

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Zentrum für Experimentelle Medizin

Prof. Dr. med. Christian Büchel

## **Untersuchung der funktionellen Beziehung innerhalb des Trigmino- Zervikalen-Komplexes beim Menschen**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Katrin Gloss  
aus Fulda

Hamburg 2024

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.06.2024**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Arne May**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 <i>Der trigeminale Schmerz</i> .....	11
1.3 <i>Physiologie des trigemino-cervikalen Komplexes</i> .....	13
1.3.1 <i>Anatomie des Nervus trigeminus</i> .....	13
1.3.2 <i>Anatomie des Nervus occipitalis major</i> .....	29
1.4 <i>Funktionelle Konnektivität</i> .....	30
1.4.1 <i>Bisherige Kenntnisse aus Tierversuchen</i> .....	31
1.4.2 <i>Bisherige Kenntnisse aus der Klinik</i> .....	33
1.4.3 <i>Vorstudie/Pilotprojekt</i> .....	34
1.5 <i>Sensibilisierung mit Capsaicin</i> .....	36
1.6 <i>Quantitative sensorische Testung (QST)</i> .....	38
1.7 <i>Die Elektrische Schmerzschwelle (EPT)</i> .....	40
1.8 <i>Forschungsfrage</i> .....	41
1.9 <i>Hypothese</i> .....	42
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>43</b>
2.1 <i>Auswahl des Probandenkollektivs</i> .....	43
2.2 <i>Fragebogen</i> .....	44
2.3 <i>Protokoll der Vorarbeit</i> .....	44
2.4 <i>Protokoll der Studie</i> .....	45
2.5 <i>Mess- und Stimulationslokalisationen</i> .....	46
2.6 <i>Messung elektrischer Schmerzschwellen</i> .....	49
2.7 <i>Capsaicin-Sensibilisierung</i> .....	52
2.8 <i>Quantitative sensorische Testung</i> .....	52
2.9 <i>Datenanalyse und Statistik</i> .....	54
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>57</b>
3.1 <i>Demografie des Patientenkollektivs</i> .....	57
3.2 <i>Deskriptive Statistik der Elektrischen Schmerzschwelle Protokoll 2</i> .....	58
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>63</b>
4.1 <i>Schlussfolgerung</i> .....	67
<b>Abstract</b> .....	<b>69</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>88</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>89</b>

Eidesstattliche Erklärung ..... 90

## Abkürzungsverzeichnis

A./Aa	Arteria/Arteriae
DFNS	Deutsches Forschungsnetzwerk für neuropathische Schmerzen
EPT	electrical pain treshhold
GON	Nervus occipitalis major, der große Okzipitalnerv
LON	lesser occipital nerve, der kleine Okzipitalnerv
M.	Musculus
N.	Nervus
Ncl	Nucleus
PIFP	persistent idiopathic facial pain, anhaltender idioathischer Gesichtsschmerz
QST	Quantitative sensorische Testung
R./Rr.	Ramus/Rami
T0	erster Messdurchlauf der EPTs, vor Capsaicin-Sensitisierung
T1	zweiter Messdurchlauf der EPT'S, nach Capsaicin-Sensitisierung
TON	the third occipital nerve, Nervus occipitalis tertius
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA	ANKTM1-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPC	klassische Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPM	Melastatin-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPML	Mucolipin-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPN	NOMPC-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPP	Polycystin-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPV	Vanilloid-Rezeptor-Unterfamilie der TRP-Kanäle
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
V	Nervus Trigeminus, der fünfte Hirnnerv
V1	Nervus ophthalmicus, der erste trigeminale Ast
V2	Nervus maxillaris, der zweite trigeminale Ast
V3	Nervus mandibularis, der dritte trigeminale Ast
ZNS	zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A: Periphere Aufteilung des Nervus trigeminus versus der umgekehrten somatotopen Repräsentation innerhalb des Nucleus spinalis nervi trigemini, Pars caudalis B: Überlagerung der Gesichtsdermatome durch zwiebelschalenartiges Muster der sensorischen Repräsentation von Gesichtsschmerz neben dem Pars Caudalis in kaudaler rostraler Achse .....	24
Abbildung 2: A: Somatotope Organisation des Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini entsprechend klinischer Orientierung B: Posteroanteriore Anordnung der Gesichtsdermatome (V1, V2, V3) im Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini...	25
Abbildung 3: Strukturformel von Capsaicin .....	36
Abbildung 4: Mess- und Stimulationslokalisationen .....	47
Abbildung 5: Instrumente für die Bestimmung der EPT .....	50
Abbildung 6: Nahaufnahme des Digitimers DS7A und des D188 Remote Electrode Selectors.....	51
Abbildung 7: Aufsicht auf den Kopf der WASP-Reizelektrode (Speciality Developments, Bextley, UK).....	51
Abbildung 8: Stimulationsleitbild .....	53
Abbildung 9: mehrphasiger Auswahlprozesses zwecks Rekrutierung von geeigneten Probanden .....	56
Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der EPTs über die Zeit der GON-Gruppe ..	61
Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte der EPTs über die Zeit der V1-Gruppe .....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorkommende Minima und Maxima der gemessenen EPT der GON-Gruppe.....	58
Tabelle 2: Vorkommende Minima und Maxima der gemessenen EPT der V1-Gruppe.....	59
Tabelle 3: Wilcoxon-Test GON-Gruppe.....	60
Tabelle 4: Wilcoxon-Test V1-Gruppe .....	60

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## 1. Einleitung

Nicht selten beschreiben Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen wie Migräne oder Clusterkopfschmerz eine Schmerzverteilung, die sich auf den frontalen wie den okzipitalen Bereich des Kopfs und/oder den Nacken erstreckt (Bogduk und Govind 2009). Die Schmerzverteilung entspricht nicht der sensiblen Haut-Innervation des Kopfs, die eine Aufteilung in einen anterioren (trigeminal-innervierten) und einen posterioren (Spinalwurzelnerve-innervierten) Bereich aufweist. Diese klinische Beobachtung entfachte eine Diskussion über den Einfluss peripherer Strukturen wie den Nacken auf Migräne und assoziierte Symptome (Luedtke und May 2017). Der genaue zugrundeliegende Mechanismus ist gleichwohl noch nicht geklärt, da zwar bereits Beobachtungen aus Tierstudien gewonnen werden konnten (T. Bartsch und Goadsby 2003a), das Verhalten sowie die Physiologie der Tiere sich gleichwohl nicht eins zu eins auf den Menschen übertragen lassen. Die Fragen, worin nun der Zusammenhang zwischen Kopf- und Nackenschmerzen besteht und ob beziehungsweise wie gewonnene Erkenntnisse aus Tierversuchen eine Übertragung auf den Menschen zulassen, wurden in einer explorativen Vorstudie von Asmussen näher beleuchtet (Asmussen 2020). Asmussen konnte mit den Ergebnissen ihrer Pilot-Studie zeigen, dass das hier beschriebene klinische Bild – ein Zusammenhang zwischen Kopf- und Nackenschmerzen – sich auf eine vermutlich funktionelle gegenseitige Beeinflussung des Nervus occipitalis major (GON) mit dem sensiblen Gesichtsnerven, Nervus trigeminus (V), zurückführen lässt. Die Ergebnisse geben Grund zu der Annahme, dass die beiden untersuchten Nerven eine funktionelle Einheit bilden, beispielhaft dargestellt mittels experimenteller schmerzhafter Capsaicin-induzierter Reize.

Das Ziel dieser Studie ist die Überprüfung, ob sich die Ergebnisse der Vorstudie anhand einer unabhängigen, größeren Probandenkohorte robust reproduzieren lassen.

Darüber hinaus und erstmals wird untersucht, ob gleichfalls eine funktionell wirksame Verbindung zwischen dem zweiten trigeminalen Ast (V2) und dem dritten trigeminalen Ast (V3) zum okzipitalen Innervationsgebiet vorliegt.

## 1.1 Der trigeminale Schmerz

Trigeminale Schmerzen werden durch den 5. Hirnnerv vermittelt, der mit seinem sensiblen Anteil das gesamte Gesicht, die Mund- und Nasenschleimhaut sowie Großteile der Hirnhäute versorgt (Marur et al. 2014). Die Aufteilung des Nerven in drei Äste und deren sensible Innervation verschiedener Bereiche des Kopfs führt dazu, dass auch die Schmerzen, die durch V vermittelt werden, verschiedene Ausprägungen aufweisen und sich in unterschiedlicher Weise und Lokalisation äußern können (Bathla und Hegde 2013). Kausale Zusammenhänge und anatomische Ursachen, die durch detaillierte Schmerzanamnesen, sorgfältige Befunderhebungen und bildgebende Verfahren zu identifizieren sind, dienen der Aufklärung über die Ursache des vorliegenden Schmerzens (Graff-Radford et al. 2015). Die Trigeminusneuralgie z. B. bezeichnet eine Form von trigeminalen Schmerzen, die auf einer Überempfindlichkeit des Nervus Trigeminus beruht. Sie ist meist auf eine Seite und einzelne Äste des Trigeminus beschränkt, kann sich indes auch auf mehrere trigeminale Äste erstrecken, wie dies auch bei anderen primären Kopfschmerzerkrankungen wie z. B. der fazialen Migräne oder dem Cluster-Kopfschmerz der Fall sein kann (Maarbjerg et al. 2017). Eines ihrer Merkmale ist der kurzzeitige, einschießende Charakter des Schmerzes. Bereits kleinste Berührungen, Sprechen oder z. B. Zähneputzen können heftigste Schmerzattacken in dem durch den betroffenen Ast des Nerven innervierten Hautareal verursachen (Maarbjerg et al. 2014). Bei Hirnnervenuntersuchungen überprüft man dementsprechend die Auslösbarkeit derartiger Schmerzattacken durch Druckausübung auf den Austrittspunkt des zu untersuchenden Nerven. Im Falle des Nervus Trigeminus sind dies das Foramen supraorbitale, infraorbitale und mentale, die daher als Trigeminusdruckpunkte bezeichnet werden. Eine weitere Form trigeminaler Schmerzen ist der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz (engl. Persistent idiopathic facial pain – PIFP)

(Gerwin 2020), der vor 2004 noch als sogenannter atypischer Gesichtsschmerz bezeichnet wurde. Hierbei handelt es sich um einen persistierenden Gesichtsschmerz und/oder Schmerz im Bereich des Mundes, wobei dieser sich über die Zeit hinweg über ein größeres Areal der kraniozervikalen Region ausbreiten kann (Hassona et al. 2019). Bei einem kleinen Teil der Patienten vergehen die Beschwerden für mehrere Monate und treten dann abermals auf. Charakteristisch sind die schwere Lokalisierbarkeit und das Nichteinhalten von Versorgungsgebieten peripherer Nerven. Klinische neurologische Untersuchungen bleiben ohne Befund und dentale Untersuchungen liefern desgleichen keine mögliche Ursache (Benoliel und Gaul 2017). Initiale Auslöser für diese Schmerzsymptomatik können kleinere operative Eingriffe oder Verletzungen im Bereich des Gesichts, der Zähne oder der Gingiva sein, wobei der Schmerz über deren Heilung hinweg ohne erkennbare Ursache fortbesteht (Nóbrega et al. 2007). Fallen in einen beginnenden PIFP weitere invasive Eingriffe wie z. B. die Extraktion von Zähnen aufgrund von Fehlinterpretation der Symptomatik des Patienten oder in Ermangelung von interdisziplinärer Zusammenarbeit durch Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen kann dies zur Chronifizierung der Schmerzen beitragen (Renton 2020) (De Laat 2020). Um als Kliniker richtige Diagnosen stellen und dementsprechende Therapien in die Wege leiten zu können, ist es somit wichtig, sich ein tiefgründiges Verständnis der pathophysiologischen Aspekte der Schmerzentstehung im trigeminalen System anzueignen (Straube und Förderreuther 2020).

## 1.3 Physiologie des trigemino-cervikalen Komplexes

Im Folgenden wird auf die Anatomie der beiden im Fokus der vorliegenden Arbeit stehenden Nerven GON und V eingegangen. Daran schließt sich eine Beschreibung der trigemino-nozizeptiven Achse sowie der zentralen trigeminalen Weiterleitung an.

### 1.3.1 Anatomie des Nervus trigeminus

Der Nervus Trigeminus ist der 5. und komplexeste der 12 Hirnnerven. Er besitzt sowohl sensible als auch motorische Fasern, deren Qualitäten man entsprechend als allgemein-somatosensibel beziehungsweise speziell-viszeromotorisch beschreibt (Borges und Casselman 2010a). Der sensible Anteil (Radix sensoria) ist für die Innervation des gesamten Gesichts, der Mund- und Nasenschleimhäute sowie einen Großteil der Hirnhäute zuständig. Der motorische Anteil (Radix motoria) hingegen innerviert die Kau- muskulatur (Leclercq et al. 2013). Dem Nerv zugehörig sind drei sensible Kerne im zentralen Nervensystem (ZNS). Bei diesen handelt es sich um den Nucleus (Ncl.) spinalis n. trigemini, der im oberen Zervikalmark und in der Medulla oblongata zu lokalisieren ist, den Ncl. Principalis n. trigemini im Pons und den Ncl. Mesencephalicus n. trigemini im Mesencephalon (Borges und Casselman 2010b). Sein motorischer Kern, Ncl. Motorius n. trigemini, ist im Pons angesiedelt (Trepel 2011). Hinsichtlich des Verlaufs von V ist festzustellen, dass er als Hirnstammnerv mit dem größten Durchmesser an der Lateralseite des Pons austritt und über die Kante der Felsenbeinpyramide nach vorne zieht, um dort unter die Dura abzutauchen. Hierbei formt der Nerv in einer Duratasche (Cavum trigeminale) ein großes sensibles Ganglion, das den Namen Ganglion trigeminale (Ganglion Gasseri) trägt. (Leclercq et al. 2013). Dieses Ganglion beherbergt die gesamten sensiblen Neurone von V, die allesamt pseudounipolar sind.

Im Anschluss an dieses Ganglion findet die namensgebende Aufteilung des Nerven in drei Äste statt. Diese drei Äste laufen fort als V1, V2 und V3. Die drei Äste ziehen daraufhin durch drei unterschiedliche Öffnungen (Foramina) der Schädelbasis und innervieren dementsprechend auch mit ihren sensiblen Fasern drei verschiedene Bereiche der Gesichtshaut und des Kopfs. Im Gegensatz zu V1 und V2, die ausschließlich sensible Fasern führen, verlaufen in V3 nebst den sensiblen Fasern motorische Fasern, die der Versorgung der Kaumuskulatur dienen (Trepel 2011). Gemeinsam haben die drei Äste jedoch, dass sie in ihrem weiteren Verlauf alle einen Ast zur sensiblen Versorgung der Hirnhäute abspalten. Darüber hinaus gliedert sich jeder der drei Äste noch einmal in drei weitere sensible Äste auf. Allerdings ist diesbezüglich zu erwähnen, dass V3 zusätzlich einen filigranen vierten und motorischer Ast mitführt (Zheng et al. 2014). V1 tritt in den Sinus cavernosus ein, um dort in dessen Seitenwand nach ventral zu ziehen. Zuerst erfolgt hier eine Abgabe eines rückläufigen Asts an die Hirnhäute, der als Ramus meningeus recurrens bezeichnet wird. Daraufhin kommt es nach dem Eintritt in die Orbitahöhle durch die Fissura orbitalis superior zu einer Aufgabelung in drei weitere Äste: N. nasociliaris, N. frontalis und N. lacrimalis (Marur et al. 2014). In der Augenhöhle findet eine weitere Verzweigung der Äste statt und diese bestreiten ihren Weg zu den von ihnen innervierten Zielorganen. Die Funktion von V1 besteht in der sensiblen Innervation der Orbita bzw. des Auges inklusive der Hornhaut, der Haut der Stirn und der Nase. Mit seinen Schleimhautästen innerviert er darüber hinaus ebenfalls die oberen Nasennebenhöhlen sowie die Nasenscheidewand (Williams et al. 2003). V2 tritt auch nach Verlassen des Ganglion trigeminale in den Sinus cavernosus ein und verläuft dort nach ventral – ebenfalls unter Abgabe eines Asts zur Innervation der Hirnhäute (Leclercq et al. 2013). Durch das Foramen rotundum verlässt er die Schädelbasis und gelangt in die Fossa pterygopalatina, wo seine Aufgabelung in drei Unteräste stattfindet: Rr. ganglionares, N. zygomaticus und N. infraorbitalis (Trepel

2011). Funktionell gesehen ist es die Aufgabe von V2, die Gesichtshaut der Wange und der Lippen sowie das vordere Areal der Schläfen seitlich des Auges zu innervieren. Darüber hinaus innerviert er einen großen Teil der Schleimhäute der Nasenhöhle und des Gaumens. Auch der knöcherne Oberkiefer und die Oberkieferzähne werden von ihm sensibel versorgt. V3 ist der Ast mit dem stärksten Faserdurchmesser. Er gelangt über das Foramen ovale durch die Schädelhöhle in die Fossa infratemporalis. Ihn unterscheidet von den anderen zwei Ästen, dass er erst hier seinen rückläufigen R. meningeus zur Versorgung der Hirnhäute abgibt, der – begleitet von der Arteria (A) menigea media – durch das Foramen spinosum wieder in die Schädelhöhle eintritt. Die Aufteilung des sensiblen Asts erfolgt in 4 Äste: N. auriculotemporalis, N. alveolaris inferior, N. lingualis und den filigranen N. buccalis (Bathla und Hegde 2013). Der motorische Anteil teilt sich mehrfach auf und innerviert die Kaumuskeln des Unterkiefers und des Mundbodens. Mit dem N. alveolaris inferior innerviert der V3 die Gesichtshaut des Kinns und des Unterkieferbereichs. Der N. auriculotemporalis innerviert die Haut ab da bis zur Schläfe aufwärts sensibel. Darüber hinaus werden durch V3 die vorderen zwei Drittel der Zunge, der Unterkiefer inklusive seiner Zähne und die Wangenschleimhaut sensibel versorgt. Motorisch innerviert er die komplette Kaumuskulatur, welche die Kieferöffner (Mundbodenmuskulatur) sowie die Kieferschließer (M. masseter, M. temporalis, Mm. Pterygoidei) inkludiert (Bathla und Hegde 2013).

#### *1.2.1.1 Trigemino-nozizeptive Achse*

Die Trigemino-nozizeptive Achse stellt die Transportstrecke für jene Informationen über potenziell schädliche Einflüsse auf die Kopf-, Gesichts- sowie Mundregion dar, die auf diesem Weg zum ZNS gelangen und durch Verarbeitung im Kortex letztlich zur Sinnesempfindung „Schmerz“ führen (Aumüller et al. 2020). Grundsätzlich resultieren

ausreichend schmerzhaft Reize durch ein komplexes Zusammenspiel von strukturellen und funktionellen Elementen in einer Schmerzwahrnehmung (U. Baumgärtner 2010). Zu dieser differenzierten Interaktion von Elementen gehören die in der Peripherie lokalisierten Nozizeptoren, regulierende auf- und absteigenden Bahnen sowie zentrale Strukturen wie der Thalamus und subkortikale und kortikale Zielregionen, die in Form der zentralen Verarbeitung der Integration nozizeptiver Stimuli mit anderen sensorischen sowie anatomischen Aspekten dienen (U. Baumgärtner 2010).

## Nozizeptoren

Die für die Schmerzwahrnehmung verantwortlichen Rezeptoren werden als Nozizeptoren bezeichnet (Dubin und Patapoutian 2010) (Julius 2013). Diese sind primär afferente Neurone, die sich durch eine selektive Erregbarkeit gegenüber unterschiedlichen Reizen auszeichnen. Empfangen sie ein ausreichend starkes Signal, erzeugen sie ein Aktionspotenzial, um es weiterzuleiten (Barnett und Larkman 2007). Eine besonders hohe Anzahl an Nozizeptoren befindet sich in der Haut und an den Enden freier Nervenfasern (Schmidt et al. 1997). Dabei lassen sie sich grundsätzlich in drei Gruppen unterteilen: thermosensible, mechanosensible und polymodale Nozizeptoren (Taguchi et al. 2010). Die thermosensiblen Schmerzrezeptoren leiten ab Temperaturen von  $> 45\text{ °C}$  oder  $< 5\text{ °C}$  Signale in Form von Aktionspotenzialen weiter. Bei den mechanosensiblen Nozizeptoren geschieht dies bei mechanischen Reizen, bei polymodalen Nozizeptoren durch mechanische sowie thermischen Stimuli (Lawson et al. 2019). Nozizeptoren sind demzufolge Rezeptoren zur Signalerfassung. Im Hinblick auf ihre Funktionsweise unterscheidet man zwischen metabotropen und ionotropen Rezeptoren. Metabotrope Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Transmembranproteine, deren Signalweiterleitung über „second-messenger“-Kaskaden oder Intrazellulärtrans-

mitter abläuft (Reiner und Levitz 2018). Ionotrope Rezeptoren sind Liganden-gesteuerte Membranrezeptoren, die durch Bindung bestimmter Moleküle ihre Permeabilität verändern und auf diese Weise z. B. Einfluss auf nicht selektive Kationenkanäle haben (Lee et al. 2004). Durch den einfachen Wirkmechanismus ist eine schnelle Aktivierung dieser Ionenkanäle fast ohne Zeitversatz möglich.

### „Transient Receptor Potential“-Kanäle (TRP)

Aufgrund der hohen Repräsentation einer Rezeptorgruppe im menschlichen Körper, insbesondere in der Haut, wird im Folgenden näher auf die „Transient Receptor Potential“-Kanäle (TRP) eingegangen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 7 Hauptgruppen dieser Rezeptorfamilie bekannt: die klassische Unterfamilie (TRPC), die Vanilloid-Rezeptor-Unterfamilie (TRPV), die Melastatin-Unterfamilie (TRPM), die NOMPC-Unterfamilie (TRPN), die ANKTM1-Unterfamilie (TRPA), die Mucolipin-Unterfamilie (TRPML) und die Polycystin-Unterfamilie (TRPP) (Pedersen et al. 2005). Da in diesem Studiendesign mit Capsaicin – einem Stimulus zur Aktivierung der Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Rezeptoren (TRPV1) – gearbeitet wird, wird diese Hauptgruppe der TRP-Kanäle nachfolgend näher beleuchtet.

### TRPV1

Der TRPV1-Rezeptor ist ein mittlerweile gut erforschter Rezeptor. Er ist aus 6 Untereinheiten, den sogenannten Transmembrandomänen, aufgebaut (Yang und Zheng 2017). Seine Aktivierung erfolgt durch verschiedene Stimuli, wie z. B. bereits erwähnt durch Capsaicin sowie Temperatureinflüsse über 42 °C, einen niedrigen extrazellulären pH-Wert, verschiedene Tier-Toxine (Caterina et al. 1997; Tominaga et al. 1998; Yang und Zheng 2017). Es handelt sich bei diesem Rezeptor um einen nicht-selektiven Kationenkanal. Somit weist er nahezu die gleiche Permeabilität für Natrium, Kalium,

Cäsium und Lithium auf (Pingle et al. 2007). Seine Aktivität kann durch die Bindung verschiedener Proteine gesteuert werden. Dabei wird zwischen der Bindung von Proteinen an den C-terminalen und den N-terminalen Bereich unterschieden. Der N-terminale Bereich besteht aus „Ankyrin-Repeats“ und der N-terminale Bereich wird als „TRP-Box“ bezeichnet (Shuba 2020).

Eine Phosphorylierung führt z. B. zu einer Sensibilisierung gegenüber thermischen und chemischen Reizen (Bhave et al. 2003). Entzündungsmediatoren hingegen nehmen durch Aktivierung der Proteinkinasen A und C durch in Gang gesetzte Rückkopplungsmechanismen Einfluss auf die Aktivität von TRPV1 (Van Der Stelt und Di Marzo 2004). Ferner ist als Reaktion auf bestimmte Stimuli eine Desensibilisierung von TRPV1 möglich (Touska et al. 2011). Nach einer Stimulation mit Capsaicin verfällt TRPV1 in eine Refraktärphase, in der keine weitere Stimulation durch Capsaicin mehr möglich ist (Smith und Brooks 2014).

### Phasen der Schmerzentscheidung

Grundsätzlich lässt sich die Schmerzentscheidung in drei Phasen einteilen. Dabei ist das Erreichen der unterschiedlichen Phasen abhängig von der Dauer und Intensität der Reize. Bei der ersten Phase handelt es sich um die Aktivierung der Nozizeptoren (Frias und Merighi 2016a). Diese führt zur Erzeugung von Aktionspotenzialen, welche der Signalweiterleitung bis zum zentralen Nervensystem (ZNS) dienen. Bei ausreichender Stimulierung resultiert dies in der Empfindung von Schmerz. Je nach Art der Nozizeptoren weisen die Afferenzen, über welche die Aktionspotenziale weitergeleitet werden, unterschiedliche Fasertypen auf, die sich im Vorhandensein bzw. Durchmesser der Myelinscheiden unterscheiden, wobei es sich im Wesentlichen um C- und A $\delta$ -Fasern handelt (Indo 2014). Polymodale Nozizeptoren haben C-Fasern als Afferenzen, die keine Myelinscheiden besitzen und Aktionspotenziale mit einer Geschwindigkeit von

etwa 1 m/s weiterleiten können. Bei den Afferenzen thermosensibler Nozizeptoren handelt es sich um A $\delta$ -Fasern, die eine Weiterleitungsgeschwindigkeit von etwa 15 m/s aufweisen und eine Schmerzempfindung somit schneller vermitteln können (Khalid und Tubbs 2017).

Die zweite Phase lässt sich als Modulation bzw. Sensibilisierung beschreiben. Allerdings ist zwischen zentralen und peripheren Prozessen zu unterscheiden. Zentrale Sensibilisierung beschreibt in diesem Kontext synaptische Umbauprozesse, periphere Sensibilisierung hingegen ist das Resultat von freigesetzten Entzündungsmediatoren (Almeida et al. 2004). Beide Formen der Sensibilisierung führen zu einer temporär veränderten Antwort des nozizeptiven Systems, deren Andauern abhängig ist von der Reizdauer.

Die dritte Phase, die sich unter dem Einfluss von persistierenden Schmerz-Stimuli einstellt, ist die Modifikation der beteiligten neuralen Strukturen, die in einer Chronifizierung des Schmerzes mündet. Dies bedingt, dass der wahrgenommene Schmerz seinen protektiven Zweck verliert, um z. B. Gewebsschäden vorzubeugen und stattdessen selber zur Krankheit wird. Ursächlich hierfür sind entstandene Nervenläsionen, die eine Neuorganisation der A-Fasern sowie eine Veränderung der Genexpression hervorrufen (Woolf und Thompson 1991). Die Folge ist eine Veränderung der zugrundeliegenden Physiologie, die sich in veränderten synaptischen Verbindungen äußert (Ma und Woolf 1996). Diese Veränderungen gehen mit langfristigen und meist irreversiblen Folgen einher (Khalid und Tubbs 2017).

## Das somatosensorische System

Eine entscheidende Rolle des somatosensorischen Systems besteht darin, den Körper mit Informationen in Bezug auf äußere Einwirkungen zu versorgen, die Gewebsschä-

den verursachen können. Das Rückenmark ist in diesem Kontext eine wichtige Schaltstelle zwischen Körperperipherie und Gehirn. Es erfasst Informationen aus der Körperperipherie über verschiedene Rezeptoren, deren Axone wiederum über die Hinterwurzeln ins Rückenmark ziehen. Von dort werden die Informationen über die sensiblen Bahnen des Verbindungsapparats zum Gehirn transportiert. Das Gehirn entsendet auf der anderen Seite absteigende motorische Faserbahnen, über die es z. B. in Reaktion auf eintreffende Informationen die Körperperipherie steuern kann. Der Verbindungsapparat beschreibt dementsprechend ein System von auf- und absteigenden Bahnen, die die Verbindung und Kommunikation zwischen Rückenmark und Gehirn ermöglichen (Treede und Baumgärtner 2019). Funktionell lässt sich dieses System in wichtige sensible aufsteigende Bahnen aufteilen. Zu diesen gehören die Kleinhirnseitenstrangbahn, die Hinterstrangbahn (Lemniskales System) und der Vorderseitenstrang (Anterolaterales System). Wichtige motorische absteigende Bahnen sind das Extrapyramidale System und das Pyramidenbahn-System. Die dem Anterolateralen System zugehörigen Bahnen sind der Tractus spinothalamicus anterior, Tractus spinothalamicus lateralis und der Tractus spinoreticularis. Diese weisen die Faserqualitäten Schmerz, Temperatur und grobe Druckempfindung auf. Entsprechend den verschiedenen Faserqualitäten werden die in dem Anterolateralen System transportierten Informationen über unterschiedliche Rezeptoren generiert. Die ALS-Aktivierung kann zu verschiedenen Antworten führen wie z. B. Rückzugsreflex, bewusste Wahrnehmung von Schmerz sowie emotionale Effekte wie Leiden und Verhaltensänderungen, die dem Vermeiden der Schmerzursache dienen sollen. Um das ausgeführte Beispiel nach der Beleuchtung der verschiedenen Rezeptoren unter einem weiteren Aspekt zusammenzufassen, lässt sich festhalten, dass verschiedene Reize wie nicht-diskriminierbare (schlecht zu lokalisierende) Berührung, harmlose Wärme, schmerzhafte (mechanisch, chemisch und thermisch) und juckende Empfindungen (vom Körper, des Hinterkopfs

und viszerale Strukturen) über Faserbündel transportiert werden. Diese bilden kollektiv das Anterolaterale System.

### Tractus trigeminothalamicus ventralis

Der Tractus trigeminothalamicus ventralis (Lemniscus trigeminalis, the anterior trigeminothalamic pathway) befördert ähnliche Reize. Diese stammen gleichwohl von Rezeptoren aus dem Gesicht, der Mundhöhle inklusive der Zähne, dem Hinterkopf und der Stirn (Terrier et al. 2021). Er ist zuständig für die protopathische Sensibilität aus dem Innervationsgebiet des Nervus trigeminus, sprich die „Grobwahrnehmung“, die vor Gewebsschäden schützt (Eftekhari und Edvinsson 2011). Zu dieser zählen die Schmerz (Nozizeption)-, die Temperatur- und die grobe Mechanorezeption. Sein Äquivalent, der Tractus trigeminothalamicus dorsalis (Lemniscus trigemino dorsalis), ist zuständig für die epikritische Sensibilität aus dem Innervationsgebiet des Trigemini, sprich die „Feinwahrnehmung“, welche die diskriminatorische Wahrnehmung von Druck, Berührung, Vibration und Propriozeption umfasst. Neben den Fasern aus dem Versorgungsgebiet des Nervus Trigeminus transportiert der Tractus trigeminothalamicus ventralis Fasern des 7., 9. und 10. Hirnnerven (Nervus facialis, N. glossopharyngeus, N. vagus), mit denen insgesamt die Sensibilität des Gesichts, der Mundhöhle und des Hinterkopfs, mit Ausnahme des Areals, das die Zervikalnerven versorgen, komplett abgedeckt ist. Der Nervus Trigeminus gewährleistet darüber hinaus die Innervation tieferer Gewebe wie des Kiefergelenks, der Hirnhäute, Zahnpulpen und der Wurzelhaut (Periodontium). Die primären sensorischen Fasern dieser Nerven haben ihre Zellkörper im Ganglion trigeminale (Gasserie), Ganglion geniculatum des 7. Hirnnerven und in den Ganglien superior des 9. und 10. Hirnnerven. Es sind A $\delta$ - und C-Faser-Nozizeptoren, die im Gesicht und der Mundhöhle vertreten sind. Besonders prominent erscheinen sie in den Zahnpulpen. Teile dieser Fasern erstrecken sich bis in

die Dentintubuli. Durch kariöse Läsionen werden sie exponiert, was eine Stimulation dieser Fasern zur Folge hat, die in Zahnschmerzen resultiert. Wahrscheinlich ist der dumpfe andauernde Schmerz bei einer Zahnwurzelentzündung Produkt von C-Faser-Aktivität. Die dentale Hypersensibilität, die durch scharfe, blitzartige Schmerzen charakterisiert ist, repräsentiert A $\delta$ -Faser-Aktivität (Warren et al. 2018a).

#### 1.3.1.2. Zentrale trigeminale Weiterleitung

Auf dem Weg nach zentral transportieren die kleinen und großen Zellen des Ganglion trigeminale ihre Informationen über den trigeminalen sensorischen Nervenstrang (trigeminal sensory root), der in den Pons, einen Abschnitt des Hirnstamms, eintritt. Die sich gabelnden Axone ziehen posteromedial in das Tegmentum pontis (hinterer Teil der Pons) und ein Teil steigt von da aus als Faserbündel auf zu dem Nucleus principalis nervi trigemini. Der absteigende Ast ebendieser Fasern vereinigt sich mit zahlreichen anderen unverzweigten Fasern und formt dabei ein prominentes Faserbündel im posterolateralen Hirnstamm, den Tractus spinalis nervi trigemini. In der unteren Medulla, kaudal zum Obex (Gewebsverdickung in der Medulla), formen diese Fasern eine längsgerichtete Aufwerfung lateral des Tuberculum cuneatum, das Tuberculum trigeminale. Der Tractus spinalis nervi trigemini erstreckt sich von der Mitte des Ponses zu den zweiten oder dritten Segmenten der Spinalnerven, wo seine Fasern mit denen des Tractus posterolateralis (Lissauer-Bündel) interagieren. Abgesehen von dem großen Anteil an Fasern, welche der Nervus trigeminus stellt, trägt auch eine kleine Anzahl an Fasern aus dem 7., 9. und 10. Hirnnerven zur Zusammensetzung des Tractus spinalis nervi trigemini bei, die somatische afferente Informationen des Ohrs vermitteln und im Nucleus spinalis nervi trigemini enden (Messlinger et al. 2020). Die primären afferenten Neurone, die mit dem 7., 9., und 10. Hirnnerven vergesellschaftet sind, haben ihre Zellkörper in den jeweils zugehörigen Ganglien, treten mit ihren aufsteigenden

Fasern ebenfalls in die Medulla ein und nehmen eine Position benachbart zu der mandibularen Aufspaltung im Tractus spinalis nervi trigemini ein. Betrachtet man die Medulla unter dem Gesichtspunkt der anatomischen Orientierung, wird das Gesicht kopfüber im Tractus spinalis nervi trigemini und dem Nucleus repräsentiert. Anders formuliert, ist die hemifaziale Repräsentation invers zu ihrer normalen anatomischen Position. Die ophthalmische Repräsentation ist am untersten in dem vorliegend thematisierten Tractus sowie Nucleus und die mandibuläre Repräsentation am obersten. In dieser Orientierung, die für gewöhnlich in der grundlegenden und klinischen Literatur vertreten ist, befindet sich posterior (z. B. Nucleus ventralis posterior, vierter Ventrikel) oben und anterior (z. B. Pyramiden) unten in der Darstellung der Medulla oblongata, siehe Abbildung 1.

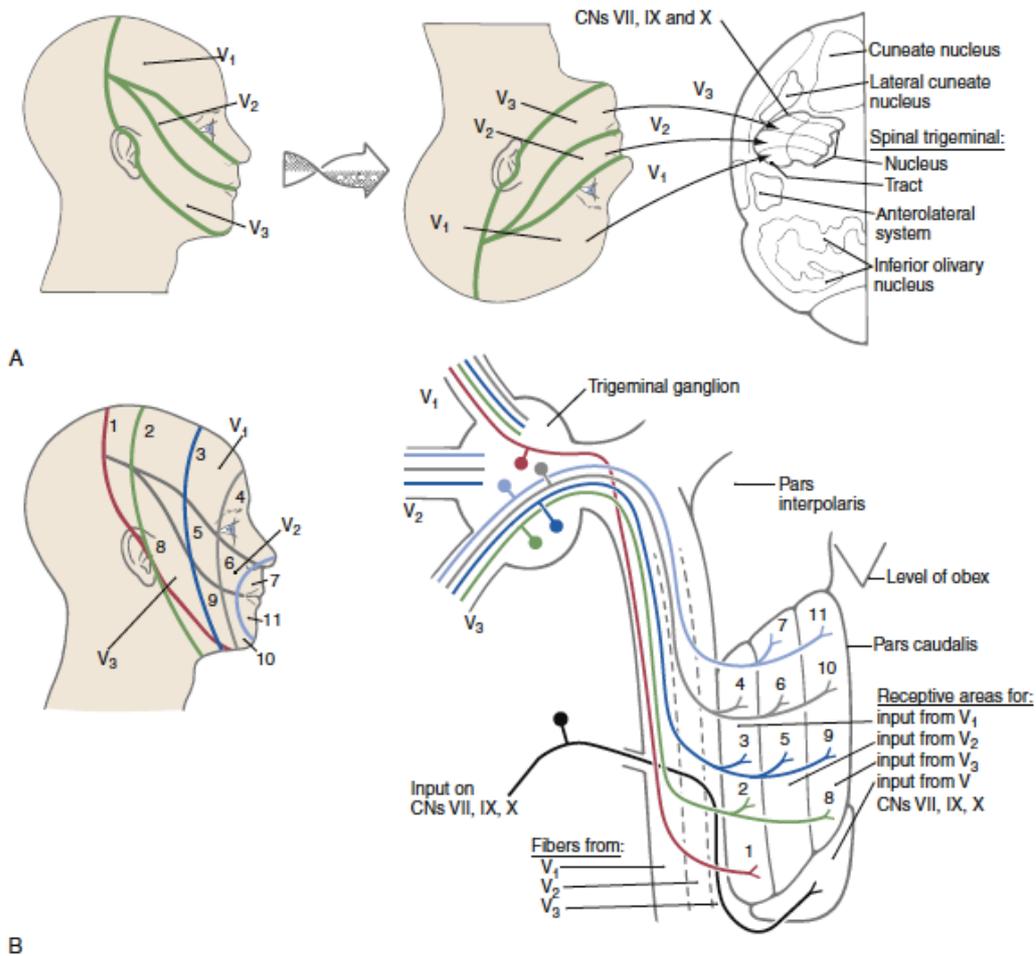


Abbildung 1: A: Periphere Aufteilung des Nervus trigeminus versus der umgekehrten somatotopen Repräsentation innerhalb des Nucleus spinalis nervi trigemini, Pars caudalis B: Überlagerung der Gesichtsdermatome durch zwiebelschalenartiges Muster der sensorischen Repräsentation von Gesichtsschmerz neben dem Pars Caudalis in kaudaler rostraler Achse

Quelle: Warren et al. 2018, Chapter 18 - The Somatosensory System I: Tactile Discrimination and Position Sense, Seite 269

Betrachtet man die Medulla hingegen entsprechend ihrer klinischen Orientierung wie z. B. bei der Magnetresonanztomografie (magnetic resonance imaging, MRI) oder Computertomografie, ist das Gesicht richtig herum (in seiner normalen anatomischen Orientierung) im Tractus und Nucleus repräsentiert, siehe Abbildung 2.

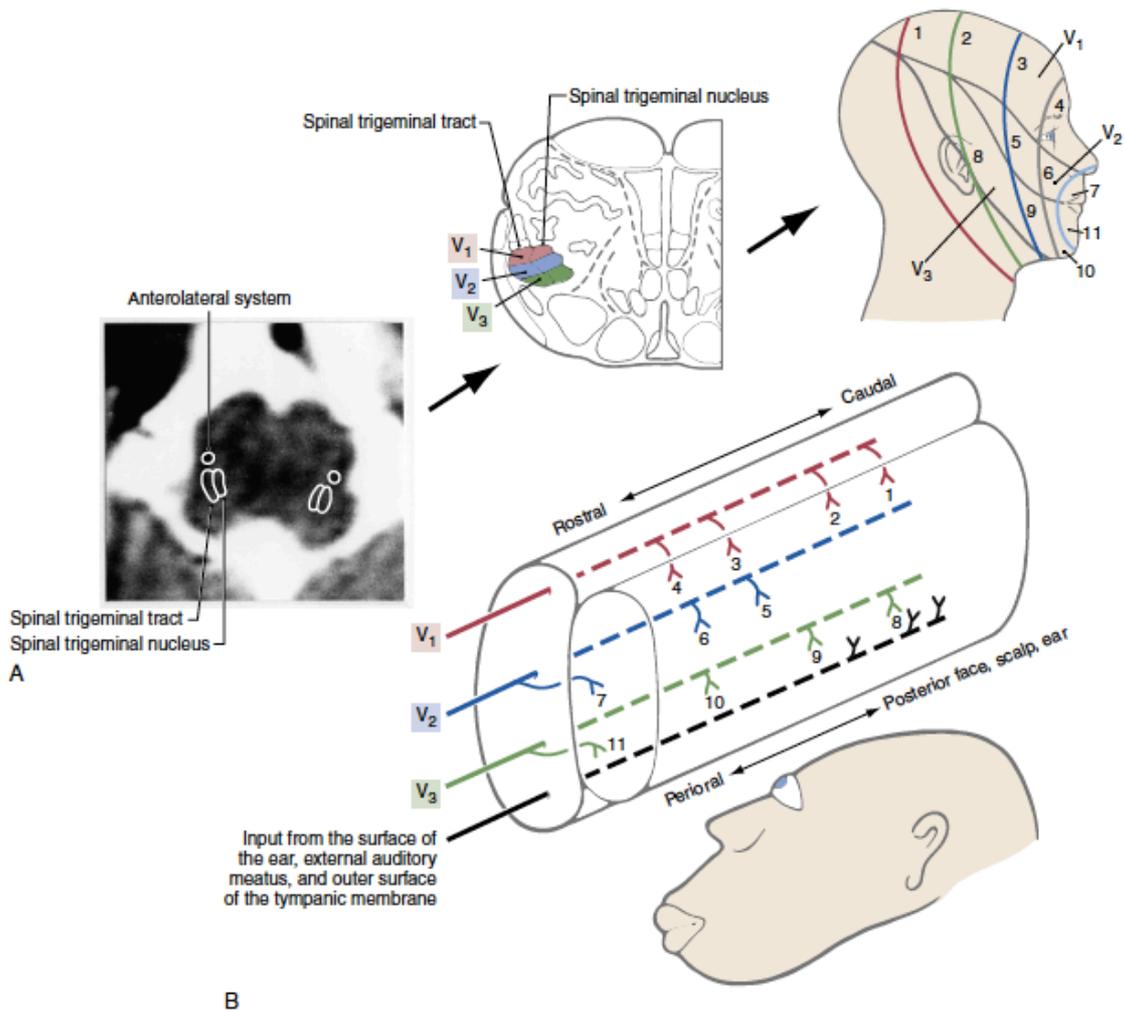


Abbildung 2: A: Somatotope Organisation des Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini entsprechend klinischer Orientierung B: Posteroantere Anordnung der Gesichtsdermatome (V1, V2, V3) im Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini

Die Abbildung verbildlicht in einer dreidimensionalen Darstellung die anatomische Grundlage für das zwiebelschalenartige Muster der sensorischen Repräsentation. Die Nummern zeigen, dass periorale Regionen des Gesichts rostral im Pars caudalis repräsentiert werden, weiter hinten bzw. außen gelegene Regionen des Gesichts hingegen mehr kaudal im Pars caudalis und in den oberen cervikalen Leveln.

Quelle: Warren et al. 2018, Chapter 18 - The Somatosensory System I: Tactile Discrimination and Position Sense, Seite 270

Das Verständnis der klinischen Orientierung dieser Strukturen ist essenziell im Umgang mit neurologisch kompromittierten Patienten. Die periphere Aufzweigung der Trigemini-Äste (V1, V2, V3) skizziert die Dermatome des Gesichts. Im Unterschied zu

der peripheren Aufteilung der Dermatome der Spinalnervensegmente, die partiell überlappen, sind die Grenzen zwischen den benachbarten Gesichtsdermatomen scharf definiert. Diese strenge Trennung der Äste des Trigeminus wird ebenfalls in den zentralen Prozessen innerhalb des Tractus spinalis nervi trigemini ersichtlich (Warren et al. 2018b). Eine medizinische Kondition, welche die Aufteilung des Nervus trigeminus visuell sichtbar macht, ist der Herpes Zoster (Ehrenstein 2020). Dieser imponiert in Form eines bläschenförmigen, schmerzhaften und Juckreiz verursachenden Hautausschlags einseitig entlang des Versorgungsgebiets des entsprechenden Trigeminus-Asts (Vrcek et al. 2017) (Wollina und Machetanz 2016). Ursache hierfür ist eine Reaktivierung von im Ganglion trigeminale befindlichen Varizella-Zoster-Viren, die dort nach einer Varizellen (Windpocken)-Infektion das restliche Leben des Wirts persistieren können (Steiner et al. 2007). Diese Form von Exanthemen kommt desgleichen in den Versorgungsgebieten anderer peripherer Nerven vor – besonders häufig im Bereich des Rumpfs, wo sie als Gürtelrose bezeichnet werden (Sauerbrei 2016). Der 3. Hirnnerven-Kern des Nervus trigeminus, Nucleus spinalis nervi trigemini, der für die Übermittlung von Informationen protopathischer Qualität, also „grober“ Empfindungen wie Schmerz und Temperatur, aus dem Innervationsgebiet des Nervus trigeminus zuständig ist, befindet sich medial des Tractus spinalis nervi trigemini und stellt eine Begrenzung für die in jenem Trakt verlaufenden Nervenfasern dar (Masson 2021). Auf der Basis der vorliegenden Zellarchitektur lässt sich der Kern in drei Anteile aufteilen: den Pars caudalis, Pars interolaris und Pars oralis (Henssen et al. 2016). Der kaudale Unterkern (Pars caudalis) erstreckt sich von C2 oder C3 rostral, also zur Vorderfront des Kopfs hin orientiert, bis auf die Ebene des Obexes (Gewebsverdickung der Medulla oblongata am unteren Ende der Rautengrube). Dieser Teil des spinalen Nucleus (Nucleus spinalis nervi trigemini) hat viele zytoarchitektonische Gemeinsamkeiten mit dem Hinterhorn. Daher entstammt seine Bezeichnung als „medullary posterior horn“. Er

wird unterteilt in Schichten, die den Rexed-Laminae entsprechen (10 Schichten grauer Substanz im Rückenmark, die durch zelluläre und funktionelle Aspekte unterschieden werden (Rexed 1954). Die Substantia gelatinosa besteht größtenteils aus Lamina 2. Demgegenüber entspricht die magnozellular Region hauptsächlich Laminae 3 und 4. Der Pars caudalis und das Hinterhorn teilen neben dieser zytoarchitektonischen Gemeinsamkeit Ähnlichkeiten in Bezug auf die Verteilung der Neurotransmitter. Funktionell ist dieser Teil des spinalen Nucleus sehr bedeutsam bei der Übertragung von non-diskriminativen Berührungen sowie nozizeptiven und thermalen Empfinden aus dem Gesichts- und Mundhöhlenbereich (Mermet-Joret et al. 2022). Diese Rolle wird auch durch die zentralen Afferenzen von A $\delta$ - und C-Fasern wiedergespiegelt, die somatotopisch in diesem Unterkern enden (Bender 2000). Darüber hinaus repräsentiert die zwiebelschalenartige Darstellung von Gesichtsschmerzen eine weitere Übereinstimmung mit der rostrokaudalen Axe des Pars caudalis. Viele seiner Neurone 2. Ordnung erhalten Signale von konvergierenden dünn-myelinisierten Fasern, die Haut und tiefere Gewebsschichten innervieren, wie z. B. die Kiefermuskulatur und das Kiefergelenk. Das Zusammenlaufen von Fasern aus unterschiedlichen Regionen in diesem Areal könnte für die schwer lokalisierbaren Schmerzen einhergehend mit atypischen Gesichtsschmerzen oder anderen klinischen Probleme wie Funktionsstörungen des Kiefergelenks ursächlich sein (Pihut et al. 2014).

Die protopathischen Afferenzen der Neurone 2. Ordnung im Nucleus spinalis nervi trigemini ziehen über den Tractus trigeminothalamicus ventralis zu den Neuronen 3. Ordnung im Thalamus. Die Zellkörper jener Neurone sind im Nucleus ventralis posterior ansässig, der auch als ventrobasaler Komplex bezeichnet wird und im kaudalen Part des Thalamus lokalisiert ist. Der Nucleus ventralis posterior setzt sich zusammen aus dem lateral gelegenen Nucleus ventralis posterolaterlis (VPL) und dem ventral gele-

genen Nucleus ventralis posteromedialis (VPM). In den VPL führen Fasern mit Informationen über Berührungen und Schmerz sowie Gelenkstellung aus der Körperperipherie. In den VPM münden Informationen über Schmerz und Temperatur aus dem trigeminalen System (P. R. Kramer et al. 2017). Die Axone der im VPM lokalisierten Neurone dritter Ordnung gelangen über den oberen Thalamusstiel weiter nach zentral und münden schließlich in eine Region der Großhirnrinde, die als primär somatosensorischer Kortex bezeichnet wird und bei dem Menschen primär auf dem Gyrus postcentralis liegt (Patel et al. 2022). Die Repräsentation der Körperoberfläche erfolgt in einer somatotopen Ordnung – dargestellt durch das Modell des Homunculus. Eben- dieser zeigt bildlich, auf welchen Arealen des primären sensorischen Cortex jeweils welche sensorischen Areale, genauer gesagt rezeptive Felder, repräsentiert werden. Dabei wird Körperregionen mit einer hohen Rezeptordichte eine vergleichsweise dis- proportional große Cortexoberfläche entsprechend ihrer zentralen Repräsentation zu- gesprochen. Beispiele für derartige Körperregionen sind z. B. die Finger, Lippen oder die Zunge. Kontrastierend werden Körperregionen mit einer niedrigen Rezeptordichte durch eine vergleichsweise kleine Cortexfläche repräsentiert, wie z. B. der Rücken (Nguyen und Duong 2022). Basierend auf histologischen Untersuchungen wird der primäre somatosensorische Cortex in 4 unterschiedliche Areale unterteilt. Von anterior nach posterior handelt es sich dabei um die Brodmann Areale 3a, 3b, 1 und 2, wobei jedes dieser zytoarchitektonischen Areale spezifischen Input erhält (Amunts und Zilles 2015). Bei den Arealen 3b und 1 handelt es dabei u. a. um Input aus kutanen Rezep- toren bezüglich Temperatur und Schmerz. Die Einordnung des Reizes in Bezug auf Schmerzintensität und möglicherweise von ihm ausgehende Gefahr erfolgt anschlie- ßend im Sekundären somatosensorischen Cortex, der ebenfalls durch eine somato- tope Gliederung charakterisiert ist (Warren et al. 2018a). Die emotionale Bewertung des Reizes wird folglich im limbischen System generiert (Murray et al. 2021). Auf die

parallel stattfindende Aktivierung von körpereigenen Schmerzkontrollen im zentralen Nervensystem wird im Rahmen der Diskussion eingegangen.

### 1.3.2 Anatomie des Nervus occipitalis major

Die okzipitalen Nerven sind eine Gruppe von Nerven, die als Äste von den Spinalnerven aus den Segmenten C2 und C3 abgehen (Kemp et al. 2011). Sie innervieren die Nackenhaut und das Hinterhaupt hinauf bis zum Scheitel sowie andere Strukturen wie z. B. das Ohr. Insgesamt besitzt der menschliche Körper drei Hinterhauptnerven: GON, den kleinen Okzipitalnerven (Nervus occipitalis minor, the lesser occipital nerve (LON)) und den dritten Hauptnerven (Nervus occipitalis tertius, the third occipital nerve (TON)) (Yu und Wang 2022). Bei dem großen Okzipitalnerven handelt es sich um den stärksten rein afferenten Ast der drei Hinterhauptäste, der aus der medialen Aufzweigung des R. posterior des dem C2-Segment zugehörigen Spinalnerven im Halsbereich hervorgeht. Nachdem er das Rückenmark verlassen hat, zieht der N. occipitalis major zwischen Axis und den Musculus obliquus, den unteren schrägen Kopfmuskel, um dort in das Trigonum suboccipitale einzutauchen, der durch den Musculus rectus capitis posterior major sowie den Musculi obliquus capitis superior und inferior begrenzt wird. Hier angekommen zieht er über den Musculus obliquus capitis inferior (unterer gerader Kopfmuskel) und den Musculus rectus capitis posterior (hinterer gerader Kopfmuskel). Auf dem Weg zu der subkutanen Schicht durchbohrt der Nerv den Halbdornmuskel des Kopfs (M. semispinalis capitis) in den meisten Fällen sowie gelegentlich den Trapezius (M. trapezius). Diese komplexe Interaktion mit benachbarten Muskeln könnte den GON dazu prädestinieren, potenziell gefährdeter für Nervenkompressionen, Einschlüsse oder Irritationen zu sein (Choi und Jeon 2016). Die Beziehung zwischen GON und A. occipitalis ist eventuell noch intimer als bisher angenommen. Laut einer Studie von Janis et al., bei welcher die topografische Beziehung zwischen Gon und der A.

occipitalis bei 50 Proben untersucht wurde, war in 54 % der Fälle sogar eine Überkreuzung der zwei Strukturen vorhanden. Diese Überkreuzungen waren zu differenzieren zwischen einem nur punktuellen Vorkommen (29,6 %) und einer Helix-artigen Verflechtung (70,4 %) (Janis et al. 2010). Diese Erkenntnisse könnten für die Therapie von Migränapatienten hilfreich sein, die des Öfteren von pulsierenden Schmerzen sprechen und deren Migräne eine Gefäß-bedingte Komponente haben könnte. Im weiteren Verlauf perforiert der Nerv nun die aponeurotische Faserschicht der Trapezius und des Sternocleidomastoideus, um die Kopfhaut und die Linea nuchae superior – eine Kochenleiste auf der Außenseite des Os occipitale – entlangzuwandern (Mosser et al. 2004). Nachdem er den Halbdornmuskel des Kopfs (M. semispinalis capitis) ebenfalls durchbohrt hat, verläuft er anschließend parallel zur A. occipitalis. Die Aufgabelung der sensiblen Äste des N. occipitalis major erfolgt oberflächlich unter der Haut (epifaszial). Zum Teil entstehen Anastomosen zwischen diesen Ästen und den Nn. occipitalis tertius und minor.

#### 1.4 Funktionelle Konnektivität

Seit Jahrzehnten bildet die funktionelle Interaktion innerhalb der neuronalen Systeme des Nervus occipitalis und des Nervus trigeminus in dem Bereich der Pathophysiologie primärer Kopfschmerzerkrankungen einen Aspekt der Grundlagenforschung. Dieses Denken wurde insbesondere durch das Aufkommen der funktionellen Bildgebung und den aus diesem Verfahren gewonnenen experimentellen Befunden verstärkt (Chong et al. 2019). Als Folge entwickelt sich ein Umdenken, welches die lange vorherrschende Meinung, eindeutig umschriebene kognitive Funktionen könnten klar abgrenzbaren strukturellen Einheiten wie kortikalen Arealen deckungsgleich zugeordnet werden (Damasio und Damasio 1989), in seiner harten Form ablöst. Heute rücken die

Vorstellungen von systemtheoretischen Modellen, bei denen die Konnektivität der einzelnen Elemente von Bedeutung ist, immer mehr in den Vordergrund (*Stephan 2003*). Per Definition ist funktionelle Konnektivität eine temporale Korrelation zwischen räumlich segregierten neurophysiologischen Prozessen (Friston und Frith 1995) und unterscheidet sich somit von anatomischer oder effektiver Konnektivität. Nachfolgend werden Studien und Therapieansätzen thematisiert, welche die Vermutung der funktionellen Interaktion zwischen dem großen Hinterhauptnerven und dem Nervus Trigeminus bestärken.

#### 1.4.1 Bisherige Kenntnisse aus Tierversuchen

Das Phänomen, dass Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen nicht nur frontal im Versorgungsgebiet des V1 Schmerzen aufweisen, sondern auch am Hinterkopf, weckte das Interesse von Peter Goadsby und dessen Forschungsgruppe. Goadsby et al. untersuchten 2002 anhand einer Tierstudie an Ratten die Physiologie des trigemino-zervikalen Inputs auf die kraniale Nozizeption durch die Charakterisierung von konvergierenden, nozizeptiven Neuronen auf Hirnstammebene. Die Neurone erhalten sowohl afferenten Input von Nervenfaserverendigungen aus dem Versorgungsgebiet des GON als auch von der supratentorialen Dura. Die Versuchsdurchführung umfasste die Stimulation der periostalen Dura über der mittleren meningealen Arterie durch ein geschlossenes, kraniales Fenster sowie die Exposition und Stimulation des GON im Nacken der narkotisierten und beatmeten Ratten. Insgesamt wurden 67 Neurone in dem spinalen Hinterhorn von C2 im Hinblick auf deren Reaktion auf die durale Stimulation vor und nach der Stimulation von GON getestet. Die zugrunde liegende

zentrale Frage hierbei war, inwiefern sich die Erregungswahrscheinlichkeit von afferenten Fasern der supratentoriellen Dura mater, die durch den R. meningeus des V1 innerviert wird, durch die Stimulation des ipsi- bzw. kontralateralen GON verändert. Die Stimulationsweise erfolgte supramaximal elektrisch oder mit Senföl, das in den subokzipitalen Muskel injiziert oder dermal appliziert wurde und somit eine Stimulation von A $\delta$ -Fasern und C-Fasern herbeiführte. Als Ergebnis der Versuchsdurchführung wurde deutlich, dass nach allen drei Stimulationen eine erhöhte Exzitabilität, also eine Übererregbarkeit der afferenten Fasern der Dura mater zu beobachten war. Dies bedeutet, dass weniger Input benötigt wurde, um den gleichen Output zu generieren. Die Ergebnisse lassen somit erkennen, dass eine beachtenswerte Anzahl der untersuchten Neurone einen konvergierenden Einfluss von sowohl der Dura als auch dem Innervationsgebiet des GONs aufweisen. Dies stützt wiederum die These bezüglich einer funktionellen Konnektivität zwischen dem kaudalen trigeminalen Kern und dem oberen zervikalen Segment (Thorsten Bartsch und Goadsby 2002). In einer Folgestudie konnten Goadsby und sein Mitarbeiter Bartsch dieses Ergebnis untermauern (T. Bartsch und Goadsby 2003b). Dieses Mal wurde im Umkehrschluss die supratentorielle Dura mater stimuliert und es wurde untersucht, ob dies zu einer Sensitisierung von Sekundärneuronen auf Rückenmarkshöhe führt, die eine erhöhte Erregungswahrscheinlichkeit von zervikalen Afferenzen bei Stimulation herbeiführen würden. Die Resultate der Versuchsdurchführung bestätigten diese Annahme und zeigten eine erhöhte Erregbarkeit des GON bei elektrischer Stimulation sowie eine Vergrößerung der rezeptiven Felder und eine Senkung der mechanischen Schmerzschwelle. Die beschriebenen, aufeinander folgenden Studien lassen als Fazit vermuten, dass eine physiologische und funktionelle Konnektivität zwischen meningealen Afferenzen und Afferenzen des GON besteht und somit eine funktionelle Interaktion zwischen dem trigeminalen kaudalen Nukleus (TNC) und den oberen zervikalen Segmenten. Eine daraus

ableitbare Hypothese ist das Vorhandensein einer zentralen Konvergenz der Fasern von V1 und GON im Bereich der Sekundärneuronen auf RM-Höhe von C2.

#### 1.4.2 Bisherige Kenntnisse aus der Klinik

Über die Tierversuchsstudien hinaus sind basierend auf der Annahme der funktionellen Konnektivität zwischen GON und V bereits Therapieansätze und Studien am humanen Modell entstanden. Im Anschluss folgt eine Vertiefung ebendieser Thematik.

##### 1.4.2.1 Die okzipitale Nervenblockade: der GON-Block

Bei der okzipitalen Nervenblockade handelt es sich um eine Infiltrationstherapie (Ashkenazi und Levin 2007). In der Regel erfolgt eine Injektion von Corticosteroiden und/oder Lokalanästhetika in der Nähe des Austrittspunkts des GONs am Hinterkopf. Die okzipitale Nervenblockade wird bei verschiedenen primären Kopfschmerzerkrankungen eingesetzt. Bemerkenswert ist, dass die resultierende Schmerzlinderung die Wirkungszeit des Lokalanästhetikums bedeutend überdauern kann (Chowdhury et al. 2021). Da Nackenschmerzen und Einflüsse des großen Hinterhauptnervens bereits länger mit Kopfschmerzen in Verbindung gebracht werden, liegen die ersten Schritte des mittlerweile in den Leitlinien zur Prophylaxe chronischer Migräne vermerkten Therapieverfahrens bereits viele Jahrzehnte zurück. Die Ursprünge lassen sich in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts zurückführen, als die okzipitale Nervenblockade als Therapieform von okzipitalen und zervikalen Schmerzen Verbreitung fand (Carron 1978). Die Verwendung dieser Methode etablierte sich später in der Therapie von zervikogenen Kopfschmerzen, in deren Fall der GON-Block mittlerweile als ein Teil des Diagnose-Verfahrens in Erwägung gezogen wird (Anthony 2000). Nach und nach hielt

die okzipitale Nervenblockade Einzug in die Therapie von anderen primären Kopfschmerzerkrankungen, z. B. zur Prophylaxe von chronischer Migräne und in der Therapie von Cluster-Kopfschmerzen (Afridi et al. 2006). Aktuellere Studien suggerieren darüber hinaus, dass die okzipitale Nervenblockade nicht nur ein geeignetes Mittel der Therapie bei Kopfschmerzen darstellt, sondern auch für kraniofaziale Neuralgien geeignet ist (Jürgens et al. 2012). Anders verhält es sich anscheinend mit dem Krankheitsbild des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes (früher: atypischer Gesichtsschmerz). Bei diesem konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Die Unterschiede in der Wirksamkeit der okzipitalen Nervenblockade in Bezug auf kraniofaziale Neuralgien und den idiopathischen Gesichtsschmerz könnten ein Hinweis auf verschiedene zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen sein (Jürgens et al. 2012). Der GON-Block wirkt also bei den verschiedenen Kopfschmerzerkrankungen unterschiedlich effektiv (Ornello et al. 2020). Die Möglichkeit der Vorhersage eines Therapieerfolgs ist bereits Bestandteil von Forschungen (Schwarz et al. 2021).

Dessen ungeachtet ist abschließend anzumerken, dass die Wirkungsmechanismen dieser Methode bisher noch nicht endgültig entschlüsselt sind und auch systematische Reviews von Studien in ihrer Aussagekraft über die Wirksamkeit der okzipitalen Nervenblockade noch keine einheitlichen Aussagen liefern können. Diese Tatsache liegt zum Teil darin begründet, dass es aktuell keinen allgemeingültigen Goldstandard für die Durchführung des GON-Blocks in punkto Lokalisation der Injektion, Dosierung und/oder Konzentration des Medikaments, sowie Anzahl der Injektionen, gibt.

#### 1.4.3 Vorstudie/Pilotprojekt

Die Frage, worin der Zusammenhang zwischen Kopf- und Nackenschmerzen besteht und ob beziehungsweise wie gewonnene Erkenntnisse aus Tierversuchen sich auf den

Menschen übertragen lassen, hat Asmussen in einem Pilotprojekt mit dem Titel: „Funktioneller Zusammenhang des ersten Astes des Nervus trigeminus (V1) und des Nervus occipitalis major bei gesunden Probanden“ untersucht. Asmussen konnte mit den Ergebnissen ihrer Arbeit nachweisen, dass sich das hier beschriebene klinische Bild, das einen Zusammenhang zwischen Kopf- und Nackenschmerzen verdeutlicht, auf eine vermutlich funktionelle Vergesellschaftung des GONs mit V1 zurückführen lässt. Die teils anders als antizipiert ausfallenden Ergebnisse gaben den Impuls, mit dieser prä-registrierten Studie und neu aufgestellten Hypothesen jene Trends der von Asmussen vorliegenden Daten anhand einer größeren, unabhängigen Kohorte von Probanden zu untersuchen.

## 1.5 Sensibilisierung mit Capsaicin

In dem vorliegenden Versuch wurde die Sensibilisierung von GON bzw. V1 mit Capsaicin durchgeführt. Capsaicin ist der Hauptwirkstoff der Pflanzengattung Paprika (*Capsicum*) und kann aus der Chilischote gewonnen werden, die durch ihren verhältnismäßig hohen Capsaicin-Gehalt ihren charakteristischen Geschmack erhält (Sharma et al. 2013). Aus chemischer Sicht handelt es sich hierbei um eine Substanz mit einer Vielzahl an Stoffeigenschaften. So ist Capsaicin flüchtig, scharf, hautreizend, farblos, lipophil und geruchslos. Es löst sich nicht in Wasser, dafür aber in Alkohol sehr gut. Seine Strukturformel ist in Abbildung 3 dargestellt.

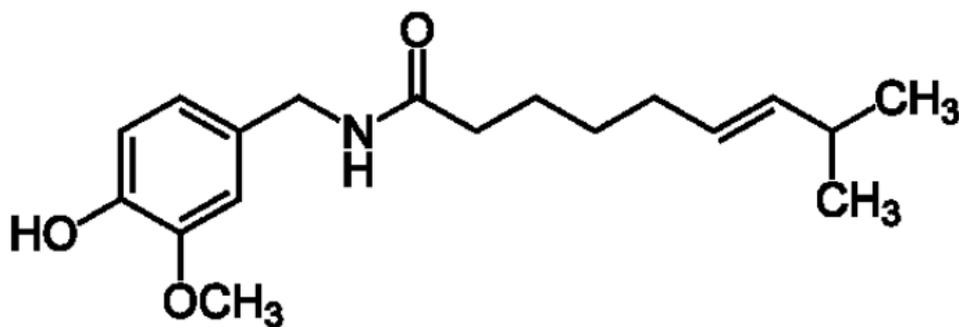


Abbildung 3: Strukturformel von Capsaicin

Quelle: in Anlehnung an [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Capsaicin\\_15268](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Capsaicin_15268) Stand 06.09.2023

Capsaicin bewirkt unterschiedliche Reaktionen. So kann es Schmerz, eine Überempfindlichkeit auf schmerzhafte Stimuli (Hyperalgesie) oder aber auch eine verminderte Schmerzwahrnehmung (Hypoalgesie) verursachen.

Der Wirkmechanismus des Capsaicins beginnt nach Applikation bei der Aktivierung des TRPV1-Rezeptors, welcher das Ziel der Capsaicin-Aktion und ein nichtselektiver, Liganden-gebundener Kationenkanal ist (Frias und Merighi 2016b). Neben Capsaicin können schädliche Temperaturanstiege von über 42 °C, pH-Wert-Reduzierung von

unter 5,2, endogene Lipide oder Entzündungsmediatoren den Rezeptor aktivieren (Tominaga et al. 1998) (Bradshaw et al. 2013). Die Funktion des Rezeptors besteht darin, dem Körper Wärme und Hitzeempfindung zu vermitteln. Seine Aktivierung führt zur Ausschüttung von  $Ca^{2+}$ -Ionen, die eine Erregung peripherer nozizeptiver Nervenendigungen der Klasse C und  $A\delta$  bewirkt. Diese leiten chemische und polymodale Schmerzsignale in das Hinterhorn des Rückenmarks – eine anschließende Sensibilisierung ist die Folge (Schumacher 2010). Dies wiederum veranlasst die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren, auch als Neurogene Inflammation bezeichnet, von denen Substanz P oder das „Calcitonin Gene-Related Peptide“ im weiteren Wirkungsmechanismus eine tragende Rolle übernehmen. Es bewirkt die Freisetzung unterschiedlicher Mediatoren wie Histamin, Bradykinin oder Prostaglandin, die letztlich die Empfindung von Wärme und schmerzhaftem Brennen vermitteln. Eine langanhaltende Stimulation durch Capsaicin kann allerdings auch die gegenteilige Wirkung zur Folge haben. Nach der primären Aktivierung der Nozizeption kommt es zu einer nachfolgenden Defunktionalisierung bzw. reversiblen Inaktivierung der Schmerzfasern in der Haut, was eine darauffolgende Analgesie nach sich zieht (Anand und Bley 2011). Der Grund hierfür liegt in der reversiblen Depletion von Substanz P. Forschungen auf diesem Gebiet lassen die Hypothese zu, dass ebenfalls ein reversibler Verlust des Membranpotenzials sowie eine reversible Retraktion epidermaler und dermaler Nervenendigungen möglich ist (Rag  et al. 2010). Die Tatsache, dass Capsaicin, wie soeben erläutert, verschiedene Effekte auf den Metabolismus haben kann, birgt großes Potenzial f ur den therapeutischen Nutzen. In der Medizin sind Capsaicinoide Vertreter neuer Analgetika. Bei Schmerzen verursacht durch muskuloskeletale Probleme k onnen z. B. Capsaicin-haltige Cremes Linderung verschaffen. Bei neuropathischen Schmerzsyndromen wie z. B. den Post-Zoster-Neuralgien oder HIV-assoziierten neu-

ropathischen Schmerzen kann Capsaicin auch höherkonzentriert in Form von Capsaicin-Pflastern als Therapieform Anwendung finden (Privitera und Anand 2021). Ist die akute Applikationsphase überstanden, kann die bewirkte Analgesie bis zu 12 Wochen andauern.

Für Studienzwecke ist es möglich, Capsaicin topisch oder aber auch intradermal beziehungsweise intramuskulär als schmerzauslösenden Wirkstoff anzuwenden. Die topische Applikation des Wirkstoffs bewirkt eine primäre Hyperalgesie über dem Applikationsareal. Somit findet eine Sensibilisierung des TRPV1-Rezeptors gegenüber den Reizen Hitze und mechanischer Druck statt. Zudem erhöht die topische Applikation lokal die Durchblutung und verursacht einen „axonale reflex flare“ (Takahashi et al. 1999). Hierbei handelt es sich um eine ad hoc auftretende, flächenhafte Hautrötung, die in erster Linie durch polymodale Nozizeptoren der freien Nervenendigungen der C-Fasern vermittelt wird (Basedau et al. 2022). Es konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß dieser Flare von zwei Faktoren ausschlaggebend beeinflusst wird, nämlich an welcher Körperstelle sich der Applikationsort des Capsaicins befindet und wie hoch das Alter der zu untersuchenden Person ist (Helme und McKernan 1985). Die Theorie der neurovaskulären Einheiten nach Lewis wiederum legt nahe, dass axonale Kollaterale und die vaskuläre Anatomie die Größe und Ausbreitung der Flare bestimmen (Lewis 1926). Die intradermale Injektion von Capsaicin führt ebenfalls zu einer Hyperalgesie, einer erniedrigten mechanischen sowie Hitzeschwelle und einer Hypoalgesie über der Injektionsstelle.

## 1.6 Quantitative sensorische Testung (QST)

Bei der Quantitativen sensorischen Testung (QST) handelt es sich um ein standardisiertes, psychophysikalisches Verfahren zur Prüfung der Somatosensorik von Gesun-

den und Patienten (Rolke, Baron, et al. 2006). Um allgemeine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, ist vorgesehen, dass eine QST durch geschulte Untersucher durchgeführt wird, welche dem zu Untersuchenden präzise mündliche Anweisungen erteilen und sich an standardisierten Richtlinien orientieren, die durch das Deutsche Forschungsnetzwerk für neuropathische Schmerzen (DFNS; [http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/e\\_index.html](http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/e_index.html)) festgelegt sind. Seit 2002 ist diese Methode ein international anerkanntes Testverfahren. Die beschriebene Testungsmethode ist dennoch als subjektiv zu bezeichnen, da zum Teil Antworten generiert werden, die in ihrer Korrektheit und Aussagekraft von der Mitarbeit der zu untersuchenden Person abhängig sind (z. B. Empfindungsstärke) (Mücke et al. 2016). Die QST schließt die Detektion von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen durch die Applikation von geeichten, überschwelligeren Reizen ein. Insgesamt umfasst die QST-Batterie die Erhebung von 7 unterschiedlichen Tests und 13 individuellen Parametern (Geber et al. 2009). Die verwendeten thermischen und mechanischen Stimuli ahmen in der Natur vorkommende Reize nach (Zaslansky und Yarnitsky 1998). Die einzelnen Tests lassen eine Unterteilung in zwei Kategorien zu: statische und dynamische Testung. Bei der statischen Testung geht es um das Detektieren eines Punkts auf einer Empfindungsskala. Bei den dynamischen Tests wird die zentrale Integration von Reizen untersucht. Physiologisch betrachtet, liefern die Tests Informationen über die Funktion von unmyelinisierten C-Fasern, dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern und stark myelinisierten A $\delta$ -Fasern (Chan et al. 1992). Es ist möglich, einen vollständigen QST-Durchlauf innerhalb einer halben Stunde durchzuführen und somit ein komplettes sensorisches Profil einer Körperregion zu erheben (Rolke, Magerl, et al. 2006). Das Ziel der QST ist es, Funktionsdefizite sowie Funktionszunahmen (Hyperalgesie, Allodynie, Hyperpathie) des somatosensorischen Systems zu erfassen und zeitgleich Aussagen über die Oberflächen- und Tiefensensibilität zu ermöglichen.

Die QST wird in klinischen Studien und zu Zwecken der Diagnostik angewendet, insbesondere bezüglich chronischer und neuropathischer Schmerzsyndrome, wobei eine Diagnose nie allein auf den Ergebnissen einer QST basieren sollte, da es sich, wie bereits erwähnt, um eine zum Teil subjektive Methode handelt (Freeman et al. 2003). In dieser Studie wurde die Elektrische Schmerzschwelle (electrical pain threshold, EPT) mithilfe einer Elektrode ermittelt sowie das Capsaicin-Applikationsareal auf Schmerzhaftigkeit getestet. Letzteres erfolgte mittels PinPrick, wobei es sich um einen Nadelstimulator handelt. Die Nadelspitze ist stumpf und hat einen Durchmesser von 0,25 mm. Aufgebaut sind PinPrick-Stimulatoren dergestalt, dass ein sich im Inneren des Stahlgehäuses befindliches, geeichtes Gewicht die Ausübung einer standardisierten Reizstärke von 8, 16, 32, 64, 128, 256 oder 512 mN ermöglicht (Ulf Baumgärtner et al. 2002).

### 1.7 Die Elektrische Schmerzschwelle (EPT)

Im Rahmen dieser Studie wurden Elektrische Schmerzschwellen (Electrical Pain Threshold, EPT) bestimmt. Ein EPT ist die Stromstärke, oberhalb derer ein Stimulus als schmerzhaft empfunden wird.

Für die Bestimmung von EPTs wurde sich im Rahmen der vorliegenden Studie entschieden, da hierbei, anders als bei den anderen QST-Methoden, die freien Nervenendigungen verschiedener Nervenfasern erreicht werden können (J. L. K. Kramer et al. 2008). Demzufolge kann eine Aussage über die Funktion unmyelinisierter C-Fasern, dünn myelinisierter A $\delta$ -Fasern sowie stark myelinisierter A $\delta$ -Fasern getroffen werden (Gierse-Plogmeier et al. 2009)

## 1.8 Forschungsfrage

Die funktionelle Interaktion zwischen dem sensorischen System des Gesichts und der okzipitalen Region wird bereits lange angenommen und führte zu der konkreten Vorstellung des trigeminozervikalen Komplexes (TZK) (Busch et al. 2004). Viele Tierstudien geben bereits Hinweise auf das Bestehen eines „funktionellen Kontinuums“ zwischen dem trigemino-nuklearen Komplex und dem oberen cervikalen Segment (Vila-Pueyo et al. 2019). Diese Vorstellung unterstützt die Vermutung, dass die Sensibilisierung eines Systems zur Übererregbarkeit im anderen System führt (T. Bartsch und Goadsby 2005). Aus Studien am Menschen gehen bisher jedoch nur indirekte Hinweise hervor. Dass manche primären Kopfschmerzsyndrome (Schmerzen im Dermatom des Nervus ophthalmicus des Nervus trigeminus) durch einen Nervenblock des GON am Menschen moduliert werden konnten, unterstützt dieses Konzept jedoch (Perez et al. 2002). Resümierend bleibt zu konstatieren, dass die objektive Datengrundlage für den zu untersuchenden pathophysiologischen Mechanismus am Menschen begrenzt ist. Mit der im Folgenden beschriebenen Studie soll der Frage auf den Grund gegangen werden, ob die funktionelle Interaktion vom Nacken zum Kopf einseitig oder auch vice versa vorhanden ist. Ein weiteres Ziel ist die Prüfung, ob sich die Art der funktionellen Interaktion zwischen den thematisierten Nerven wie in Asmussens Vorarbeit nach Sensibilisierung des einen Systems in Form einer Erhöhung der elektrischen Schmerzschwellen im anderen System anhand einer unabhängigen Kohorte als robuster Trend reproduzieren lässt. Das Protokoll der Vorarbeit wurde dahingehend erweitert, dass im Hinblick auf die genannten Forschungsfragen nicht nur GON und V1, sondern auch erstmals ipsilateral V2 und V3 untersucht werden sollen.

## 1.9 Hypothese

Wie im vorherigen Abschnitt erläutert, ist allgemein anerkannt, dass es eine funktionelle Interaktion zwischen dem sensorischen Teil des Gesichts und dem der okzipitalen Region gibt – untermauert durch Tierstudien und klinische Beobachtungen am Menschen. Somit führt die Sensitisierung eines Systems zur Übererregbarkeit im anderen System. Die Ergebnisse aus der Vorstudie gaben – kontraintuitiv zu dieser Vermutung – Anlass zu der Überlegung, dass das Gegenteil der Fall sein könnte. Nach Sensitisierung des einen Systems stiegen die elektrischen Schmerzschwellen des jeweils anderen Systems an, anstatt geringer auszufallen. Da ein Ziel der Durchführung von Protokoll 2 die Überprüfung der Reproduzierbarkeit des Anstiegs der elektrischen Schmerzschwellen nach Sensitisierung im anderen System ist, wird die Reizapplikation und Sensitisierung in Protokoll 2 auf gleiche Art wie in Protokoll 1 durchgeführt. Abgeleitet wird daher die Hypothese, dass es bei GON und V1 ebenfalls einen signifikanten Anstieg der EPTs im jeweils anderen System geben wird. In der Erweiterung der Hypothese gibt liegen im trigeminalen System Unterschiede zwischen den 3 trigeminalen Ästen und der jeweiligen funktionellen Konnektivität mit dem okzipitalen System vor. Und es wird zu einer Veränderung der EPTs nach Sensitisierung im anderen System kommen. Ob diese sich als Anstieg oder Abfall darstellen wird, wird in der Studie untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Auswahl des Probandenkollektivs

Als ethische Richtlinien für die in dem vorliegenden Versuch betriebene medizinische Forschung am Menschen dient die Deklaration von Helsinki. Ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg (Ärztekammer Hamburg, PV 4522) liegt vor. Sämtliche Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte über die Internetplattform Stellenwerk ([www.stellenwerk-hamburg.de](http://www.stellenwerk-hamburg.de)) und Aushänge auf dem Gelände des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). In einem telefonischen Gespräch im Rahmen der Terminvergabe wurden die potenziellen Probanden ausführlich über den Umfang und den Ablauf der Studie sowie einhergehende Nutzen und Risiken unterrichtet und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Teilnahmebedingungen sind wie folgt:

#### Einschlusskriterien:

- gesund,
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren,
- ausreichende Deutschkenntnisse,
- Rechtshänder,
- schriftliches Einverständnis.

#### Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft, Stillzeit,
- Vorliegen einer primären oder sekundären Kopfschmerzerkrankung,
- anamnestisch starke Kopfschmerzen mit Einhergehen von Übelkeit, Licht- und/oder Lärmempfindlichkeit und/oder Sehstörungen,
- Vorhandensein verwandter Personen 1. Grades mit chronischen Kopfschmerzerkrankungen,

- Hautläsionen oder andere dermatologische Erkrankungen im Gesicht/am Hinterkopf,
- relevante internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen,
- Schleudertraumata oder andere Verletzungen an der Halswirbelsäule in der Vorgeschichte,
- Schmerzmitteleinnahme in den letzten 24 Stunden vor Studiendurchführung (z. B. aufgrund von Zahnschmerzen),
- Angst vor Strom,
- Missbrauch von Alkohol und/oder Drogen.

Nach Absolvierung des Versuchsdurchlaufs erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung.

## 2.2 Fragebogen

Vor Beginn der Versuchsdurchführung füllten die Probanden neben der schriftlichen Einwilligungserklärung einen Fragebogen aus. Der Fragebogen erfasst soziodemografische Daten sowie Kopfschmerzanamnese und Ausschlusskriterien. Der Fragebogen ist dem Anhang zu entnehmen.

## 2.3 Protokoll der Vorarbeit

40 gesunde Teilnehmer wurden in die einfach verblindete, randomisierte Parallelstudie aufgenommen. Die Probanden waren im Hinblick auf den Studienzweck und das primäre Ergebnis der Studie verblindet. Es erfolgte eine Unterteilung der Teilnehmer in 2 Gruppen nach Zufallsprinzip: die GON- oder V1-Gruppe. Alle Teilnehmer erhielten je nach Gruppenzugehörigkeit eine Capsaicin-Stimulation (2.5%ige Capsaicin/Propylenglykol-Lösung (Koltzenburg et al. 1992), die aus der Krankenhausapotheke bezogen wurde) im entsprechenden linken sensorischen Bereich, gefolgt von EPT-Messungen. Zuvor wurden die Baseline-Werte ihrer EPTs mit QUEST-Verfahren (Quevedo

et al. 2017) bilateral an den gegenüberliegenden sensorischen Arealen entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit sowie am linken Unterarm (Mittellinie 10 cm distal von der Fossa antecubitalis als Kontrollbedingung) ermittelt. Die EPT-Messungen wurden beidseits randomisiert nach 20 Minuten bzw. 60 Minuten auf die zuvor beschriebene Art wiederholt.

## 2.4 Protokoll der Studie

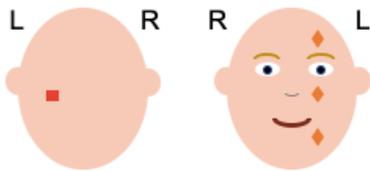
In der vorliegenden Studie wurde eine zweite, unabhängige Kohorte von insgesamt 52 gesunden Probanden in das Protokoll aufgenommen. Die Studie war ebenfalls eine einfach verblindete, randomisierte Parallelgruppenstudie. Da es sich um eine datengestützte Hypothese handelt, wurde diese Studie im Vorfeld registriert (<https://osf.io/t6gb3>). Zusätzlich zu den bilateralen Messungen in Protokoll 1 wurde die Interaktion zwischen V1 und GON sowie den anderen Trigeminasästen V2 und V3 untersucht, wie Abbildung 5 im Folgenden zwecks Darstellung der Stimulations- und Messpunkte zu entnehmen ist. Nach 2 EPT-Messungen und Bestimmung der gemittelten EPT-Baseline wurde entweder der linke GON (GON-Gruppe) oder der linke V1 (V1-Gruppe) sensibilisiert. In beiden Gruppen wurden V2 (Foramen infraorbitale, 2 cm paranasal), V3 (Foramen mentale, 1 cm unterhalb der Unterlippe) und der Unterarm (Kontrollbedingung) auf der linken Seite identisch zu Protokoll 1 gemessen. Die Messung der EPTs wurde 25 Minuten nach der Applikation des Capsaicins randomisiert wiederholt.

## 2.5 Mess- und Stimulationslokalisationen

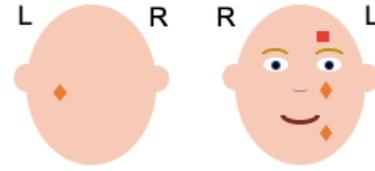
In der GON-Gruppe befinden sich die Messlokalisationen der elektrischen Schmerzschwellen auf der linken Körperseite unmittelbar in der Nähe der Nervenaustrittsstellen des Trigeminus (V1, V2, V3) und an der volaren Seite des Unterarms. In der V1-Gruppe befinden sich die Messlokalisationen ebenfalls auf der linken Körperseite über den Nervenaustrittsstellen von GON, V2, V3 und der Unterarm-Innenseite. Um ein zum ersten Durchlauf (T0) identisches Platzieren der Elektrode in den verschiedenen Messarealen im zweiten Messdurchlauf (T1) zu gewährleisten, wurden die einzelnen Messpunkte mit einem wasserlöslichen und hautverträglichen Marker gekennzeichnet. Es folgt Abbildung 4 zur schematischen Darstellung der Mess- und Stimulationslokalisationen.

Gruppe GON

Gruppe V1



+ linker Arm ♦



+ linker Arm ♦



Sensibilisierungs-Areal von GON bzw. V1 mittels 2,5%iger Capsaicin-Lösung. Größe der Arealen: ca. 2x2cm. Auftragsdauer: 1 Minute. Einwirkzeit: 20 Minuten.



EPT-Messareal: Messlokalisierung der individuellen elektrischen Schmerzschwelle im jeweiligen Areal mittels Stimulationselektrode. Stimulus-Dauer: 2ms  
Spannung in Form von Rechteck-Impulsen: bis zu 400V  
Anzahl von applizierten Reizen je Messdurchlauf (T0,T1):  $n=40$

+ linker Arm ♦

EPT-Messung nach gleichem Prinzip wie in den anderen EPT-Messarealen im Kontrollareal Arm (vorale Seite des linken Unterarms)

Abbildung 4: Mess- und Stimulationslokalisationen

Quelle: eigene Abbildung

Vor Versuchsbeginn fand eine Einführung und Demonstration der verschiedenen Komponenten statt, die im Laufe des Versuchs genutzt wurden (Digitimer, Elektrode, Capsaicin-Lösung, PinPrick). Die Bedeutung elektrischer Schmerzschwellen wurde im Hinblick auf die Aufgabe der Beantwortung der elektrischen Reize standardisiert erklärt – ebenso wie die Numeric Rating Scala (NRS), welche die Probanden später anwenden sollten. Auch über die Effekte der schmerzauslösenden Capsaicin-Lösung, die je

nach individuellem Empfinden ein mehr oder weniger starkes Brennen sowie eine durch eine Hyperämie verursachte, flächig ausstrahlende Hautrötung (flare) hervorgerufen kann und deren voraussichtliche Dauer wurde berichtet. Überdies wurde darauf hingewiesen, dass das Areal, in dem die Capsaicin-Lösung appliziert wird, zu keiner Zeit von den Probanden mit den Fingern berührt werden sollte. Dies sollte ein unkontrollierbares Verteilen des Capsaicins und den dadurch möglicherweise entstehenden Kontakt mit den Augen oder Mund- bzw. Nasenschleimhäuten verhindern. Falls es bei einem Probanden dennoch zu einem derartigen Vorfall gekommen wäre, stand eine Augendusche im Raum bereit. Vor der Aufzeichnung der Messwerte erfolgte ein kurzer Probedurchlauf mit der Elektrode. Am linken Unterarm wurden analog zu dem Messareal am rechten Unterarm 20 Reize manuell appliziert. Dies sollte der Möglichkeit dienen, eventuelle Verständnisschwierigkeiten oder auftretende Fragen vor der richtigen Messung aufzudecken und zu beseitigen. Auch konnten so Probanden mit zu niedrigen oder zu hohen Schmerzschwellen außerhalb des zuvor festgelegten Rahmens vor Durchführung des kompletten Versuchs identifiziert werden. Nach den Trainingsreizen begann die Versuchsdurchführung in Form von EPT-Messungen zum Zeitpunkt T0 in den je nach Gruppenzugehörigkeit bereits erläuterten Messlokalisationen.

## 2.6 Messung elektrischer Schmerzschwellen

Der Digitimer DS7A Elektrostimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) wurde in Verbindung mit einer speziellen Stimulationselektrode – *WASP-Elektrode* (Specialty Developments, Bexley, UK) zur Bestimmung der individuellen elektrischen Schmerzschwelle verwendet. Die Elektrode wurde über einen D188 Remote Electrode Selector (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) an den Digitimer angeschlossen. Die elektrische Stimulation wurde über Matlab (The MathWorks GmbH, Ismaning, Deutschland, Version 2016b) bedient. Die Elektrode wurde an den Arealen mittels Leukoplast platziert, die Fixation der Elektrode über GON aufgrund der Kopfbehaarung wurde mittels einer elastischen Mullbinde fixiert.

Die Stimuli wurden mit einer Dauer von 2 ms und einer Spannung in Form von Rechteckimpulsen von bis zu 400 V verabreicht. Die Polarität (Stromrichtung) wurde dabei nicht geändert.

In beiden Messdurchläufen T0 und T1 wurden pro Messlokalisationen nacheinander insgesamt 40 elektrische Reize appliziert, wobei sich diese Anzahl aus 2 Runden mit je 20 Stromreizen ergab. Hierbei wurden durch die verwendete „QUEST Methode“ händisch einzustellende Stromstärken ausgegeben (Taesler und Rose 2017), wobei die Probanden jeden Reiz unmittelbar mündlich mit „ja“ (schmerzhaft) oder „nein“ (nicht schmerzhaft) bewerteten. Im Anschluss wurde die EPT mit zugehöriger Standardabweichung für das jeweilige Areal ausgegeben.

Die folgenden Fotografien zeigen die für die Schmerzschwellenbestimmung verwendeten Instrumente.

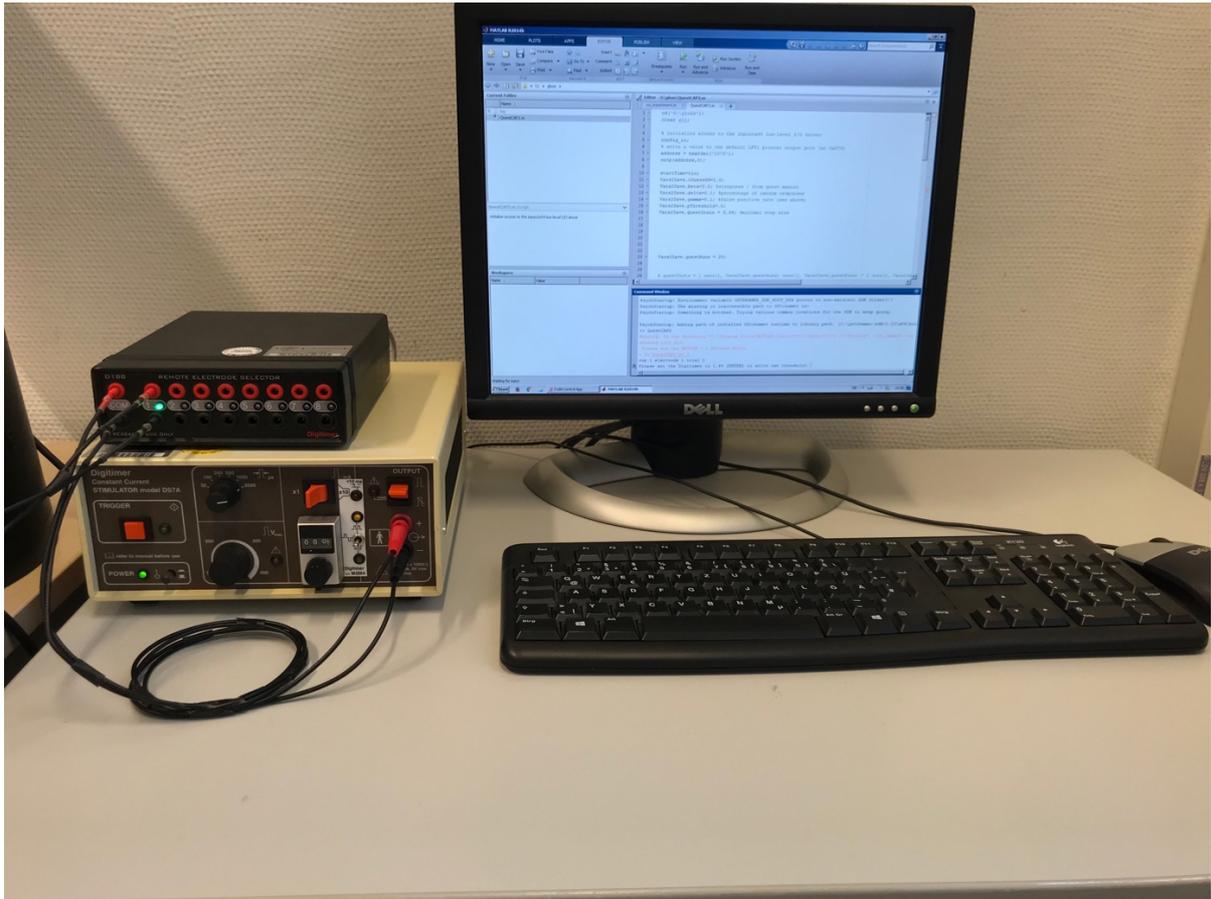


Abbildung 5: Instrumente für die Bestimmung der EPT

Quelle: eigene Abbildung

Links im Bild: Digitimer DS7A und D188 Remote Electrode Selector. Rechts im Bild: PC, über den die Steuerung der elektrischen Stimulation mithilfe der in Matlab implementierten Toolbox Psychotoolbox stattfindet.



Abbildung 6: Nahaufnahme des Digitimers DS7A und des D188 Remote Electrode Selectors

Quelle: eigene Abbildung



Abbildung 7: Aufsicht auf den Kopf der WASP-Reizelektrode (Speciality Developments, Bextley, UK)

Quelle: eigene Abbildung

## 2.7 Capsaicin-Sensibilisierung

Nach der Ausgangs-EPT-Bestimmung in jedem Areal folgte die Sensibilisierung von GON bzw. V1. Entsprechend dem Protokoll der Vorarbeit wurde eine 2,5%ige Capsaicin-Lösung verwendet. Das Capsaicin sollte in dieser Form und Konzentration in der hier beschriebenen Anwendung eine zuverlässige, über die Dauer des Versuchs stabile Sensibilisierung bewirken. Für die Dauer der Applikation des Capsaicins legten sich die Probanden auf eine Untersuchungsfläche. Vor der Applikation der Lösung über dem jeweiligen Innervationsgebiet (GON bzw. V1) wurde das Areal mit Hautdesinfektionsmittel und Zellstofftupfern gereinigt, um mögliche Fett- oder Make-up-Rückstände zu entfernen. Die Lösung wurde anschließend mit einem Wattestäbchen auf einer 2 cm x 2 cm (4 cm<sup>2</sup>) großen Fläche aufgetragen und eine Minute lang mithilfe des Wattestäbchens in dem Areal verteilt und in die Haut eingerieben. Im Anschluss folgte eine 20-minütige Einwirkzeit, um das vollständige Einziehen der Lösung in die Haut zu gewährleisten. Im Rahmen der explorativen Vorstudie wurden in Pilotversuchen ebenfalls Capsaicin-Lösungen mit geringerer Konzentration erprobt, die allerdings keine stetige, lang andauernde Stimulation gewährleisten konnten.

## 2.8 Quantitative sensorische Testung

Nach Ablauf der 20-minütigen Einwirkzeit wurden die Probanden aufgefordert, den Schmerz, den sie an dem Applikationsareal des Capsaicins empfanden, auf der Numerischen Ratingskala (Numeric Rating Scala, NRS) zu bewerten; verankert wurde die Skala von null bis zehn, wobei null keinem Schmerz entspricht und zehn dem größtmöglich vorstellbaren Schmerz. Im Anschluss daran wurde mit einem PinPrick (256 mN) die Haut auf der Stirn bzw. am Hinterkopf (je nach Lokalisation des Capsaicin-Applikationsareals) auf einer gedachten Linie durch das Capsaicin-sensibilisierte

Areal mit insgesamt 8 Nadelreizen berührt. Hierbei bewerteten die Probanden jede Berührung ebenfalls auf der NRS-Skala. Des Weiteren wurde in diesem Zusammenhang erfragt, ob der Proband die Berührung durch den PinPrick im Capsaicin-sensitisierten Areal als weniger schmerzhaft, schmerzhafter oder taub empfunden hat. Dies diente der Überprüfung, ob die Capsaicin-Applikationsareale tatsächlich eine Sensitisierung in Form von Schmerzhaftigkeit aufwiesen. Anschließend erfolgte die Messung des zweiten Durchlaufs der elektrischen Schmerzschwellen zum Zeitpunkt T1 standardisiert nach 25 Minuten (siehe oben).

Zur Demonstration des zeitlichen Ablaufs der beschriebenen Versuchsabschnitte folgt eine schematische Darstellung der Untersuchung:

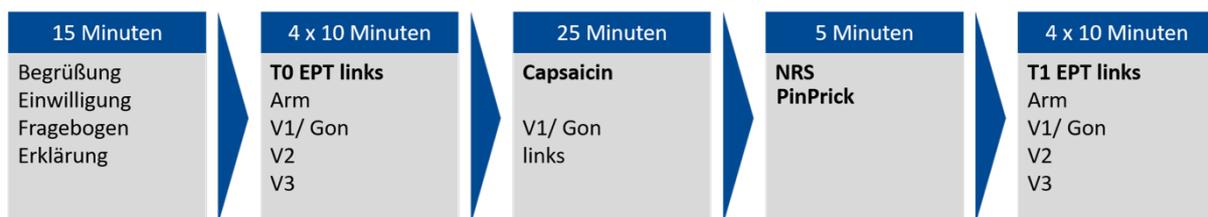


Abbildung 8: Stimulationsleitbild

**T0:** Baseline-Messung der elektrischen Schmerzschwellen über den vier linksseitigen Messlokalisationen Arm, V2, V3, sowie V1 (Gruppe GON) oder GON (Gruppe V1)

**Capsaicin:** Applikation der Capsaicin-Lösung linksseitig über GON (Gruppe GON) oder V1 (Gruppe V1), im Anschluss 20-minütige Einwirkzeit

**NRS und PinPrick:** Bewertung der Empfindung im Capsaicin-Areal auf NRS von null bis zehn sowie Testung auf Hypoalgesie bzw. Taubheitsgefühl und Hyperalgesie in diesem Bereich mit PinPrick 256 mN

**T1:** Wiederholung der Messung der elektrischen Schmerzschwellen über den gleichen vier Messlokalisationen wie in T0

Quelle: eigene Abbildung

## 2.9 Datenanalyse und Statistik

Die erste Datenanalyse fand unter Einschluss sämtlicher Probanden statt, welche die Versuchsteilnahme vollständig abgeschlossen hatten (Versuchsgruppe 1: n=38, Versuchsgruppe 2: n=37). Im Anschluss erfolgte die Überprüfung der Messergebnisse auf die zuvor in einer Präregistrierung festgelegten Kriterien:

- EPT nicht kleiner als 0,15 mA oder größer als 5 mA,
- Standardabweichung der zwei EPT-Bestimmungsdurchläufe im Kontrollareal Arm größer als 30 %.

Dies diente der Sicherstellung eines ausreichenden Konzentrationsvermögens der Probanden und der Voraussetzung des Verständnisses bzw. Umsetzungsvermögens der Aufgabenstellung.

Die eingeschlossenen Datensätze wurden mithilfe von SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 26) ausgewertet. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde auf Normalverteilung untersucht. Dieser Test ist für metrische (kardinal) skalierte Merkmale geeignet und für unsere Datenanalyse Mittel der Wahl, da er auch bei geringem Stichprobenumfang (weniger als 100 Probanden) vergleichsweise aussagekräftige Ergebnisse liefert. Das Ergebnis zeigte, dass weder in der ersten noch in der zweiten Interventionsgruppe eine Normalverteilung vorlag und auch nicht durch eine Transformation – wie im Protokoll der Vorstudie beschrieben oder in der Vorregistrierung erwähnt – erzielt werden konnte. Infolgedessen wurde der Wilcoxon signed-rank test verwendet, der als nicht-parametrisches Äquivalent zum t-Test für abhängige Stichproben zu verstehen ist. Ein zweiseitiger P-Wert von 0,05 wurde als signifikant angesehen. Die zuvor getesteten Regionen, ipsilateral V1 und GON, wurden einseitig getestet und ein P-Wert von 0,05 als signifikant erachtet. Es folgt ein Flow-Diagramm, welches der Verbildlichung der beschriebenen Rekrutierung einer Ausgangsgruppe von gesunden Probanden, deren Unterteilung nach Zufallsprinzip in die Gruppen GON und V1 als auch dem Ausschluss

einer gewissen Anzahl von Probanden durch Prüfung der Messdaten auf die präregistrierten Kriterien sowie der dadurch resultierenden endgültigen Teilnehmerzahl der GON und V1-Gruppe dienen soll, deren Daten letztlich in die Statistik eingehen und im Ergebnisteil dieser Arbeit repräsentiert werden.

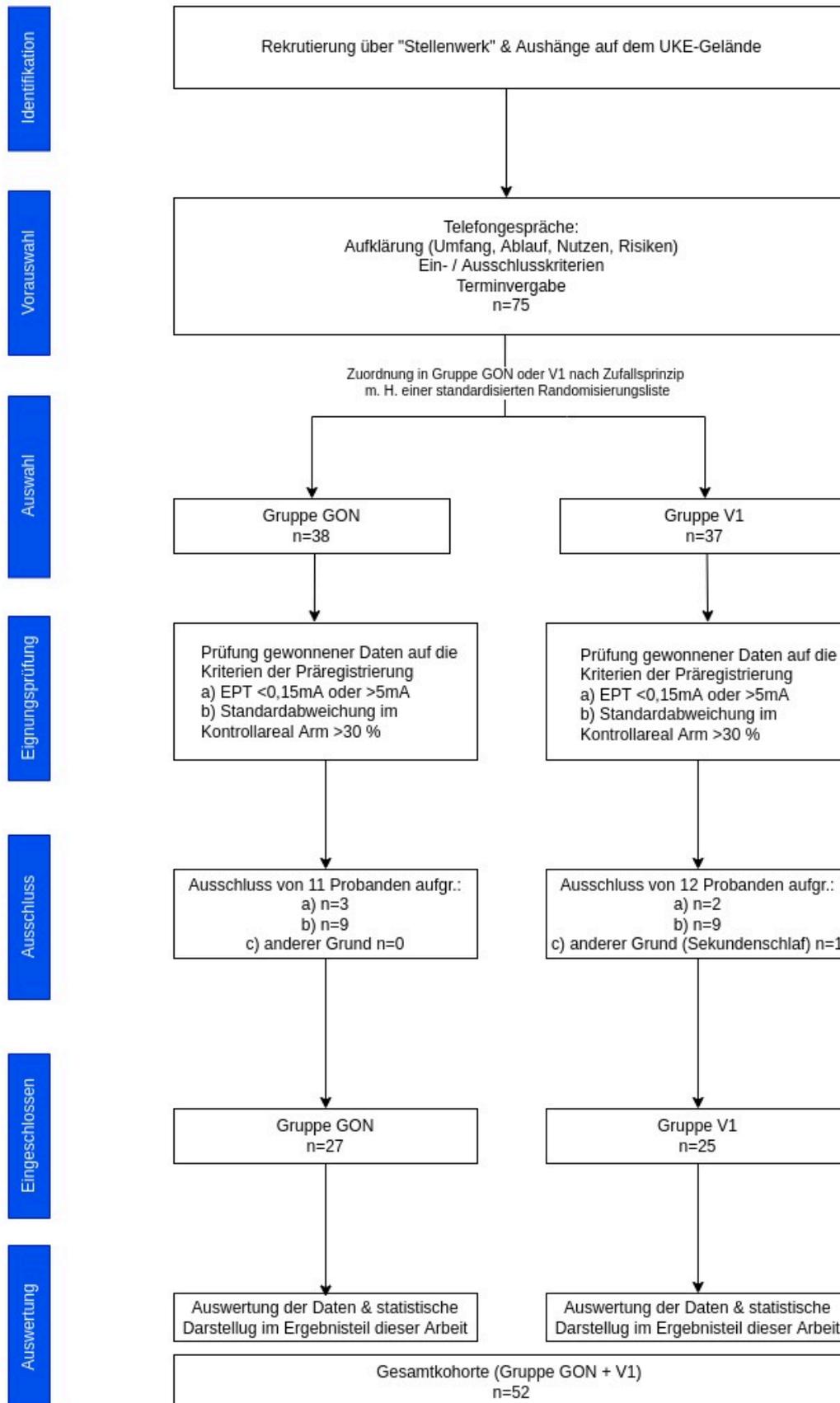


Abbildung 9: Mehrphasiger Auswahlprozesses zwecks Rekrutierung von geeigneten Probanden

Quelle: eigene Abbildung

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Demografie des Patientenkollektivs

Die demografischen Daten der vorliegenden Arbeit zeigten letztlich eine ähnliche Alters- sowie Geschlechtsverteilung insgesamt als auch zwischen den Interventionsgruppen wie jene der Vorarbeit. GON-Gruppe: 17 Frauen und 10 Männer {mittleres Alter  $\bar{x}$  SD: 27,2 Jahre  $\pm$  8,1} und V1-Gruppe: 13 Frauen und 12 Männer {mittleres Alter  $\bar{x}$  SD: 31,2 Jahre  $\pm$  11,3}.

Mit den Daten dieser Studie ließen sich die Ergebnisse der Vorarbeit an einer unabhängigen größeren Kohorte robust reproduzieren. Der Wilcoxon-Test der GON-Gruppe zeigte einen signifikanten Anstieg der EPTs auf der jeweils ipsilateralen V1 (EPT in mA: 0,938  $\pm$  0,77 versus (vs.) 1,562  $\pm$  1,209 P, 0,001, einseitig), V2 (EPT in mA: 0,705  $\pm$  0,489 vs. 0,938  $\pm$  0,834, P 5 0,006, zweiseitig) und V3 (EPT in mA: 1,0  $\pm$  0,699 vs. 1,347  $\pm$  1,028, P 5 0,002, zweiseitig) nach 25 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert. Ferner zeigte der Wilcoxon-Test der V1-Gruppe ein ähnliches Ergebnis mit einem signifikanten Anstieg des EPTs auf dem jeweils ipsilateralen GON (EPT in mA: 1,02  $\pm$  0,588 vs. 1,351  $\pm$  0,911, P 5 0,001, einseitig), V2 (EPT in mA: 0,859  $\pm$  0,588 vs. 1,025  $\pm$  0,748, P 5 0,04, zweiseitig) und V3 (EPT in mA: 1,087  $\pm$  0,637 vs. 1,51  $\pm$  1,14, P 5 0,004, zweiseitig) nach 25 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert. Im Kontrollareal Arm kam es in Gruppe 1 und 2 zu keinen signifikanten Veränderungen nach der Intervention mittels Capsaicin. Es folgen Tabellen und Graphen zur Gesamtübersicht und Verbildlichung der Datenlage, siehe Tabellen 1-4 und Abbildungen 10-11.

### 3.2 Deskriptive Statistik der Elektrischen Schmerzschwelle Protokoll 2

Deskriptive Statistik der Elektrischen Schmerzschwelle (Electrical Pain Threshold, EPT) der GON-Gruppe nach Ausschluss von Probanden (n=27)

Tabelle 1: Vorkommende Minima und Maxima der gemessenen EPT der GON-Gruppe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
EPT Regio V1 zum Zeitpunkt T0	27	,21	3,15	,9381	,77012
EPT Regio V2 zum Zeitpunkt T0	27	,20	2,08	,7044	,48886
EPT Regio V3 zum Zeitpunkt T0	27	,29	2,96	1,0033	,69890
EPT Regio Arm zum Zeitpunkt T0	27	,30	3,60	1,6222	,86955
EPT Regio V1 zum Zeitpunkt T1	27	,24	4,02	1,5615	1,20952
EPT Regio V2 zum Zeitpunkt T1	27	,16	2,99	,9781	,83401
EPT Regio V3 zum Zeitpunkt T1	27	,25	4,16	1,3474	1,02765
EPT Regio Arm zum Zeitpunkt T1	27	,23	4,26	1,6893	1,06588
Gültige Werte (Listenweise)	27				

Quelle: eigene Darstellung

Messung in den verschiedenen Arealen (V1, V2, V3, Arm) zum Zeitpunkt T0 und Zeitpunkt T1. Kein Wert liegt mehr unter oder über dem in den Präregistrierungskriterien festgelegten Minimum (0,15 mA) oder Maximum (5,0 mA).

Es folgt eine weitere Tabelle zur Veranschaulichung des zuvor dargestellten Sachverhalts in Bezug auf die V1-Gruppe.

Deskriptive Statistik der Elektrischen Schmerzschwelle (Electrical Pain Threshold, EPT) der V1-Gruppe nach Ausschluss von Probanden (n=25)

Tabelle 2: Vorkommende Minima und Maxima der gemessenen EPT der V1-Gruppe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
EPT Regio GON zum Zeitpunkt T0	25	,25	3,17	1,0204	,74829
EPT Regio V2 zum Zeitpunkt T0	25	,19	2,67	,8588	,58847
EPT Regio V3 zum Zeitpunkt T0	25	,24	2,54	1,0868	,63688
EPT Regio Arm zum Zeitpunkt T0	25	,49	4,06	1,8696	1,19120
EPT Regio GON zum Zeitpunkt T1	25	,25	3,93	1,3516	,91123
EPT Regio V2 zum Zeitpunkt T1	25	,22	2,70	1,0248	,74754
EPT Regio V3 zum Zeitpunkt T1	25	,34	4,14	1,5096	1,13959
EPT Regio Arm zum Zeitpunkt T1	25	,44	4,84	1,9436	1,11308
Gültige Werte (Listenweise)	25				

Quelle: eigene Darstellung

Messung in den verschiedenen Arealen (GON, V2, V3, Arm) zum Zeitpunkt T0 und Zeitpunkt T1. Kein Wert liegt mehr unter oder über dem in den Präregistrierungskriterien festgelegten Minimum (0,15 mA) oder Maximum (5,0 mA).

Im Folgenden veranschaulichen zwei Tabellen die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die GON- & V1-Gruppen.

Tabelle 3: Wilcoxon-Test GON-Gruppe

	V1	V2	V3	Arm
Z	-4,289 <sup>b</sup>	-2,728 <sup>b</sup>	-3,112 <sup>b</sup>	-1,202 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,006	,002	,230

Quelle: eigene Darstellung

Testung der abhängigen Variablen (Elektrische Schmerzschwellen in den Messarealen V1, V2, V3, Arm) auf signifikante Änderungen nach der Intervention mittels Capsaicin 2,5 % über GON (von Zeitpunkt T0 zu T1).

Bei gerichteten Hypothesen  $\alpha < 0,025$  = signifikant (betrifft V1), bei ungerichteten Hypothesen  $\alpha < 0,05$  = signifikant (betrifft V2 und V3).

b. Basiert auf negativen Rängen.

Tabelle 4: Wilcoxon-Test V1-Gruppe

	GON	V2	V3	Arm
Z	-3,027 <sup>b</sup>	-2,058 <sup>b</sup>	-2,858 <sup>b</sup>	-,363 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,040	,004	,716

Quelle: eigene Darstellung

Testung der abhängigen Variablen (elektrische Schmerzschwellen in den Messarealen GON, V2, V3, Arm) auf signifikante Änderungen nach der Intervention mittels Capsaicin 2,5 % auf V1 (von Zeitpunkt T0 zu T1).

Bei gerichteten Hypothesen  $\alpha < 0,025$  = signifikant (betrifft GON), bei ungerichteten Hypothesen  $\alpha < 0,05$  = signifikant (betrifft V2 und V3).

b. Basiert auf negativen Rängen.

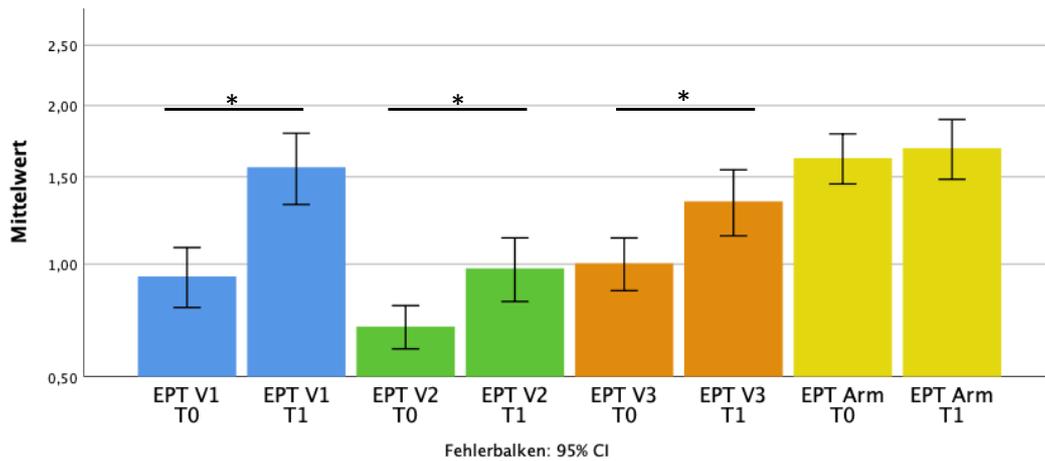


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der EPTs über die Zeit der GON-Gruppe

Quelle: eigene Abbildung

Darstellung der Mittelwerte der EPTs in den verschiedenen Arealen (V1, V2, V3, Arm) in der GON-Gruppe (Sensitisierung von GON mittels Capsaicin 2,5 %) über die Zeit (Zeitpunkt T0 = vor Sensitisierung mittels Capsaicin versus Zeitpunkt T1 = nach Sensitisierung mittels Capsaicin).

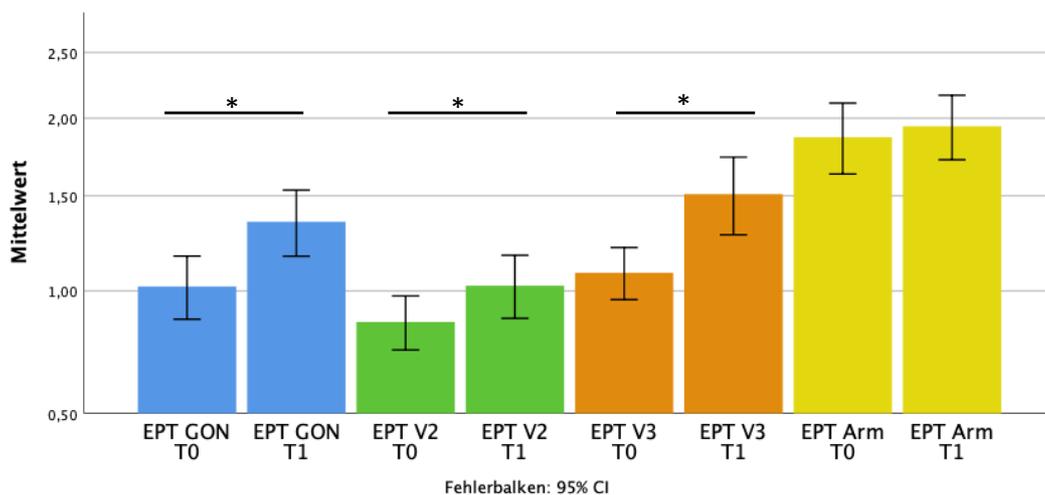


Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte der EPTs über die Zeit der V1-Gruppe

Quelle: eigene Abbildung

Darstellung der Mittelwerte der Elektrischen Schmerzschwellen (EPT) in den verschiedenen Arealen (GON, V2, V3, Arm) in V1-Gruppe (Sensitisierung von V1 mittels Capsaicin 2,5 %) über die Zeit (Zeitpunkt T0 = vor Sensitisierung mittels Capsaicin versus Zeitpunkt T1 = nach Sensitisierung mittels Capsaicin).

## 4. Diskussion

Die Daten der vorliegenden präregistrierten Studie zeigen, dass das menschliche trigeminale Dermatome funktionell mit dem okzipitalen Dermatome oder genauer gesagt mit dem sensorischen Bereich des GON verbunden ist. Die Ergebnisse einer Vorstudie konnten valide reproduziert werden. Darüber hinaus ist der Hauptbefund der vorliegenden Arbeit, dass alle drei Trigemini-Äste auf Stimulation des okzipitalen Systems reagieren. Die Daten geben somit nicht nur Grund zur Annahme, dass die in Tierstudien gewonnenen Erkenntnisse auf die menschliche Physiologie übertragen werden können, sondern ergänzen die bestehenden Theorien um eine neue räumliche Komponente. Der Grund für eine erweiterte Modulation auf alle drei Trigemini-Äste könnte die zwiebelartige zentrale Repräsentation des sensorischen Inputs aus dem Gesicht im Hirnstamm sein. Dieser Theorie zufolge würden dadurch alle drei Trigemini-Äste in einer Ebene oder einem Segment mit einer repräsentativen Akzentuierung jedes Asts auf verschiedenen Ebenen platziert, wobei der kranialste Teil auf der untersten Ebene in der Nähe der Halsnerven C1/C2 liegt (DaSilva et al. 2002). Die Daten aus der Asmussen-Studie zeigen, dass eine nozizeptive Sensibilisierung von V1 zu einer bilateralen Erhöhung des EPT bei GON führt, entgegengesetzt jedoch nicht (Asmussen 2020). Zusammen genommen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wird ein Abnehmen der Effektgröße von V1 oder GON zu V3 deutlich, wobei V2 den kleinsten modulierenden Effekt aufweist. Dies gibt Grund zur Annahme, dass eine komplexere Somatotopie in Form einer zwiebelartigen Repräsentation der trigeminalen Dermatome auf Hirnstammebene zugrunde liegt, die zu der zentralen Repräsentation der rezeptiven Felder führt (Edvinsson et al. 2020). Bisher absolvierte Tierversuche im Forschungsfeld der Kopf- und Gesichtsschmerzentsstehung zeigten, dass eine Sensibilisierung des einen Systems eine Übererregbarkeit im anderen System

zur Folge hatte (T. Bartsch und Goadsby 2003a). Überträgt man diese Erkenntnis auf diesen Versuch, wäre zu erwarten, dass eine nozizeptive Sensibilisierung von Capsaicin-empfindlichen Nervenfasern zu einer Sensibilisierung führt, die sich in einer Abnahme der Schmerzschwellen äußert (Henrich et al. 2015). Capsaicin sensibilisiert die freien Nervenendungen im Hautareal. Die EPTs im jeweils anderen neuralen System werden moduliert. Allerdings zeigte sich, dass die EPTs anstiegen, d. h. die Schmerzhaftigkeit abnahm. Man könnte argumentieren, dass eine kurzzeitige dynamische kutane Sensibilisierung gegebenenfalls nicht mit einem sensibilisierten Kern auf Hirnstammebene gleichzusetzen ist, anders als z. B. bei Migräne-Attacken vermutet wird (Burstein et al. 2000) und anders als in den Tierversuchen dargestellt. Das vorliegend vorgestellte Studiendesign hat nicht den Anspruch, die Pathophysiologie der Migräne widerzuspiegeln. Vielmehr zeigt unsere Studie einen funktionellen Ansatz auf, der einige Aspekte des Kopfschmerzsyndroms erklären kann und eine mögliche Antwort darauf gibt, worin die Wirkungsweise des GON-Blocks bei primären Kopfschmerzerkrankungen begründet sein könnte. Eine Möglichkeit, die (pathophysiologische) Situation einer primären Kopfschmerzerkrankung zu simulieren, wäre z. B., anstelle von kutanen (somatischen) Sensibilisierungen auf subdermale oder intramuskuläre Capsaicin-Injektionen zurückzugreifen. Die vorliegende Studie zeigt allerdings, dass die Hypothese mit der verwendeten Capsaicin-Menge und -Konzentration belegt werden kann. Ein weiterer Erklärungsgrund für den Anstieg der EPTs könnte darin bestehen, dass dies auf eine Capsaicin-induzierte sekundäre Hyperästhesie zurückzuführen sei. Dieses Phänomen wurde für nicht nozizeptive Sinnesqualitäten wie Berührungsempfindungen beschrieben und hatte ein Areal der Taubheit zur Folge (Magerl und Treede 2004). Letztlich scheint dies allerdings unwahrscheinlich, da in diesem Studiendesign eine eher geringe, lokal applizierte Capsaicin-Konzentration verwendet wurde. Dies wiederum führt zu der Frage, ob die gewählte Capsaicin-Konzentration nicht vielleicht

zu gering war, um eine tatsächliche Sensibilisierung zu gewährleisten. Da alle Probanden die Capsaicin-Anwendung als schmerzhaft beschrieben, ist davon auszugehen, dass die Konzentration hoch genug war und schon aus ethischen Gründen eine Erhöhung zweifelhaft ist. Ein anderer Erklärungsansatz für den Anstieg der EPTs wäre die Rekrutierung endogener absteigender antinozizeptiver Afferenzen (Bhave et al. 2003) oder die diffuse noxische Hemmungskontrolle von Schmerz (Le Bars et al. 1979). Es ließen sich jedoch keine EPT-Modulationen im Kontrollareal des ipsilateralen Unterarms feststellen. Dies schließt zumindest einfache systemische antinozizeptive Mechanismen sowie longitudinale Unterschiede der Aufmerksamkeit aus. Eine weitere Erklärung könnte darin bestehen, dass die Schmerzverarbeitung von hemmenden, auf segmentaler Ebene verbundenen Interneuronen zu einem gewissen Maß zu einer lateralen Hemmung im Hirnstamm führen könnte (Lu und Perl 2003). Bei der lateralen Inhibierung handelt es sich um ein Phänomen, welches die räumliche Summierung von Schmerz begrenzt und wichtige intrinsische Komponente der nozizeptiven Informationsverarbeitung auf Bahnebene darstellt. Auch der umgekehrte Effekt ist bereits gut untersucht (Veldman und Goris 1996). Da die trigeminalen und okzipitalen Hirnstammkerne in direkter Nachbarschaft zu verordnen sind, lässt sich durch das Phänomen der lateralen Inhibierung erklären, weshalb eine Sensibilisierung in einem System (z. B. GON) nicht automatisch zu einer Sensibilisierung im anderen System führt, sondern im Gegenteil, stärkere Reize notwendig sind, um eine schmerzhaft empfindung zu provozieren. Interessanterweise kann eine Störung der Funktion der lateralen Inhibierung ein Ausstrahlen einiger Arten von chronischen Kopfschmerzen zur Folge haben. Dies wiederum könnte erklären, warum bei Patienten mit Migräne oder anderen primären Kopfschmerzerkrankungen der Kopfschmerz auch mit Nackenschmerzen vergesellschaftet ist (Schwarz et al. 2021). Ein weiteres Phänomen, das im Kontext der Studienergebnisse berücksichtigt wurde, ist der „session effect“. Ein session effect

im Allgemeinen beschreibt das Phänomen, dass während einer Messung, in der jegliche relevanten und bekannten Faktoren kontrolliert sind, eine Korrelation bezüglich der im Interesse stehenden und zu untersuchenden Variablen auftritt, die folglich auf einen nicht kontrollierten und gegebenenfalls unbekanntem Faktor zurückzuführen sein muss – den session effect (Fréchette 2006).

Es ist zu hinterfragen, ob ein session effect in Form von mangelndem Konzentrationsvermögen oder Umsetzungsschwierigkeiten von einigen Probanden die Ergebnisse verfälscht haben oder etwa der Unterschied der EPTs von T0 zu T1 auf gewonnenes Selbstvertrauen und Sicherheit der Probanden gegenüber der zu absolvierenden Aufgabe zurückzuführen sein könnte.

Um dies bestmöglich verhindern und ausschließen zu können, wurden bereits bei der Entwicklung des Studiendesigns verschiedene Aspekte berücksichtigt. Zum einen dient die auf die standardisierte Erklärung des Studienablaufs reduzierte Kommunikation zwischen Versuchsdurchführer und Proband dem Zweck, die mögliche Beeinflussung der Probanden durch den Versuchsdurchführenden zu minimieren. Darüber hinaus sitzen die Probanden dem Leiter des Experiments mit dem Rücken zugewandt in Blickrichtung Tür und tragen Kopfhörer. Dies soll verhindern, dass die Probanden durch Beobachtung der Versuchsdurchführenden auf eine Art Feedback ihrer Leistung schließen können. Durch das angestrebte Reißverschlussdesign überschneiden sich die Anwesenheitszeiten der Probanden nicht und sie befinden sich stets alleine und ohne Kontakt zu anderen Probanden im Verhaltenslabor. Der Aufbau des Labors wurde während des Zeitraums der Studiendurchführung nicht verändert. Ein weiterer wichtiger Punkt zur Prävention bzw. zum Erkennen von session effects, wie schon bei der angestrebten Ausräumung von Einflussnahme der zuvor erwähnten physiologischen Modelle, sind die Messungen im Kontrollareal Arm bei jedem Probanden. Dadurch war es möglich, Probanden herauszufiltern, die eine zu große Varianz in ihren

Messwerten diesbezüglich aufwiesen, was ein Indiz für Konzentrationsschwierigkeiten oder Verständnis bzw. Umsetzungsprobleme der Aufgabenstellung sein kann. Die Möglichkeit, dass eine in Messdurchlauf T0 gewonnene Sicherheit und ein Trainingseffekt der Probanden gegenüber der Versuchsaufgabe oder größere Gelassenheit gegenüber den schmerzhaften Reizen, die EPTs in T1 höher ausfallen lässt, ist ebenfalls auszuschließen, da es im Kontrollareal Arm zu keiner signifikanten Erhöhung der EPTs kam und es als unwahrscheinlich zu erachten ist, dass ein solcher Effekt nur Auswirkungen auf die anderen Areale, jedoch nicht auf das Kontrollareal hat. Demnach ist auch dieser Erklärungsansatz letztlich unwahrscheinlich.

#### 4.1 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die beiden Nervensysteme, die den Vorderkopf (Nervus trigeminus) und den Hinterkopf (Nervus occipitalis) innervieren, eine funktionelle Einheit bilden, bei welcher der Schmerzengang in einem System zu der Modulation der EPTs im anderen System führt. Dies kann sich durch eine Konvergenz nozizeptiver Afferenzen oder die Rekrutierung lateral hemmender Neurone auf Hirnstammebene erklären lassen. Da es sich bei jenen Neuronen um die wichtigsten Relaisneuronen für den nozizeptiven afferenten Input aus den Hirnhäuten und zervikalen Strukturen handelt, können die hier beschriebenen Ergebnisse auch viele klinische Facetten primärer Kopfschmerzerkrankungen erklären.

Im Hinblick darauf, welche Fragen die Studie unbeantwortet lässt und/oder aufwirft, werden im Folgenden mögliche Limitationen der Studie in Erwägung gezogen. So ist festzuhalten, dass die Daten einer sehr homogenen Probanden-Demografie in die Auswertung eingegangen sind. Da die Probanden hauptsächlich über die Seite Stellenwerk rekrutiert werden konnten, ist der Altersdurchschnitt relativ jung, da Studenten dieses Portal häufig kennen und nutzen. Zum Teil hatten einige Probanden entweder

durch ihr eigenes Studium Erfahrungen mit dem Ablauf und der Durchführung von klinischen Studien oder hatten bereits selber an verschiedenen Studien als Probanden teilgenommen. Inwiefern dies deren Teilnahme und Verhalten in der hier beschriebenen Studie beeinflusst, lässt sich nicht konkret evaluieren. Um zu vermeiden, dass potenzielle Studienteilnehmer bereits an zu ähnlichen Studien teilgenommen hatten, wurde dies im telefonischen Vorgespräch erfragt. Dennoch wäre es für fortführende Versuche eventuell von Vorteil, ältere Probanden zu untersuchen. Eine weitere Limitation könnte im Festlegen der Messlokalisierung von GON bei den einzelnen Probanden vorliegen. Diese erfolgte manuell durch Kontrolle der Druckempfindlichkeit, um die individuelle korrekte anatomische Lage zu bestimmen. Eine möglicherweise genauere Lokalisation von GON (durch z. B. Ultraschall) könnte in zukünftigen Versuchen eventuell mittels Nervenstimulator erfolgen.

Darüber hinaus haben wir in unserer Studie lediglich gesunde Probanden untersucht. Es wäre interessant und tatsächlich klinisch wichtig, Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen zu untersuchen. Zuletzt könnte die Übertragung des Versuchsmodells in die funktionelle Bildgebung dem „Sichtbarmachen“ der vermuteten funktionellen Interaktion zwischen den thematisierten neuronalen Systemen dienen und ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Physiologie ermöglichen.

## Abstract

Das in der Wissenschaft bereits etablierte Konzept des trigemino-zervikalen Komplexes ist anhand von Tierstudien gut dokumentiert, während beim Menschen diesbezüglich lediglich wenige direkte Hinweise vorliegen. In dieser Studie wurde die funktionelle Beziehung zwischen der trigeminalen und okzipitalen Region untersucht, indem die elektrischen Schmerzschwellen einer Region gemessen wurden, nachdem die andere Region stimuliert wurde. Die Studie basiert auf einem einfach verblindeten, randomisierten Protokoll. Unter Berücksichtigung einer explorativen Vorstudie (Asmussen 2020) wurde für diese Studie eine Präregistrierung mit festgelegten Hypothesen durchgeführt. Eine unabhängige Kohorte von 52 gesunden Teilnehmern konnte in die Auswertung aufgenommen werden und die EPTs des Dermatoms von V1, GON, des linken Unterarms, sowie zusätzlich die ipsilateralen Dermatome V2 und V3 vor und nach der Anwendung von Capsaicin gemessen werden. Mittels einseitiger Testung zeigten die Daten, dass die Stimulation des GON mit Capsaicin die EPTs ipsilateral an allen 3 trigeminalen Dermatomen erhöhte und dass die trigeminale Stimulation an V1 zu einer ipsilateralen Erhöhung der EPTs an GON, V2 und V3 führte. Die Ergebnisse der explorativen Vorstudie ließen sich somit valide reproduzieren und die räumlichen Komponenten konnten aufgrund der neu gewonnenen Erkenntnisse ergänzt werden. Diese Befunde deuten auf eine starke funktionelle Wechselwirkung zwischen dem trigeminalen und okzipitalen System beim Menschen hin, welche durch segmentale Hemmung auf Hirnstammebene erklärt werden könnte.

The concept of the trigeminocervical complex, already established in the scientific community, is well documented from animal studies, whereas little direct evidence is available in this regard in humans. In this study, the functional relationship between

the trigeminal and occipital regions was investigated by measuring the electrical pain thresholds of one region after the other region was stimulated. The study was based on a single-blinded, randomized protocol. Considering an exploratory preliminary study (Asmussen 2020), a preregistration with defined hypotheses was performed for this study. An independent cohort of 52 healthy participants could be included in the evaluation and the EPTs of the dermatome of V1, GON, of the left forearm, and additionally the ipsilateral dermatomes V2 and V3 were measured before and after the application of capsaicin. Using unilateral testing, the data showed that stimulation of the GON with capsaicin increased EPTs ipsilaterally at all three trigeminal dermatomes and that trigeminal stimulation at V1 resulted in an ipsilateral increase in EPTs at GON, V2, and V3. Thus, the results of the exploratory preliminary study could be validly reproduced and the spatial components supplemented on the basis of the newly obtained findings. These findings suggest a strong functional interaction between the trigeminal and occipital systems in humans, which could be explained by segmental inhibition at the brainstem level.

## Literaturverzeichnis

- Afridi, S. K., Shields, K. G., Bhola, R., & Goadsby, P. J. (2006). Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *PAIN*, *122*(1), 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.016>
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, *1000*(1–2), 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, *88*(6), 1086–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Anand, P., & Bley, K. (2011). Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia*, *107*(4), 490–502. <https://doi.org/10.1093/bja/aer260>
- Anthony, M. (2000). Cervicogenic headache: prevalence and response to local steroid therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *18*(2 Suppl 19), S59-64.
- Ashkenazi, A., & Levin, M. (2007). Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? *Current Pain and Headache Reports*, *11*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s11916-007-0195-3>
- Asmussen, K. (2020). *Funktioneller Zusammenhang des ersten Astes des Nervus trigeminus (V1) und des Nervus occipitalis major bei gesunden Probandinnen und Probanden*. Universität Hamburg.
- Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., et al. (2020). *Duale Reihe Anatomie* (5. Aufl.). Thieme.

- Barnett, M. W., & Larkman, P. M. (2007). The action potential. *Practical Neurology*, 7(3), 192–197.
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2003a). Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 8), 1801–1813. <https://doi.org/10.1093/brain/awg190>
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2003b). Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*, 126(8), 1801–1813. <https://doi.org/10.1093/brain/awg190>
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2005). Anatomy and Physiology of Pain Referral Patterns in Primary and Cervicogenic Headache Disorders. *Headache Currents*, 2(2), 42–48. <https://doi.org/10.1111/j.1743-5013.2005.20201.x>
- Bartsch, Thorsten, & Goadsby, P. J. (2002). Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*, 125(7), 1496–1509. <https://doi.org/10.1093/brain/awf166>
- Basedau, H., Oppermann, T., Gundelwein Silva, E., Peng, K.-P., & May, A. (2022). Galcanezumab modulates Capsaicin-induced C-fiber reactivity. *Cephalalgia*, 42(13), 1331–1338. <https://doi.org/10.1177/03331024221112906>
- Bathla, G., & Hegde, A. N. (2013). The trigeminal nerve: an illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clinical Radiology*, 68(2), 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.05.019>
- Baumgärtner, U. (2010). [Nociceptive system: Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(2), 105–113. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0904-4>
- Baumgärtner, Ulf, Magerl, W., Klein, T., Hopf, H. C., & Treede, R.-D. (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms

- of neuropathic pain. *PAIN*, 96(1), 141. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00438-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00438-9)
- Bender, I. B. (2000). Pulpal Pain Diagnosis—A Review. *Journal of Endodontics*, 26(3), 175–179. <https://doi.org/10.1097/00004770-200003000-00012>
- Benoliel, R., & Gaul, C. (2017). Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*, 37(7), 680–691. <https://doi.org/10.1177/0333102417706349>
- Bhave, G., Hu, H.-J., Glauner, K. S., Zhu, W., Wang, H., Brasier, D. J., et al. (2003). Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(21), 12480–12485. <https://doi.org/10.1073/pnas.2032100100>
- Bogduk, N., & Govind, J. (2009). Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(10), 959–968. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70209-1)
- Borges, A., & Casselman, J. (2010a). Imaging the trigeminal nerve. *European Journal of Radiology*, 74(2), 323–340. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.006>
- Borges, A., & Casselman, J. (2010b). Imaging the trigeminal nerve. *European Journal of Radiology*, 74(2), 323–340. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.006>
- Bradshaw, H. B., Raboune, S., & Hollis, J. L. (2013). Opportunistic activation of TRP receptors by endogenous lipids: Exploiting lipidomics to understand TRP receptor cellular communication. *Life Sciences*, 92(8), 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.11.008>
- Burstein, R., Cutrer, M. F., & Yarnitsky, D. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, 123(8), 1703–1709. <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1703>

- Busch, V., Frese, A., & Bartsch, T. (2004). Der trigeminozervikale Komplex. *Der Schmerz*, 18(5), 404–410. <https://doi.org/10.1007/s00482-004-0347-x>
- Carron, H. (1978). Relieving pain with nerve blocks. *Geriatrics*, 33(4), 49–57.
- 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. <https://doi.org/10.1038/39807>
- Chan, A. W., MacFarlane, I. A., Bowsher, D., & Campbell, J. A. (1992). Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(1), 56–59.
- Choi, I., & Jeon, S. R. (2016). Neuralgias of the Head: Occipital Neuralgia. *Journal of Korean Medical Science*, 31(4), 479–488. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.4.479>
- Chong, C. D., Schwedt, T. J., & Hougaard, A. (2019). Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(4), 650–669. <https://doi.org/10.1177/0271678X17740794>
- Chowdhury, D., Datta, D., & Mundra, A. (2021). Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review. *Neurology India*, 69(Supplement), S228–S256. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315993>
- Damasio, H., & Damasio, A. R. (1989). *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- DaSilva, A. F. M., Becerra, L., Makris, N., Strassman, A. M., Gonzalez, R. G., Geatrakis, N., & Borsook, D. (2002). Somatotopic Activation in the Human Trigeminal Pain Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 22(18), 8183–8192. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-08183.2002>

- De Laat, A. (2020). Differential diagnosis of toothache to prevent erroneous and unnecessary dental treatment. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(6), 775–781. <https://doi.org/10.1111/joor.12946>
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3760–3772. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Edvinsson, J. C. A., Viganò, A., Alekseeva, A., Alieva, E., Arruda, R., De Luca, C., et al. (2020). The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1>
- Eftekhari, S., & Edvinsson, L. (2011). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neuroscience*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-112>
- Ehrenstein, B. (2020). Diagnostik, Therapie und Prophylaxe des Herpes zoster. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79(10), 1009–1017. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00915-y>
- Fréchette, G. (2006). Session Effects in the Laboratory. *Experimental Economics*, 15. <https://doi.org/10.2139/ssrn.1937814>
- Freeman, R., Chase, K. P., & Risk, M. R. (2003). Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy. *Neurology*, 60(3), 465–470. <https://doi.org/10.1212/WNL.60.3.465>
- Frias, B., & Merighi, A. (2016a). Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules*, 21(6), 797. <https://doi.org/10.3390/molecules21060797>
- Frias, B., & Merighi, A. (2016b). Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules*, 21(6), 797. <https://doi.org/10.3390/molecules21060797>

- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience (New York, N.Y.)*, 3(2), 89–97.
- Geber, C., Scherens, A., Pfau, D., Nestler, N., Zenz, M., Tölle, T., et al. (2009). Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore. *Der Schmerz*, 23(1), 65–69.  
<https://doi.org/10.1007/s00482-008-0771-4>
- Gerwin, R. (2020). Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial Pain Syndrome—An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(19), 7012.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph17197012>
- Gierse-Plogmeier, B., Colak-Ekici, R., Wolowski, A., Gralow, I., Marziniak, M., & Evers, S. (2009). Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10(4), 249–254. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0118-2>
- Graff-Radford, S., Gordon, R., Ganal, J., & Tetradis, S. (2015). Trigeminal neuralgia and facial pain imaging. *Current Pain and Headache Reports*, 19(6), 19.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-015-0495-y>
- Hassona, Y., El- Ma'aita, A., Amarin, J., & Tae, A. A. (2019). Diagnostic delay and suboptimal management in persistent idiopathic facial pain and persistent dentoalveolar pain; a cross-sectional study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(6), 498–503.  
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.02.013>
- Helme, R. D., & McKernan, S. (1985). Neurogenic flare responses following topical application of capsaicin in humans. *Annals of Neurology*, 18(4), 505–509.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410180414>

- Henrich, F., Magerl, W., Klein, T., Greffrath, W., & Treede, R.-D. (2015). Capsaicin-sensitive C- and A-fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Brain*, *138*(9), 2505–2520. <https://doi.org/10.1093/brain/awv108>
- Henssen, D. J. H. A., Kurt, E., Kozicz, T., van Dongen, R., Bartels, R. H. M. A., & van Cappellen van Walsum, A.-M. (2016). New Insights in Trigeminal Anatomy: A Double Orofacial Tract for Nociceptive Input. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*, 53. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00053>
- Indo, Y. (2014). Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons. *European Journal of Neuroscience*, *39*(3), 375–391. <https://doi.org/10.1111/ejn.12448>
- Janis, J. E., Hatef, D. A., Reece, E. M., McCluskey, P. D., Schaub, T. A., & Guyuron, B. (2010). Neurovascular Compression of the Greater Occipital Nerve: Implications for Migraine Headaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *126*(6), 1996. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ef8c6b>
- Julius, D. (2013). TRP channels and pain. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, *29*, 355–384. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155833>
- Jürgens, T. P., Müller, P., Seedorf, H., Regelsberger, J., & May, A. (2012). Occipital nerve block is effective in craniofacial neuralgias but not in idiopathic persistent facial pain. *The Journal of Headache and Pain*, *13*(3), 199–213. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0417-x>
- Kemp, W. J., Tubbs, R. S., & Cohen-Gadol, A. A. (2011). The innervation of the scalp: A comprehensive review including anatomy, pathology, and neurosurgical correlates. *Surgical Neurology International*, *2*, 178. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.90699>

- Khalid, S., & Tubbs, R. S. (2017). Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*, 9(10), e1754. <https://doi.org/10.7759/cureus.1754>
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E. R., & Torebjörk, E. H. (1992). Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *PAIN*, 51(2), 207. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90262-A](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90262-A)
- Kramer, J. L. K., Moss, A. J., Taylor, P., & Curt, A. (2008). Assessment of posterior spinal cord function with electrical perception threshold in spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 25(8), 1019–1026. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0503>
- Kramer, P. R., Strand, J., Stinson, C., Bellinger, L. L., Kinchington, P. R., Yee, M. B., et al. (2017). Role for the Ventral Posterior Medial/Posterior Lateral Thalamus and Anterior Cingulate Cortex in Affective/Motivation Pain Induced by Varicella Zoster Virus. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 11, 27. <https://doi.org/10.3389/fnint.2017.00027>
- Lawson, S. N., Fang, X., & Djouhri, L. (2019). Nociceptor subtypes and their incidence in rat lumbar dorsal root ganglia (DRGs): focussing on C-polymodal nociceptors, A $\beta$ -nociceptors, moderate pressure receptors and their receptive field depths. *Current Opinion in Physiology*, 11, 125–146. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.10.005>
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *PAIN*, 6(3), 283. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)
- Leclercq, D., Thiebaut, J.-B., & Héran, F. (2013). Trigeminal neuralgia. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(10), 993–1001. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.002>

- Lee, M.-G., Kollarik, M., Chuaychoo, B., & Udem, B. J. (2004). Ionotropic and metabotropic receptor mediated airway sensory nerve activation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 17(6), 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2004.09.025>
- Lewis, T. (1926). The Blood Vessels of the Human Skin. *British Medical Journal*, 2(3418), 61–62.
- Lu, Y., & Perl, E. R. (2003). A Specific Inhibitory Pathway between Substantia Gelatinosa Neurons Receiving Direct C-Fiber Input. *The Journal of Neuroscience*, 23(25), 8752–8758. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08752.2003>
- Luedtke, K., & May, A. (2017). Stratifying migraine patients based on dynamic pain provocation over the upper cervical spine. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0808-0>
- Ma, Q.-P., & Woolf, C. J. (1996). Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord. *Pain*, 67(1), 97–106. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03105-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03105-3)
- Maarbjerg, S., Di Stefano, G., Bendtsen, L., & Cruccu, G. (2017). Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment. *Cephalalgia*, 37(7), 648–657. <https://doi.org/10.1177/0333102416687280>
- Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(10), 1574–1582. <https://doi.org/10.1111/head.12441>
- Magerl, W., & Treede, R.-D. (2004). Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neuroscience Letters*, 361(1–3), 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.001>

- Marur, T., Tuna, Y., & Demirci, S. (2014). Facial anatomy. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.022>
- Masson, E. (2021, September). Intracranial nociception. *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1468154/alertePM>. Zugegriffen: 9. Februar 2023
- Mermet-Joret, N., Alba-Delgado, C., Descheemaeker, A., Gabrielli, F., Dallel, R., & Antri, M. (2022). Postnatal development of inner lamina II interneurons of the rat medullary dorsal horn. *PAIN*, 163(5), 984. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002459>
- Messlinger, K., Balczak, L. K., & Russo, A. F. (2020). Cross-talk signaling in the trigeminal ganglion: role of neuropeptides and other mediators. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 431–444. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02161-7>
- Mosser, S. W., Guyuron, B., Janis, J. E., & Rohrich, R. J. (2004). The Anatomy of the Greater Occipital Nerve: Implications for the Etiology of Migraine Headaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 113(2), 693. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000101502.22727.5D>
- Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., et al. (2016). Quantitative sensory testing (QST). English version. *Der Schmerz*. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2>
- Murray, I., Bhanot, G., & Bhargava, A. (2021). Neuron-Glia-Immune Triad and Cortico-Limbic System in Pathology of Pain. *Cells*, 10(6), 1553. <https://doi.org/10.3390/cells10061553>
- Nguyen, J. D., & Duong, H. (2022). Neurosurgery, Sensory Homunculus. In *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549841/>. Zugegriffen: 10. Februar 2023

- Nóbrega, J. C. M., Siqueira, S. R. D. T. de, Siqueira, J. T. T. de, & Teixeira, M. J. (2007). Differential diagnosis in atypical facial pain: a clinical study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65, 256–261. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200013>
- Ornello, R., Lambru, G., Caponnetto, V., Frattale, I., Di Felice, C., Pistoia, F., & Sacco, S. (2020). Efficacy and safety of greater occipital nerve block for the treatment of cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(11), 1157–1167. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1809379>
- Patel, N. M., Jozsa, F., & M Das, J. (2022). Neuroanatomy, Spinal Trigeminal Nucleus. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539729/>. Zugegriffen: 9. Februar 2023
- Pedersen, S. F., Owsianik, G., & Nilius, B. (2005). TRP channels: an overview. *Cell Calcium*, 38(3–4), 233–252. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.06.028>
- Peres, M., Stiles, M., Siow, H., Rozen, T., Young, W., & Silberstein, S. (2002). Greater Occipital Nerve Blockade for Cluster Headache. *Cephalalgia*, 22(7), 520–522. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00410.x>
- Pihut, M., Szuta, M., Ferendiuk, E., & Zeńczak-Więckiewicz, D. (2014). Differential Diagnostics of Pain in the Course of Trigeminal Neuralgia and Temporomandibular Joint Dysfunction. *BioMed Research International*, 2014, 563786. <https://doi.org/10.1155/2014/563786>
- Pingle, S. C., Matta, J. A., & Ahern, G. P. (2007). Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (179), 155–171. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7_9)
- Privitera, R., & Anand, P. (2021). Capsaicin 8% patch Qutenza and other current treatments for neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral

- neuropathy (CIPN). *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 15(2), 125. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000545>
- Quevedo, A. S., Mørch, C. D., Andersen, O. K., & Coghill, R. C. (2017). Lateral inhibition during nociceptive processing. *Pain*, 158(6), 1046–1052. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000876>
- Ragé, M., Van Acker, N., Facer, P., Shenoy, R., Knaapen, M. W. M., Timmers, M., et al. (2010). The time course of CO2 laser-evoked responses and of skin nerve fibre markers after topical capsaicin in human volunteers. *Clinical Neurophysiology*, 121(8), 1256–1266. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.159>
- Reiner, A., & Levitz, J. (2018). Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*, 98(6), 1080–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.018>
- Renton, T. (2020). Tooth-Related Pain or Not? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(1), 235–246. <https://doi.org/10.1111/head.13689>
- Rexed, B. (1954). A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 100(2), 297–379. <https://doi.org/10.1002/cne.901000205>
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, -D. R., Beyer, A., et al. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *PAIN*, 123(3), 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R.-D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1), 77–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.003>

- Sauerbrei, A. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(5), 723–734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>
- Schmidt, R., Schmelz, M., Ringkamp, M., Handwerker, H. O., & Torebjörk, H. E. (1997). Innervation Territories of Mechanically Activated C Nociceptor Units in Human Skin. *Journal of Neurophysiology*, 78(5), 2641–2648. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2641>
- Schumacher, M. A. (2010). TRP Channels in Pain and Inflammation: Therapeutic Opportunities. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 10(3), 185–200. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00358.x>
- Schwarz, A., Ziegeler, C., Daneshkhah, S., May, A., & Luedtke, K. (2021). Predicting the outcome of the greater occipital nerve block - an observational study on migraine patients with and without musculoskeletal cervical impairment. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 41(1), 78–89. <https://doi.org/10.1177/0333102420954518>
- Sharma, S. K., Vij, A. S., & Sharma, M. (2013). Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology*, 720(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.053>
- Shuba, Y. M. (2020). Beyond Neuronal Heat Sensing: Diversity of TRPV1 Heat-Capsaicin Receptor-Channel Functions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 612480. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.612480>
- Smith, H., & Brooks, J. R. (2014). Capsaicin-based therapies for pain control. *Progress in Drug Research. Fortschritte Der Arzneimittelforschung. Progres Des Recherches Pharmaceutiques*, 68, 129–146. [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_5)

- Steiner, I., Kennedy, P. G., & Pachner, A. R. (2007). The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *The Lancet Neurology*, 6(11), 1015–1028. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70267-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70267-3)
- Stephan, K. E. (2003). *Untersuchung zur funktionellen Konnektivität des Gehirns*.
- Straube, A., & Förderreuther, S. (2020). Primäre Kopfschmerzen. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 34(6), 461–463. <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00511-8>
- Taesler, P., & Rose, M. (2017). Psychophysically-anchored, Robust Thresholding in Studying Pain-related Lateralization of Oscillatory Prestimulus Activity. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (119). <https://doi.org/10.3791/55228>
- Taguchi, T., Ota, H., Matsuda, T., Murase, S., & Mizumura, K. (2010). Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain*, 151(3), 771–782. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.011>
- Takahashi, Y., Murata, A., & Nakajima, Y. (1999). Dilatation of subcutaneous perforating blood vessels associated with capsaicin-induced cutaneous axon reflex: demonstration with subtraction thermography. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 75(2), 87–92. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(98\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(98)00172-6)
- Terrier, L.-M., Hadjikhani, N., Velut, S., Magnain, C., Amelot, A., Bernard, F., et al. (2021). The trigeminal system: The meningovascular complex— A review. *Journal of Anatomy*, 239(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/joa.13413>
- Tominaga, M., Caterina, M. J., Malmberg, A. B., Rosen, T. A., Gilbert, H., Skinner, K., et al. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, 21(3), 531–543. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80564-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80564-4)

- Touska, F., Marsakova, L., Teisinger, J., & Vlachova, V. (2011). A „cute“ desensitization of TRPV1. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 12(1), 122–129. <https://doi.org/10.2174/138920111793937826>
- Treede, R.-D., & Baumgärtner, U. (2019). Das somatosensorische System. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (S. 644–665). Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4\\_50](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_50)
- Trepel, M. (2011). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (5.). München: Elsevier GmbH.
- Van Der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2004). Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. *European Journal of Biochemistry*, 271(10), 1827–1834. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04081.x>
- Veldman, P. H. J. M., & Goris, J. A. R. (1996). Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain*, 64(3), 463–466. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00160-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00160-3)
- Vila-Pueyo, M., Hoffmann, J., Romero-Reyes, M., & Akerman, S. (2019). Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache. *Cephalalgia*, 39(13), 1635–1660. <https://doi.org/10.1177/0333102418784698>
- Vrcek, I., Choudhury, E., & Durairaj, V. (2017). Herpes Zoster Ophthalmicus: A Review for the Internist. *The American Journal of Medicine*, 130(1), 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.039>
- Warren, S., Yeziarski, R. P., & Capra, N. F. (2018a). Chapter 18 - The Somatosensory System II: Nociception, Thermal Sense, and Touch. In D. E. Haines & G. A.

- Mihailoff (Hrsg.), *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)* (S. 268). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00018-9>
- Warren, S., Yeziarski, R. P., & Capra, N. F. (2018b). Chapter 18 - The Somatosensory System II: Nociception, Thermal Sense, and Touch. In D. E. Haines & G. A. Mihailoff (Hrsg.), *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)* (S. 270). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00018-9>
- Williams, L. S., Schmalfuss, I. M., Siström, C. L., Inoue, T., Tanaka, R., Seoane, E. R., & Mancuso, A. A. (2003). MR Imaging of the Trigeminal Ganglion, Nerve, and the Perineural Vascular Plexus: Normal Appearance and Variants with Correlation to Cadaver Specimens. *American Journal of Neuroradiology*, *24*(7), 1317–1323.
- Wollina, U., & Machetanz, J. (2016). [Herpes zoster and postherpetic neuralgia]. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, *67*(8), 653–665. <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3834-y>
- Woolf, C. J., & Thompson, S. W. N. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, *44*(3), 293–299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90100-C](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90100-C)
- Yang, F., & Zheng, J. (2017). Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein & Cell*, *8*(3), 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0353-7>
- Yu, M., & Wang, S.-M. (2022). Anatomy, Head and Neck, Occipital Nerves. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542213/>. Zugegriffen: 10. Februar 2023

Zaslansky, R., & Yarnitsky, D. (1998). Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *Journal of the Neurological Sciences*, 153(2), 215–238.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)00293-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(97)00293-1)

Zheng, J., Song, M., Zhan, X., Li, C., Zong, X., & Zhang, Y. (2014). Endoscopic approach to the trigeminal nerve: An anatomic study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(5), 674–682.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.09.014>

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei dieser Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Arne May, Dr. Hauke Basedau und den anderen lieben Kollegen aus der Schmerz AG des Neurowissenschaftlichen Institutes des UKEs.

Außerdem danke ich meiner Mutter, meinem Vater und meinem Ehemann, die mich über die gesamte Zeit hinweg begleitet haben.

## Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

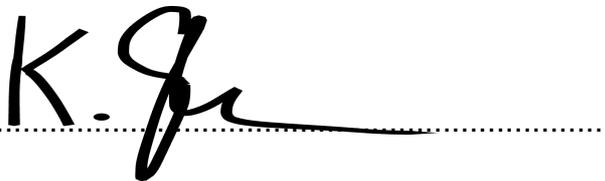
## Eidesstattliche Erklärung

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: .....

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. J.', written over a dotted line. The signature is stylized and extends to the right.