 1098–1127.
- Lumb, B.M. (1990). Hypothalamic influences on viscerosomatic neurones in the lower thoracic spinal cord of the anaesthetized rat. *The Journal of Physiology* 424: 427–444.

- Lundblad, L., Lundberg, J.M., Brodin, E. & Anggård, A. (1983). Origin and distribution of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive nerves in the nasal mucosa. *Acta Oto-Laryngologica* 96(5-6): 485–493.
- Magis, D., Jensen, R. & Schoenen, J. (2012). Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Current opinion in neurology* 25(3): 269–276.
- Malick, A. & Burstein, R. (1998). Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *The Journal of comparative neurology* 400(1): 125–144.
- Malick, A., Strassman, R.M. & Burstein, R. (2000). Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *Journal of neurophysiology* 84(4): 2078–2112.
- Manzoni, G.C., Micieli, G., Granella, F., Tassorelli, C., Zanferrari, C. & Cavallini, A. (1991). Cluster headache--course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 11(4): 169–174.
- Manzoni, G.C., Terzano, M.G., Bono, G., Micieli, G., Martucci, N. & Nappi, G. (1983). Cluster headache--clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 3(1): 21–30.
- Marks, D.R., Rapoport, A., Padla, D., Weeks, R., Rosum, R., Sheftell, F. & Arrowsmith, F. (1993). A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 13(2): 114–116.
- Matharu, M.S., Boes, C.J. & Goadsby, P.J. (2003). Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 63(16): 1637–1677.
- Matharu, M.S. & Goadsby, P.J. (2002). Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain: A Journal of Neurology* 125(Pt 5): 976–984.
- May, A. (2003). Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *Journal of Neurology* 250(11): 1273–1278.
- May, A. (2005). Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 366(9488): 843–855.
- May, A. (2009). Morphing voxels: the hype around structural imaging of headache patients. *Brain: A Journal of Neurology* 132(Pt 6): 1419–1425.
- May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, D.J., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. & Goadsby, P.J. (1999). Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature Medicine* 5(7): 836–838.
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R.S. & Goadsby, P.J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352(9124): 275–278.

- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R.S. & Goadsby, P.J. (2000). PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 55(9): 1328–1335.
- May, A., Büchel, C., Turner, R. & Goadsby, P.J. (2001). Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21(10): 1171–1176.
- May, A., Evers, S., Straube, A., Pfaffenrath, V. & Diener, H.C. (2005). [Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 19(3): 225–241.
- May, A. & Goadsby, P.J. (1999). The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 19(2): 115–127.
- May, A., Kaube, H., Büchel, C., Eichten, C., Rijntjes, M., Jüptner, M., ... Diener, H.C. (1998). Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 74(1): 61–66.
- May, A., Leone, M., Afra, J., Linde, M., Sándor, P.S., Evers, S. & Goadsby, P.J. (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(10): 1066–1077.
- May, A., Leone, M., Boecker, H., Sprenger, T., Juergens, T., Bussone, G. & Tolle, T.R. (2006). Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26(13): 3589–3593.
- Mayberg, M.R., Zervas, N.T. & Moskowitz, M.A. (1984). Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *The Journal of Comparative Neurology* 223(1): 46–56.
- Morris, J.G., Lee, J. & Lim, C.L. (1984). Facial sweating in Horner's syndrome. *Brain: A Journal of Neurology* 107 (Pt 3): 751–758.
- Moskowitz, M.A. & Macfarlane, R. (1993). Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 5(3): 159–177.
- Müller, R., Weller, P. & Chemaissani, A. (1991). [Pleural fibrosis as a side effect of years-long methysergide therapy]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946) 116(38): 1433–1436.

- Nakai, M., Tamaki, K., Ogata, J., Matsui, Y. & Maeda, M. (1993). Parasympathetic cerebrovasodilator center of the facial nerve. *Circulation research* 72(2): 470–475.
- Nappi, G., Miceli, G., Cavallini, A., Zanferrari, C., Sandrini, G. & Manzoni, G.C. (1992). Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 12(3): 165–168.
- Nappi, G., Sandrini, G., Alfonsi, E., Cecchini, A.P., Miceli, G. & Moglia, A. (2002). Impaired circadian rhythmicity of nociceptive reflex threshold in cluster headache. *Headache* 42(2): 125–131.
- Narouze, S., Kapural, L., Casanova, J. & Mekhail, N. (2009). Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache* 49(4): 571–577.
- Nicolodi, M. (1994). Nostril capsaicin application as a model of trigeminal primary sensory neuronal activation. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 14(2): 134–138.
- Nozaki, K., Moskowitz, M.A., Maynard, K.I., Koketsu, N., Dawson, T.M., Brecht, D.S. & Snyder, S.H. (1993). Possible origins and distribution of immunoreactive nitric oxide synthase-containing nerve fibers in cerebral arteries. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13(1): 70–79.
- Pavesi, G., Granella, F., Brambilla, S., Medici, D., Mancina, D. & Manzoni, G.C. (1987). Blink reflex in cluster headache: evidence of a trigeminal system disfunction. *Cephalalgia: an international journal of headache* 7 Suppl 6: 100–102.
- Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J.M., 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(3): 226–236.
- Raudino, F. (1990). The blink reflex in cluster headache. *Headache* 30(9): 584–585.
- Ray, B.S. & Wolff, H.G. (1940). Experimental studies on headache: Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg.* 41: 813–856.
- Reik, L., Jr. (1987). Cluster headache after head injury. *Headache* 27(9): 509–510.
- Reuter, U. & May, A. (2004). [What is needed to develop a headache? Anatomical and pathophysiological implications]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 18(5): 357–362.
- Riley, F.C., Jr & Moyer, N.J. (1971). Oculosympathetic paresis associated with cluster headaches. *American Journal of Ophthalmology* 72(4): 763–768.

- Rozen, T.D. & Fishman, R.S. (2011). Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States Cluster Headache Survey. *Headache* 51(2): 191–200.
- Rozen, T.D., Niknam, R.M., Shechter, A.L., Young, W.B. & Silberstein, S.D. (2001). Cluster headache in women: clinical characteristics and comparison with cluster headache in men. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70(5): 613–617.
- Ruskell, G.L. (2003). Orbital passage of pterygopalatine ganglion efferents to paranasal sinuses and nasal mucosa in man. *Cells, tissues, organs* 175(4): 223–228.
- Salvesen, R. (2000). Cluster headache sine headache: case report. *Neurology* 55(3): 451.
- Sanders, M. & Zuurmond, W.W. (1997). Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *Journal of neurosurgery* 87(6): 876–880.
- Sandrini, G., Alfonsi, E., Ruiz, L., Pavesi, G., Micieli, G., Manzoni, G.C., ... Nappi, G. (1991). Impairment of corneal pain perception in cluster headache. *Pain* 47(3): 299–304.
- Sandrini, G., Antonaci, F., Lanfranchi, S., Milanov, I., Danilov, A. & Nappi, G. (2000). Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache* 20(7): 647–652.
- Sasamura, T. & Kuraishi, Y. (1999). Peripheral and central actions of capsaicin and VR1 receptor. *Japanese Journal of Pharmacology* 80(4): 275–280.
- Saunte, C., Russell, D. & Sjaastad, O. (1983). Cluster headache: on the mechanism behind attack-related sweating. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 3(3): 175–185.
- Schmidt, R.F., Lang, F. & Thews, G. (2004). Physiologie des Menschen. MIT Pathophysiologie (29., vollst. neu bearb. u. aktualis. A.). *Springer-Verlag GmbH*: 321, 426–437, 458, 757–761, 784–790.
- Schoenen, J., Di Clemente, L., Vandenheede, M., Fumal, A., De Pasqua, V., Mouchamps, M., ... de Noordhout, A.M. (2005). Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain: A Journal of Neurology* 128(Pt 4): 940–947.
- Schoenen, J., Jensen, R.H., Lantéri-Minet, M., Láinez, M.J.A., Gaul, C., Goodman, A.M., May, A. (2013). Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 33(10): 816–830.

- Schürks, M., Kurth, T., de Jesus, J., Jonjic, M., Roszkopf, D. & Diener, H.-C. (2006). Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 46(8): 1246–1254.
- Schwarz, R.S. (2015). Schmerzhaftes parasympathische Aktivierung bei Clusterkopfschmerz. *Medizinische Dissertation. Universität Hamburg*: 24-48.
- Schytz, H.W., Barløse, M., Guo, S., Selb, J., Caparso, A., Jensen, R. & Ashina, M. (2013). Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia: an international journal of headache* 33(10): 831–841.
- Schytz, H.W., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J. & Ashina, M. (2009). PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain: a journal of neurology* 132(Pt 1): 16–25.
- Seijo, F., Saiz, A., Lozano, B., Santamarta, E., Alvarez-Vega, M., Seijo, E., ... Pascual, J. (2011). Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. *Cephalalgia: an international journal of headache* 31(16): 1634–1641.
- Serin, D., Karsloğlu, S., Kyan, A. & Alagöz, G. (2007). A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 26(8): 903–906.
- Sprenger, C., Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Rose, M. & Büchel, C. (2012). Attention modulates spinal cord responses to pain. *Current biology: CB* 22(11): 1019–1022.
- Sprenger, T., Boecker, H., Tolle, T.R., Bussone, G., May, A. & Leone, M. (2004). Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology* 62(3): 516–517.
- Stovner, L.J. & Sjaastad, O. (1995). Treatment of cluster headache and its variants. *Current Opinion in Neurology* 8(3): 243–247.
- Tanelian, D.L. (1991). Cholinergic activation of a population of corneal afferent nerves. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale* 86(2): 414–420.
- Tanuri, F. da C. & Sanvito, W.L. (2004). [Cluster headache: study of autonomic alterations and other associated manifestations in 28 cases]. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 62(2A): 297–299.
- Tfelt-Hansen, P. & Tfelt-Hansen, J. (2009). Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. *Headache* 49(1): 117–125.

- Theoharides, T.C., Donelan, J., Kandere-Grzybowska, K. & Konstantinidou, A. (2005). The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Research. Brain Research Reviews* 49(1): 65–76.
- The Sumatriptan Cluster Headache Study Group (1991). Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *The New England Journal of Medicine* 325(5): 322–326.
- Toda, N., Ayajiki, K., Tanaka, T. & Okamura, T. (2000). Preganglionic and postganglionic neurons responsible for cerebral vasodilation mediated by nitric oxide in anesthetized dogs. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20(4): 700–708.
- Torelli, P. & Manzoni, G.C. (2003). Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. *Functional Neurology* 18(4): 205–210.
- Tran Dinh, Y.R., Thurel, C., Cunin, G., Serrie, A. & Seylaz, J. (1992). Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery* 31(4): 658–662; discussion 663.
- Trepel, M. (2012). Neuroanatomie: Struktur und Funktion. *München: Urban & Fischer in Elsevier*: 59-65, 187-190, 295-315.
- 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. *Neuroscience Letters* 62(1): 131–136.
- Uddman, R., Luts, A. & Sundler, F. (1985). Occurrence and distribution of calcitonin gene-related peptide in the mammalian respiratory tract and middle ear. *Cell and Tissue Research* 241(3): 551–555.
- Uddman, R., Malm, L. & Sundler, F. (1983). Substance-P-containing nerve fibers in the nasal mucosa. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 238(1): 9–16.
- Vijayan, N. & Watson, C. (1982). Evaluation of oculocephalic sympathetic function in vascular headache syndromes. Part II. Oculocephalic sympathetic function in cluster headache. *Headache* 22(5): 200–202.

8 Danksagung

Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Arne May, der mich von Anfang an begleitete, inspirierte und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Besonderer Dank geht auch an die Versuchsteilnehmer dieser Arbeit, ohne die diese Dissertation nicht hätte entstehen können.

Meinem Vater danke ich für die liebe Hilfe beim Korrektur lesen.

Meinem Lebenspartner danke ich für seine liebevolle Unterstützung, für seine Nerven aus Stahl und seine aufmunternden Worte.

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter, die mit jedem Atemzug zu jeder Zeit für mich da ist. Ich widme ganz speziell ihr diese Doktorarbeit, weil sie ihr Leben meiner Schwester und mir gewidmet hat.

9 Eidesstattliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: