

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Untersuchung zur Vorhersage des klinischen Ansprechens auf migräneprophylaktische Medikamente mittels quantitativer somatosensorischer Testung und Laser-Doppler- Perfusionsbildgebung

Dissertation

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

vorgelegt von:

Tjark Liam Weisberg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.06.2025**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Regine Klinger

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

Inhalt

1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie der Migräne	8
1.2. Klinische Manifestation der Migräne	9
1.3. Pathophysiologie der Migräne	11
1.3.1. Nozizeptives System.....	11
1.3.2. Trigeminovaskuläres System	15
1.3.3. Zentrale Mechanismen der Migräne.....	16
1.4. Therapie der Migräne	22
1.4.1. Migräneprophylaxe	23
1.4.1.1. Mögliche Wirkmechanismen der oralen Präparate zur Migräneprophylaxe.....	25
1.5. Vorhersage von Therapiewirksamkeit.....	28
1.6. Motivation und Zielsetzung	31
2. Material und Methoden.....	32
2.1. Allgemein	32
2.1.1. Studiendesign	32
2.1.2. Rekrutierung und Stichproben.....	34
2.2. Versuchsvorbereitung.....	35
2.2.1. Aufklärung.....	35
2.2.2. Fragebögen	35
2.3. Hypothese.....	37
2.4. Untersuchungsmethoden	37
2.4.1. QST	37
2.4.2. CIDBF.....	42

3. Ergebnisse.....	47
3.1. Eigenschaften der Proband:innen	47
3.2. Ergebnisse der QST	48
3.2.1. Kohortenbeschreibung	48
3.2.2. Auswirkungen einer Migräneprophylaxe auf die Ergebnisse der QST ..	49
3.2.3. Zusammenhang zwischen Ergebnissen der QST und klinischem Ansprechen	50
3.2.4. Zusammenhang zwischen Veränderung der QST-Parameter und klinischem Ansprechen.....	52
3.3. Ergebnisse der CIDBF-Messung	53
3.3.1. Kohortenbeschreibung	53
3.3.2. Auswirkungen einer Migräneprophylaxe auf die CIDBF	54
3.3.3. Zusammenhang zwischen CIDBF und klinischem Ansprechen	54
3.3.4. Zusammenhang zwischen Veränderung der DBF-Parameter und klinischem Ansprechen.....	54
3.4. Sonstige Ergebnisse	54
4. Diskussion	55
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
4.2. Veränderung von Schmerzschwellen.....	55
4.3. Schmerzschwellen als Prädiktoren.....	59
4.3.1. Die Hitzeschmerzschwelle als Prädiktor.....	59
4.3.2. Die Wind-up-ratio als Prädiktor	65
4.4. Keine Veränderung der CIDBF	66
4.5. CIDBF als Prädiktor	67
4.6. Limitationen	67
5. Abstract.....	70
6. Abstract (english).....	72

6. Literaturverzeichnis	74
7. Anhang.....	104
8. Danksagung	107
9. Lebenslauf	108
10. Eidesstattliche Versicherung	110

1. Einleitung

Die Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung mit einer interindividuell stark variierenden Symptomatik, die mitunter zu stärksten Einschränkungen der Lebensqualität führt (Salomon et al., 2012; Vos et al., 2012). Obwohl es sich zudem um eine der häufigsten Erkrankungen der Welt handelt (Stovner et al., 2007), herrscht über den zugrundeliegenden Pathomechanismus der Migräne noch große Unklarheit (Goadsby et al., 2017).

Fast die Hälfte aller Patient:innen mit Migräne benötigt eine prophylaktische Behandlung, da bei ihnen Migräneattacken mit verhältnismäßig hoher Frequenz vorkommen und diese durch Akutmedikamente nicht zufriedenstellend zu therapieren sind (Silberstein, 2015). Als Prophylaktikum kommen verschiedene, empirisch entdeckte Präparate infrage, die mangels ausreichender wissenschaftlicher Erkenntnisse primär nach dem Nebenwirkungsprofil, weitestgehend aber nach dem „Trial-and-Error“-Prinzip ausgewählt werden (Ferrari et al., 2022; Sprenger et al., 2018). Jedes Prophylaktikum geht dabei mit individuellen Nebenwirkungen einher, die unter Umständen jeweils über Monate hinweg in Kauf genommen werden müssen, bevor eine geeignete Prophylaxe gefunden werden kann (Ferrari et al., 2022; Hepp et al., 2014). Die Suche nach einer geeigneten Prophylaxe stellt für betroffene Patient:innen mit Migräne also oftmals eine zusätzliche Belastung dar. Ziel dieser Arbeit ist, einen Beitrag zur Objektivierung der Therapiewahl zu leisten. Hierfür wird ein Ansatz der Schmerzschwellentestung verfolgt, der zuvor auf einen Zusammenhang zur Therapiewirksamkeit hinwies (Peng, Basedau, et al., 2022a).

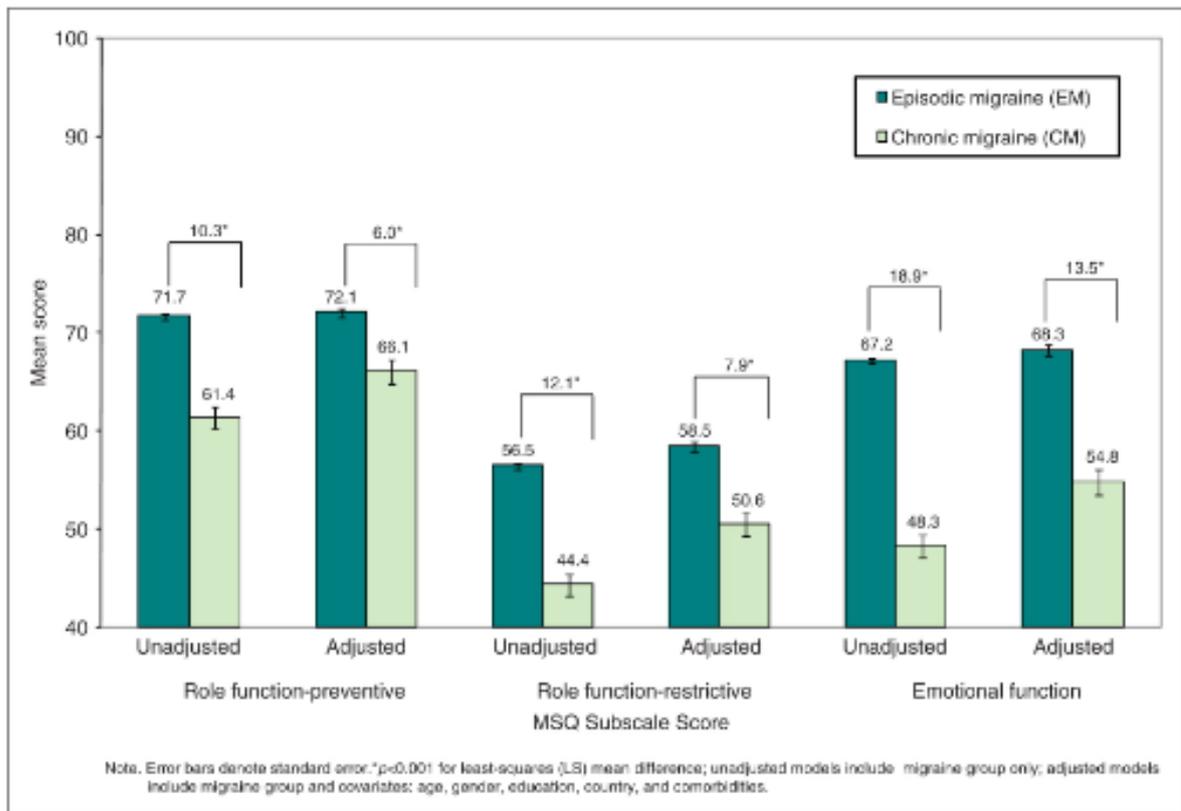


Abbildung 1 - MSQ v2.1 bereinigte und nicht bereinigte Subskalenwerte nach Migränegruppe. MSQ v2.1 = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1, Quelle: Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011;31(3):301-315. doi:10.1177/0333102410381145

1.1. Epidemiologie der Migräne

Bis zu 15 % der Gesamtbevölkerung leidet an einer Migräne, wobei Frauen etwa dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (Jensen & Stovner, 2008). Besonders während des reproduktionsfähigen Alters kommt eine Migräne sehr häufig vor: Der Häufigkeitsgipfel beider Geschlechter liegt in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen, das Alter der Erstmanifestation dagegen liegt in den meisten Fällen bereits innerhalb der zweiten und dritten Lebensdekade; zwischen der fünften und der siebten Lebensdekade wiederum beobachtet man eine starke Verringerung der Prävalenz (Jensen & Stovner, 2008; Victor et al., 2010).

Es handelt sich bei Patient:innen mit Migräne damit um eine verhältnismäßig junge Patientengruppe, die üblicherweise mehrere Jahrzehnte von der Erkrankung begleitet wird. Die Migräne stellt damit den zweithäufigsten Grund für verlorene gesunde Lebensjahre dar – für Frauen unter 49 Jahren ist es der häufigste Grund (Steiner et al., 2020).

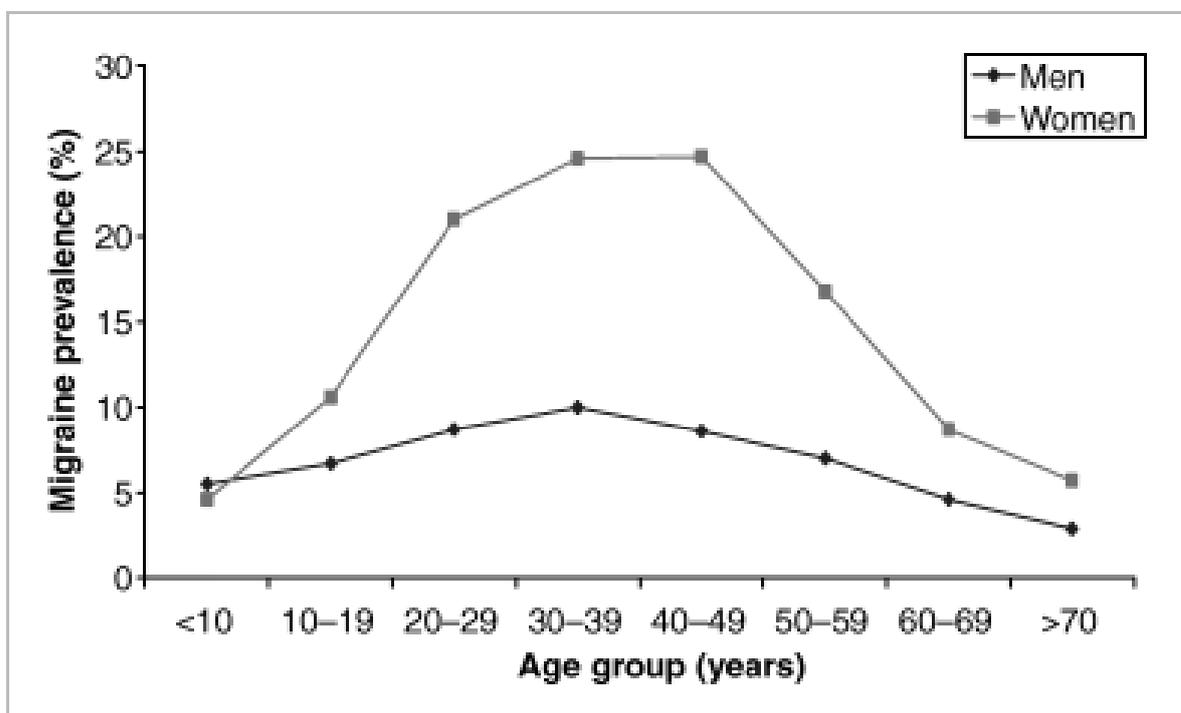


Abbildung 2 – Migräne-Prävalenz nach Altersgruppe, Quelle: L. J. Stovner u. a., „Epidemiology of Headache in Europe“, *European Journal of Neurology* 13, Nr. 4 (2006): 333–45, <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x>.

1.2. Klinische Manifestation der Migräne

Die Diagnose einer Migräne wird ausschließlich nach klinischen Kriterien vergeben, die in der ICDH-3 beschrieben werden („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018). Dementsprechend manifestiert sich die Migräne anhand von einer Reihe typischer Symptome, die interindividuell in ihrer Qualität, Quantität und Kombination variieren können. Ein weiteres, wichtiges Kriterium für die Diagnose ist ein normaler neurologischer Untersuchungsbefund.

Im Vordergrund stehen bei einer Migräne 4 – 72 Stunden andauernde Kopfschmerzattacken, die sich typischerweise äußern durch eine einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität, mittlere bis schwere Intensität und Intensivierung bei oder Vermeidung von körperlicher Bewegung; diese Attacken werden begleitet durch Übelkeit, Erbrechen, Photophobie oder Phonophobie. In einigen Fällen wird eine Migräne auch durch kraniale autonome Symptome oder eine kutane Allodynie – Schmerzwahrnehmung bei mechanischen Reizen an normaler Haut – begleitet (Burstein et al., 2000; „Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018; Loeser & Treede, 2008). Bei den meisten Patient:innen mit Migräne treten Prodromi auf – Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteifheit und Sensibilität gegenüber Licht oder Lärm – die 2 bis 48 Stunden vor einer Migräneattacke einsetzen und diese somit ankündigen können (Giffin et al., 2003; Peng & May, 2020a). Ähnliche Symptome werden auch nach einer Migräneattacke beschrieben; diese werden Postdromi genannt und lösen sich in den meisten Fällen innerhalb von einem Tag auf (Giffin et al., 2016). Weiterhin ist die Migräne häufig mit Komorbiditäten wie psychischen Erkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (Bauer et al., 2021; Breslau et al., 2003; Sacco et al., 2015; Scher et al., 2005; Spector et al., 2010).

Entsprechend der typischen klinischen Manifestation wird eine Migräne zur Objektivierung wissenschaftlicher Analysen in vier Phasen eingeteilt: Die präiktale Phase beginnt 24 – 48 Stunden vor dem Einsetzen der Kopfschmerzen und wird bei vielen Patienten von Prodromi begleitet. Etwa 30% der Patienten können anschließend eine Aura erleben. Diese wird abgelöst durch die Iktalphase, in

welcher der Kopfschmerz einsetzt und 4 – 72 Stunden anhält. Mit Auflösen der Kopfschmerzen und Einsetzen der Postdromi beginnt die postiktale Phase, die einige Stunden oder bis zu einem Tag andauert. Der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, an dem sich die Postdromi auflösen und dem Zeitpunkt, an dem die Prodromi einsetzen, wird als Interiktalphase bezeichnet (Peng & May, 2019). Dabei ist festzustellen, dass Migräneattacken oft in gewissen Rhythmen auftreten: Im zirkadianen Rhythmus treten Attacken vor allem in den Stunden nach dem Aufwachen auf; bei vielen Frauen sind Migräneattacken auch mit dem Einsetzen der Menstruation assoziiert (Alstadhaug et al., 2007; Fox & Davis, 1998; Martin & Lipton, 2008). Je nach Höhe der Attackenfrequenz spricht man von einer episodischen oder einer chronischen Migräne: Kommt es über mindestens drei Monate hinweg zu mindestens 15 Kopfschmerztagen pro Monat, von denen mindestens 8 migräneartig sind, so liegt eine chronische Migräne vor; bei einer geringeren Zahl an Kopfschmerztagen liegt entsprechend noch eine episodische Migräne vor („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018). Insgesamt liegt bei etwa 8 % aller Patient:innen mit Migräne die chronische Form vor (Buse et al., 2012).

1.3. Pathophysiologie der Migräne

Migräne ist eine Kopfschmerzerkrankung, mit der zyklisch auftretende, komplexe Störungen von Gehirnfunktionen einhergehen, deren Ursache noch weitestgehend unklar ist (Diener et al., 2012; Ferrari et al., 2022; Goadsby et al., 2017). Nach Analysen im Rahmen des GenomEUtwin-Projekts scheinen genetische Faktoren einen Einfluss von 34 – 57 % und Umweltfaktoren einen Einfluss von 50 – 66 % auf die Entstehung einer Migräne zu haben (Mulder et al., 2003).

Für die Entwicklung der migränetypischen Symptomatik liegen zahlreiche theoretische Modelle vor, die einer Erklärung der klinischen Manifestation zwar nahekommen, jedoch nicht in der Lage dazu sind, ein vollständiges Bild zu zeichnen. Im Folgenden sollen diejenigen Systeme vorgestellt werden, denen nach derzeitigem Forschungsstand eine besondere Relevanz zukommt.

1.3.1. Nozizeptives System

Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung – Hauptsymptom der Erkrankung ist somit ein (trigeminaler) Schmerz, welcher keiner strukturellen/morphologischen Verletzung oder Ursache zugeordnet werden kann. Die Mechanismen der Nozizeption und der Schmerzwahrnehmung sind daher für die Migräne von essentieller Bedeutung und sollen an dieser Stelle kurz umfasst werden.

1.3.1.1. Nozizeption und Schmerz

Wird ein Gewebe durch mechanische, thermische oder chemische Reize geschädigt, so kommt es zur Aktivierung von jeweils spezifischen Nozizeptoren. Diese Nozizeptoren befinden sich an den Nervenendigungen der ersten Neurone der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen dar. Sie nehmen die nozizeptiven Reize über ihre peripher im Gewebe gelegenen, freien Nervenendigungen auf und leiten sie in das Hinterhorn des Rückenmarks weiter, wo sie auf das zweite Neuron verschaltet werden. Noch auf Segmentebene kreuzen die entsprechenden Nervenfasern zur kontralateralen Seite und verlaufen innerhalb der Vorderseitenbahnen zum Thalamus, wo wiederum die Verschaltung auf das dritte

Neuron stattfindet. Hier unterscheidet man zwischen den Fasern des dritten Neurons, die ihren Ursprung in den lateralen Thalamuskernen haben und denjenigen, die diesen in den medialen Thalamuskernen haben. Erstere ziehen in den primären und sekundären somatosensorischen Cortex (S1 und S2), um dort sensorisch-diskriminative Funktionen – Informationen zu Qualität, Intensität und Lokalisation des nozizeptiven Reizes – zu vermitteln. Die Fasern aus den medialen Thalamuskernen dagegen ziehen vor allem in das limbische System und vermitteln affektive Funktionen – sie lösen also unangenehme Emotionen aus. Teil des limbischen Systems ist auch die Insula, welche womöglich zwischen den sensorisch-diskriminativen und den affektiven Informationen vermittelt und daraus Konsequenzen für die Aufmerksamkeit und Antwortselektion ableitet. Damit geschieht am dritten Neuron der nozizeptiven Bahnen der Übergang von der Nozizeption zum Schmerz: Die Nozizeption bezeichnet die reine Aufnahme und Verarbeitung potentiell oder tatsächlich gewebeschädigender Reize; der Schmerz stellt die subjektive, unangenehme Sinnesempfindung dar, die bei dieser Gewebeschädigung ausgelöst wird (Loeser & Treede, 2008; Schmidt et al., 2010).

1.3.1.2. Nozizeptive Afferenzen und Nozizeptoren

Nozizeptive Afferenzen umfassen zwei Fasertypen: A δ -Fasern und C-Fasern. A δ -Fasern haben durch ihre Myelinisierung eine höhere Leitungsgeschwindigkeit von etwa 10 – 30 m/s und sind damit für die Übermittlung eines Schmerzes verantwortlich, der früh einsetzt, gut lokalisierbar und stechend-scharf ist. C-Fasern sind nicht myelinisiert und haben dadurch eine Leitungsgeschwindigkeit von 0,5 – 2 m/s. Diese übermitteln einen Schmerz, der später einsetzt, länger anhält, schlechter lokalisierbar ist und als brennend oder dumpf wahrgenommen wird (Pape et al., 2019).

Im Vergleich zu den übrigen Rezeptoren des taktilen Systems haben Nozizeptoren eine hohe Erregungsschwelle; sie werden also erst bei höheren Reizintensitäten aktiviert. Ein Nozizeptor kann spezifisch für eine bestimmte Reizmodalität sein – also mechano-, thermo- oder chemosensibel – oder auch unspezifisch, beziehungsweise polymodal. Für mehrere nozizeptive Modalitäten spielen „Transient Receptor Potential“-Kanäle (TRP) eine zentrale Rolle.

Die typische Reizschwelle für die Wahrnehmung eines Hitzeschmerzes beispielsweise liegt bei etwa 43°C – bei dieser Temperatur liegt zugleich die Erregungsschwelle des Vanilloidrezeptors 1 der TRP-Familie (TRPV1); der TRPV1 wird außerdem durch Capsaicin aktiviert, welches etwa für den scharfen Geschmack von Paprikaschoten oder Pfeffer verantwortlich und mit brennenden Schmerzempfindungen assoziiert ist. Temperaturen von über 50°C aktivieren den TRPV2, Temperaturen von 25 – 30°C den TRPV3 und den TRPV4. In Anbetracht dieser Beobachtungen scheint der TRPV1 wesentlich an der Registrierung schmerzhafter Hitzereize, sowie an der Integration chemischer Reize beteiligt zu sein; der TRPV2, der TRPV3 und der TRPV4 sind vermutlich für die Differenzierung zwischen unterschiedlichen Reizintensitäten relevant (Basbaum et al., 2009).

Die typische Reizschwelle für die Wahrnehmung eines Kälteschmerzes liegt dagegen durchschnittlich bei etwa 15°C. Für die Registrierung von Kältereizen ist nach aktueller Kenntnis vor allem ein Vertreter der Melastatin-Unterfamilie der TRP-Kanäle verantwortlich, der TRPM8 (Zakharian et al., 2010). Bei Kälteschmerz hingegen scheint vor allem der Ankyrinrezeptor 1 der TRP-Familie (TRPA1) aktiv zu sein (Gentry et al., 2010; Karashima et al., 2009, S. 1); dessen durchschnittliche Erregungsschwelle ist der Schwelle für Kälteschmerz mit etwa 17°C sehr nahe (Dhaka et al., 2006). Sowohl der TRPM8, als auch der TRPA1 können durch die chemischen Substanzen Menthol und Icilin aktiviert werden (Zakharian et al., 2010).

Da für die Registrierung mechanischer Reize eine Vielzahl unterschiedlicher Rezeptoren – darunter auch der TRPV1 und der TRPA1 – eine Rolle spielen (Basbaum et al., 2009), ist hier eine Einteilung nach den verarbeitenden Afferenzen vorzuziehen. Neben den bereits beschriebenen A δ - und C-Fasern, die den frühen und späten Schmerz aller nozizeptiver Modalitäten auslösen, sind A β -Fasern für die Übermittlung nicht-nozizeptiver mechanischer Reize verantwortlich (Pape et al., 2019).

1.3.1.3. Schmerzmodulation

Neben den beschriebenen aufsteigenden Bahnen umfasst das nozizeptive System auch absteigende Bahnen, die im Wesentlichen durch das periaquäduktalen Grau (PAG), aber auch den Locus coeruleus (LC) verlaufen. Beide Kerngebiete befinden

sich im Hirnstamm. Das PAG projiziert in den Nucleus raphe magnus (NRM) und dieser wiederum in das Rückenmark; das PAG erhält dabei Afferenzen von mehreren Hirnarealen – darunter die rostrale ventromediale Medulla (RVM) –, aber auch aufsteigende Afferenzen aus dem Rückenmark. Die Fasern des LC projizieren dagegen direkt ins Rückenmark. Während die meisten dieser absteigenden Fasern an den Interneuronen ansetzen und durch deren Aktivierung eine Hemmung der nozizeptiven Reize bewirken, existieren auch einige Fasern mit aktivierender Wirkung auf die 2. Neuronen der nozizeptiven Bahnen. Die absteigenden Fasern sorgen vor allem für eine tonische Hemmung der 2. Neurone, also für eine Abschwächung der eingehenden nozizeptiven Reize; daneben sind sie aber durch die Mechanismen der Hemmung, Enthemmung und Aktivierung des 2. Neurons oder seiner Zuflüsse dazu in der Lage, nozizeptive Reize sowohl zu verstärken als auch abzuschwächen.

Kommt es im Gewebe zu einer Entzündung, werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die zu einer Senkung der Erregungsschwelle an den Nozizeptoren führen. Dadurch werden auch sogenannte „stumme Nozizeptoren“ aktiviert, die unter normalen Umständen kaum erregbar (also stumm) sind. Dieser Mechanismus wird als periphere Sensibilisierung bezeichnet und wirkt ebenfalls verstärkend auf nozizeptive Reize aus dem entsprechenden Gewebe. Häufig verwendete Nicht-Opioid-Analgetika wie Ibuprofen oder ASS entfalten ihre Wirkung über die Hemmung der peripheren Sensibilisierung durch Hemmung der Synthese des Entzündungsmediators Prostaglandin (Basbaum et al., 2009; Fields & Heinricher, 1985; Schmidt et al., 2010). Umgekehrt kann eine Entzündung über den sogenannten Axonreflex nach Gewebereizung auch neurogen verstärkt werden, indem vasoaktive Neuropeptide wie das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und die Substanz P freigesetzt werden (Schmidt et al., 2010).

Daneben lässt sich infolge einer Entzündung auch eine Sensibilisierung nozizeptiver Neurone im zentralen Nervensystem – die sogenannte zentrale Sensibilisierung – beobachten. Über Mechanismen der synaptischen Plastizität, veränderte Genexpression und Einflussnahme auf Interneurone führt eine starke oder auch langanhaltend-chronische nozizeptive Aktivierung hierbei zu einer Verstärkung des nozizeptiven Signals. Zusätzlich werden über die Interneurone neben den Nozizeptoren im entzündeten Gewebe auch kollaterale Neurone aus

gesundem Gewebe aktiviert, womit es zu einer Vergrößerung des rezeptiven Feldes des 2. nozizeptiven Neurons kommt (Basbaum et al., 2009; Cook et al., 1987; Schmidt et al., 2010; Woolf, 2007, 2011).

Die periphere und zentrale Sensibilisierung, sowie die Einwirkung der absteigenden Bahnen, stellen physiologische Möglichkeiten zur Schmerzmodulation – der Verminderung oder Verstärkung der Schmerzwahrnehmung – dar.

1.3.2. Trigemino-vaskuläres System

Schmerzen sind bei der Migräne im Kopf lokalisiert, meist im frontalen und frontotemporalen Teil. Ein Schmerz in diesen Arealen nimmt hinsichtlich der Nozizeption eine Sonderrolle ein, denn er wird über den Nervus trigeminus, den fünften Hirnnerven, verarbeitet. Auch die vorderen Zweidrittel der Dura mater mitsamt der duralen Gefäße liegen in dessen Versorgungsgebiet; sie wird hauptsächlich vom ersten der drei Trigeminasäste, dem Nervus ophthalmicus (V1), innerviert (Baehr & Frotscher, 2005; Mayberg et al., 1984). Im Zusammenhang mit der Migräne ist das von Relevanz, da sich durch elektrische Stimulation der Dura mater nahe der duralen Gefäße für die Dauer der Stimulation ein Kopfschmerz auslösen lässt (Penfield & McNaughton, 1940; Ray & Wolff, 1940).

Der Nervus trigeminus selbst stellt das erste Neuron der nozizeptiven Bahn des Kopfes dar. Er leitet nozizeptive Reize aus seinem Versorgungsgebiet über das Ganglion trigeminale zum spinalen Trigeminskern (STN) im Hirnstamm. Dessen kaudaler Teil, der Trigeminale nucleus caudalis (TNC), erhält dabei vor allem die Reize aus dem Versorgungsgebiet des V1. Im STN findet die Verschaltung auf das zweite Neuron statt; dieses kreuzt dann auf die Gegenseite und leitet die Reize über den Tractus spinothalamicus weiter zum Nucleus ventralis posterior medialis (VPM) des Thalamus. Von dort aus werden die Reize schließlich – wie auch die extracephalen nozizeptiven Reize – zu den verschiedenen kortikalen Arealen geleitet (Goadsby et al., 2017; Goadsby & Hoskin, 1997; Schmidt et al., 2010).

Die trigeminalen Nervenendigungen an den duralen Gefäßen und der umliegenden Dura mater enthalten vasoaktive Neuropeptide wie das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Substanz P und das

Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP). Von diesen wird angenommen, dass sie bei Stimulation der Nervenfasern ausgeschüttet werden und folglich eine Vasodilatation, sowie eine Faszilitation der nozizeptiven Transmission auslösen (Kurosawa et al., 1995; Messlinger et al., 2012). Während die Ausschüttung des CGRP über die C-Fasern stattfindet, befinden sich an den A δ -Fasern CGRP-Rezeptoren (Edvinsson et al., 2019; Iyengar et al., 2019). Man geht davon aus, dass durch die C-Fasern ausgeschüttetes CGRP auch auf die CGRP-Rezeptoren der umliegenden A δ -Fasern wirkt (Eftekhari et al., 2013) und damit möglicherweise eine zentrale Sensibilisierung gegenüber nozizeptiven Reizen bewirken kann (Scuteri et al., 2021).

1.3.3. Zentrale Mechanismen der Migräne

In Anbetracht des nozizeptiven und des trigeminovaskulären Systems lassen sich Aspekte des Hauptsymptoms der Migräne – der Kopfschmerzen – nachvollziehen. Speziell der Nervus ophthalmicus mit seinem Kerngebiet, dem TNC, scheint bei der Wahrnehmung eines Migränekopfschmerzes nozizeptiv aktiv zu sein. Die vollständige klinische Manifestation der Migräne geht allerdings weit über diesen hinaus: Sie umfasst ein attackenartiges Auftreten, einen phasischen Ablauf, eine große interindividuelle Varianz und autonome Begleitsymptome. Tatsächlich konnte in PET-CT-Studien nachgewiesen werden, dass für Migräneattacken spezifische Aktivitätsmuster in Hirn und Hirnstamm auch nach Auflösung des Kopfschmerzes durch Sumatriptan bestehen blieben, was eine alleinige Aktivierung des trigeminovaskulären Systems als zugrundeliegenden Pathomechanismus der Migräne unwahrscheinlich macht (Weiller et al., 1995; Denuelle et al., 2007). Wie der beschriebene Mechanismus der zentralen Sensibilisierung zeigt, ist die Entwicklung eines Schmerzes nicht einmal zwangsläufig an die Einwirkung eines externen nozizeptiven Reizes gebunden, sondern kann stattdessen auch auf ausschließlich zentralnervösen Mechanismen beruhen (Woolf, 2011). Diese Aspekte der Entstehung von Schmerz und des klinischen Bildes der Migräne weisen also deutlich auf einen Einbezug zentraler Mechanismen bei der Migräne-Pathophysiologie hin – womöglich sogar auf einen Generator der Migräne innerhalb des zentralen Nervensystems (May, 2017; Schulte & May, 2017).

Welche zentralnervösen Anteile hierbei eine Rolle spielen, ist nicht abschließend geklärt. Es liegen jedoch mehrere Hinweise vor, die auf bestimmte Areale und Systeme hindeuten. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse legen als grundlegenden Mechanismus für die Einleitung einer Migräneattacke die spontanen Oszillationen eines Netzwerks aus Hypothalamus, Thalamus, Hirnstamm und dem dopaminergen System nahe. Diese wirken sich folglich auf die Aktivität verschiedener subkortikaler Areale aus, wodurch es phasenhaft zu einer Verschiebung der Schwellenwerte und der Sensitivität gegenüber sensorischen Reizen kommt; in dieser Verschiebung wiederum liegen die migränetypischen Symptome begründet (May, 2017; Peng, May, et al., 2022; Peng & May, 2019; Schulte et al., 2020; Schulte & May, 2017).

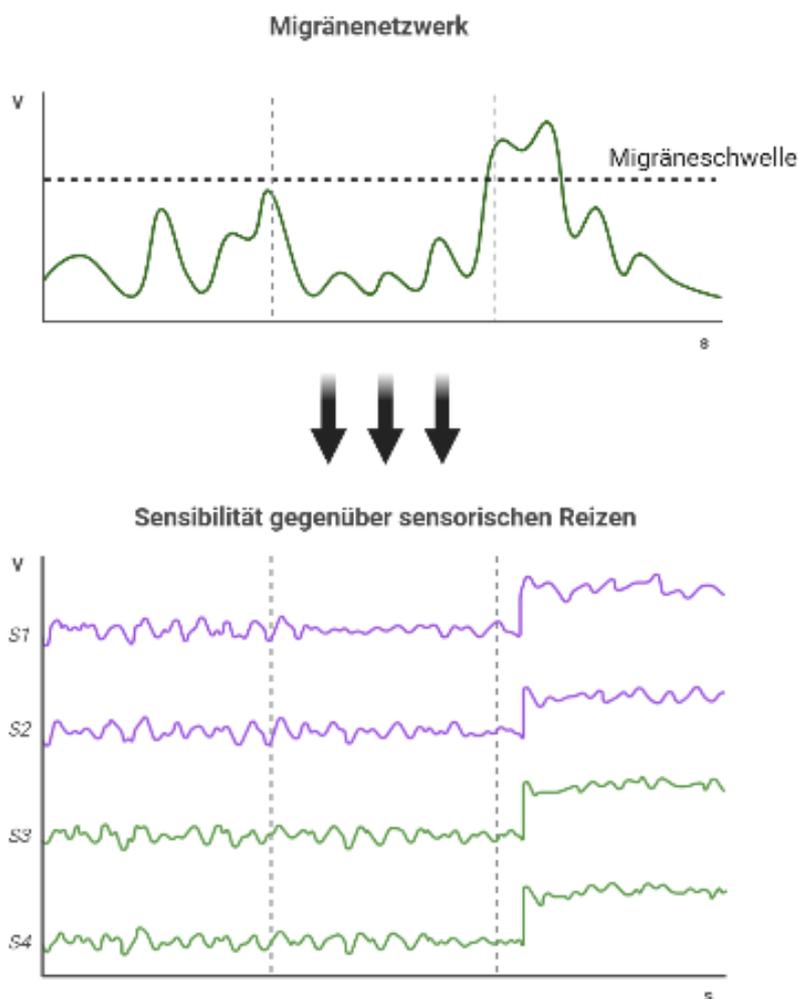


Abbildung 3 - Migränepathophysiologie II

Der Hypothalamus lässt sich mit vielen Charakteristika der klinischen Manifestation der Migräne in Verbindung bringen. Eine Migräne weist starke Assoziationen zum zirkadianen Rhythmus, zum Menstruationszyklus und zu hormonellen Veränderungen auf – über die Koordination der endokrinen und vegetativen Regulation wirkt der Hypothalamus als Taktgeber für all diese Zyklen (Hall, 2019; Schmidt et al., 2010). Somit könnte er auch für die Einleitung der verschiedenen Migränephasen verantwortlich sein. Tatsächlich wurde eine verstärkte Konnektivität zwischen Hypothalamus und dem STN während der präiktalen Phase und zwischen Hypothalamus und der im Hirnstamm befindlichen dorsalen rostralen Pons während der Iktalphase festgestellt; auf dieser Grundlage wurde angenommen, dass der Hypothalamus die verschiedenen Migränephasen durch zwei Mechanismen einleitet: Die präiktale Phase durch einen absteigenden inhibitorischen Effekt auf den STN und die Iktalphase durch einen aktivierenden Effekt auf die dorsale rostrale Pons (Schulte & May, 2016). Wie beschrieben, ist besonders der TNC als kaudaler Anteil des STN für die Migränesymptomatik relevant – auch zu diesem liegen direkte Projektionen vom Hypothalamus vor (Bartsch et al., 2005; Iyengar et al., 2019; Jürgens et al., 2009).

Auch der Thalamus weist eine funktionelle Konnektivität zum Hypothalamus auf, die für mehrere migränetypische Symptome eine Rolle spielen könnte (Kagan et al., 2013). Der Thalamus ist für die selektive Aufmerksamkeit und damit für modulative Prozesse verantwortlich (Miron et al., 1989; Peyron et al., 1999; Seminowicz et al., 2004), die letztendlich zur Entstehung des Migränekopfschmerzes, der migränetypischen Photophobie, Allodynie und Übelkeit und weiteren Symptomen ursächlich sein könnten (Kagan et al., 2013).

Das dopaminerge System umfasst diejenigen Neuronen, die Dopamin herstellen oder als Neurotransmitter nutzen. Dopaminerge Projektionen liegen zu mehreren migränerelevanten Arealen vor – etwa zum Hypothalamus, Thalamus, dem PAG, dem trigeminozervikalen Komplex (TCC), welcher auch den TNC umfasst, und weiteren (Charbit et al., 2010; Hasue & Shammah-Lagnado, 2002; Moulton et al., 2014). Wichtige Schaltstellen dopaminergischer Projektionen aus dem mesostriatalen und mesocorticolimbischen System sind der Locus coeruleus (LC) und der Nucleus parabrachialis (PBN) (Schulte & May, 2017); diese beiden Arealen weisen eine direkte funktionelle Konnektivität zum Hypothalamus und zum Thalamus auf

(Moulton et al., 2014). Das dopaminerge System ist in der Entwicklung von Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Fatigue und Gähnen wesentlich involviert – diese Symptome stellen typische Pro- und Postdromi der Migräne dar, was eine Beteiligung des dopaminergen Systems nahelegt (Barbanti et al., 2013; Blin et al., 1991; Cerbo et al., 1997; Charbit et al., 2010). Unterstützend für diese Annahme ist die Entwicklung der dopaminergen Symptome bei Patient:innen mit Migräne nach Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich zu Patient:innen ohne Migräne gesteigert (Blin et al., 1991). Dopaminantagonisten wiederum bewirken bei Patient:innen mit Migräne nicht nur eine Auflösung der genannten Prodromi, sondern weisen auch eine Wirkung auf den Kopfschmerz auf (Charbit et al., 2010; Diener et al., 2018). Weiterhin ist die Sekretion des Hormons Prolaktin, welche vor allem durch Dopamin gehemmt wird, bei Patient:innen mit Migräne erhöht, was einen Risikofaktor für die Progression der Migräne darstellt (Bosco et al., 2008; Cavestro et al., 2006). Es ist daneben auch denkbar, dass dopaminerge Neuronen diese Wirkung durch einen Einfluss auf die Schmerzmodulation – etwa über den LC und den PBN – entfalten und somit neben der Entwicklung der Pro- und Postdromi auch an der Entwicklung der Migränekopfschmerzen beteiligt sind (Barbanti et al., 2020; Borsook & Burstein, 2012). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass eine Veränderung der Konnektivität des Nucleus accumbens zu anderen migränerelevanten Arealen im Verlauf der Präiktalphase gezeigt werden konnte – denn auch im Nucleus accumbens befinden sich Dopaminrezeptoren vom Typ D2 (DRD2) (Schulte et al., 2020); der Stimulation dopaminergerefferenzen der Area tegmentalis ventralis wiederum werden vegetative Funktionen zugeordnet. Auch diese Beobachtung legt eine Rolle des Nucleus accumbens als Teil des dopaminergen Systems bei der Entwicklung der Prodromi nahe.

Wie beschrieben, ist das limbische System Teil der nozizeptiven Bahnen; darüber hinaus weist es allerdings Projektionen zum Hypothalamus und zur dorsalen rostralen Pons, sowie zum PAG auf (Kong et al., 2011; Mainero et al., 2011; Moulton et al., 2014; Tso et al., 2015). Auch dem limbischen System wird eine Rolle bei der Schmerzmodulation zugeschrieben, die womöglich auf seiner Relevanz für die selektive Aufmerksamkeit und seiner integrativen Funktion basiert; für die Migräne könnte das limbische System damit ebenfalls von Relevanz sein und unter anderem zur Entwicklung einer Allodynie beitragen (Miron et al., 1989; Peyron et al., 1999; Schoedel et al., 2008; Seminowicz et al., 2004; Starr et al., 2009). Möglicherweise

ist das limbische System sogar ebenfalls an der Verschiebung der Schwellenwerte und der Sensitivität gegenüber sensorischen Reizen beteiligt, die der Migränesymptomatik – wie eingangs geschildert – zugrundezuliegen scheinen (Liu et al., 2021).

Das orexinerge System wird ebenfalls als relevantes System für die Migräne-Pathophysiologie diskutiert. Orexin wird im Hypothalamus gebildet und ist an der Regulation von Schlaf und Nahrungsmittelaufnahme, sowie auch an weiteren autonomen Funktionen beteiligt (Willie et al., 2001). Es liegen orexinerge Projektionen zum Thalamus, zum TNC, PAG und zum LC und PBN des dopaminergen Systems vor; über diese Projektionen können nozizeptive und autonome Funktionen moduliert werden, was für den Migränekopfschmerz und insbesondere für die Prodromi mitverantwortlich sein könnte (Hoffmann et al., 2015; Holland & Goadsby, 2007; Peyron et al., 1998).

Einige Hinweise deuten auch auf einen Einbezug des serotoninergen Systems hinsichtlich der Migräne-Pathophysiologie; insbesondere die Wirksamkeit der Triptane als 5-HT_{1B/1D}- (Serotonin-) Rezeptoragonisten bei einer Migräneattacke steht hier im Vordergrund (Humphrey et al., 1990). Einer der größten serotoninergen Kerne, der Nucleus raphe dorsalis (DR), weist eine funktionelle Konnektivität zum PAG und zum dopaminergen System, sowie Projektionen zum Hypothalamus, Thalamus und dem limbischen System auf (Baker et al., 1991; Hasue & Shammah-Lagnado, 2002; Kong et al., 2011; Tso et al., 2015). Physiologisch ist der DR als Teil der *Formatio reticularis* an der Regulation von Bewusstsein, Schlaf, Hungergefühl und weiteren vegetativen Funktionen beteiligt – auch dort könnte bei der Migräne also eine Ursache für typische Prodromi, wie eine gesteigerte Müdigkeit, liegen (May, 2017). Die Wirkung von Triptanen begrenzt sich allerdings auf die Auflösung der Kopfschmerzen, was einen Einfluss des serotoninergen Systems auf die Nozizeption über das trigeminovaskuläre System nahelegt (Hou et al., 2001). Tatsächlich wurde eine Koexpression der 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren und der dopaminergen DRD2-Rezeptoren auf trigeminalen Schmerzfasern, sowie eine Kolokalisation mit den migränerelavanten Neuropeptiden CGRP und Substanz P festgestellt, was diese Annahme unterstützt (Hou et al., 2001; Ma et al., 2001). Darüber hinaus legen diese Entdeckungen einen Synergismus serotoninerger und dopaminergener Neuronen bei der Modulation der trigeminalen Nozizeption und bei

der Entwicklung migränetypischer Symptome nahe (Barbanti et al., 2013; Charbit et al., 2011).

Es ist festzustellen, dass viele der genannten Systeme zugleich Einfluss auf das schmerzmodulierende System haben. In diesem Einfluss scheint die Entwicklung des Migränekopfschmerzes begründet zu sein; auch das Symptom der Allodynie ist vermutlich an diesen Einfluss gekoppelt (Mainero et al., 2011). Womöglich ist insbesondere der schmerzmodulierende Mechanismus der zentralen Sensibilisierung trigeminovaskulärer Neurone für die Entwicklung einer cephalischen, fazialen Allodynie ausschlaggebend; eine Ausbreitung der Allodynie auf die kontralaterale Seite oder in extracephalische Regionen ist dagegen vermutlich auf die Sensibilisierung thalamischer Neuronen zurückzuführen (Burstein, 2000, 2001; Goadsby et al., 2017).

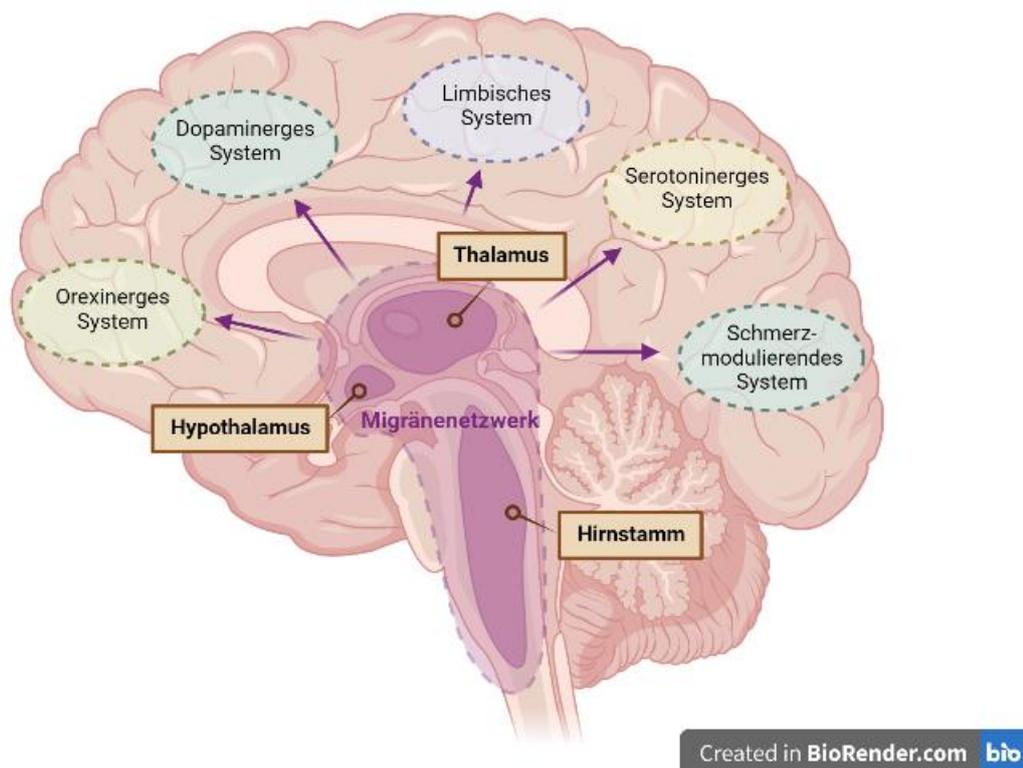


Abbildung 4 - Migränepathophysiologie I

1.4. Therapie der Migräne

Es stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze zur Verfügung, die in Kombination für die Therapie der Migräne empfohlen werden (Diener et al., 2022).

Die nicht-medikamentösen Ansätze umfassen verhaltensorientierte Maßnahmen, die in erster Linie auf eine Stabilisierung der Tagesrhythmen abzielen (Goadsby & Sprenger, 2010) – beispielhafte Maßnahmen sind regelmäßige Schlafenszeiten und Nahrungsaufnahme, Entspannungsübungen und aerober Ausdauersport (Holroyd et al., 2010; Overath et al., 2014). Viele Patient:innen mit Migräne berichten von Triggerfaktoren, die bei Ihnen eine Migräneattacke auslösen – beispielsweise der Verzehr bestimmter Nahrung, ein Wetterumschwung oder Lichtexposition (Hoffmann & Recober, 2013). Da dies für viele Faktoren allerdings wissenschaftlich noch nicht bestätigt werden konnte und viele dieser Faktoren zudem im zeitlichen Zusammenhang mit den Prodromi stehen, geht man davon aus, dass diese eher Symptome als Auslöser einer Migräneattacke darstellen (Goadsby et al., 2017; Pavlovic et al., 2014). Dennoch stellt das Triggermanagement ebenfalls einen empfohlenen nicht-medikamentösen Ansatz dar – Faktoren, die vermeintlich als Auslöser von Migräneattacken festgestellt wurden, sollen also vermieden werden (Holroyd et al., 2010).

Medikamentöse Ansätze liegen sowohl für die symptomatische als auch für die prophylaktische Behandlung der Migräne vor (Silberstein, 2017a). Leichte bis mittelstarke Migräneattacken können symptomatisch mittels NSAIDs – insbesondere ASS – oder alternativ mit Paracetamol behandelt werden; reichen diese nicht aus, eignen sich Triptane für die Behandlung (Eigenbrodt et al., 2021; Ferrari et al., 2022; Law et al., 2016). Auch eine kombinierte Gabe von Triptanen und NSAIDs ist möglich, sofern Triptane alleine nicht ausreichen (Brandes et al., 2007). Für die Behandlung der häufig vorkommenden Begleitsymptome Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika gegeben werden; für diese wurde ebenfalls ein Effekt auf den Migränekopfschmerz festgestellt (Diener et al., 2022).

1.4.1. Migräneprophylaxe

Um Kopfschmerzattacken vorzubeugen, gibt es für Patient:innen mit Migräne unter bestimmten Voraussetzungen zusätzlich die Möglichkeit der Einnahme einer medikamentösen Migräneprophylaxe (American Headache Society, 2018; Diener et al., 2022).

Eine Migräneprophylaxe ist gemäß der DGN-Leitlinien unter anderem indiziert ab einer Attackenfrequenz von 3 Attacken pro Monat, bei regelmäßigem Auftreten von Migräneattacken, die länger als 72 Stunden andauern und bei einer unzureichenden Wirkung von Akutmedikamenten (Diener et al., 2022). Ziel der prophylaktischen Therapie ist die Reduktion der Frequenz, Dauer und Schwere der Migräneattacken; als wirksam wird eine Prophylaxe meist ab einer Reduktion der Attackenfrequenz um mindestens 50 % bei episodischer Migräne, beziehungsweise um 30 % bei chronischer Migräne bezeichnet, wobei die Definition jedoch studienübergreifend variiert (American Headache Society, 2018; Diener et al., 2022). Bei einer übermäßigen Einnahme von Akutmedikamenten gegen den Migränekopfschmerz besteht zudem das Risiko der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes (MI) (Thorlund et al., 2016). Weiterhin gehört eine ineffektive Akuttherapie neben der übermäßigen Einnahme von Akutmedikamenten zu den wichtigsten Risikofaktoren einer Progression der episodischen Migräne zur chronischen Migräne (May & Schulte, 2016). Umso problematischer ist es daher, dass die Erfolgsrate von Akutmedikamenten gegen die Migräne in einigen Fällen nicht zufriedenstellend ist (Ferrari et al., 2001). Da eine Migräneprophylaxe zu einer Verminderung des Bedarfs an Akutmedikamenten führt, ist somit nicht zuletzt auch die Verhinderung der Entwicklung eines MOH und einer chronischen Migräne ein Therapieziel der Migräneprophylaxe (Diener et al., 2022; Lipton & Silberstein, 2015; Piccinni et al., 2019).

Für mehrere orale Präparate liegt eine hohe Evidenz für die Migräneprophylaxe vor: Für Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin und Topiramat; daneben besteht auch für nicht-oral verabreichten Präparate wie Onabotulinumtoxin A und die Gruppe der CGRP-Antikörper eine hochevidente prophylaktische Wirkung bei der Migräne (Diener et al., 2022).

Für die Initiierung einer Migräneprophylaxe stehen die genannten Präparate gleichrangig zur Wahl – mit Ausnahme des Präparats Onabotulinumtoxin A und der CGRP-Antikörper, welche erst zu einem späteren Zeitpunkt und nur zur Behandlung der chronischen Migräne indiziert sind. Dabei basiert die Entscheidung unter diesen vor allem auf Nebenwirkungsprofil, Körperhabitus, Kopfschmerzfrequenz, Komorbiditäten, Lebensumständen und Präferenzen des/r Patient:in. Eine Kombination der Präparate bietet dabei gegenüber der Monotherapie keinen ersichtlichen Vorteil für die Migräneprophylaxe (Diener et al., 2022). Gestartet wird immer mit einer geringen Dosis, die langsam auf die therapeutische Dosis erhöht wird, sofern keine untolerierbaren Nebenwirkungen auftreten. Auf dieser therapeutischen Dosis sollte die Einnahme dann für 2 – 3 Monate fortgeführt werden, um die Wirksamkeit adäquat beurteilen zu können. Weist eine medikamentöse Prophylaxe keine Wirksamkeit auf, so sollte das Präparat abgesetzt oder gewechselt werden; kann eine Wirksamkeit festgestellt werden, so wird zunächst eine Einnahme für insgesamt 6 – 12 Monate empfohlen. Da für einige der oralen Präparate eine auch nach Absetzen andauernde Wirkung festgestellt werden konnte und die Migränesymptomatik gegebenenfalls Veränderungen unterliegt, sollte nach dieser Therapiedauer eine Reevaluation erfolgen (Diener et al., 2007; Nuti et al., 1996). Aufgrund der höheren Kosten kommen einige der invasiv verabreichten Präparate bislang erst nach erfolglosem Versuch mindestens eines oralen migräneprophylaktischen Präparats infrage; Onabotulinumtoxin A ist dabei nur für die Behandlung der chronischen Migräne indiziert. Dennoch sind insbesondere die CGRP-Antikörper mit einer hohen migräneprophylaktischen Wirksamkeit assoziiert; diese verschwindet jedoch unmittelbar nach dem Absetzen (Raffaelli et al., 2022).

Letztendlich erfolgt die Auswahl des geeigneten Migräneprophylaktikums nach dem „Trial-and-Error“-Prinzip (Ferrari et al., 2022), wobei es häufig zu einem Abbruch oder Wechsel der Prophylaxe kommt (Diener et al., 2004; Dodick et al., 2009; Hedenrud et al., 2008; Hepp et al., 2014, 2017; Linde et al., 2013; Silberstein, 2017b). Zwar ist dafür oft auch ein ausbleibender Therapieeffekt verantwortlich (Yaldo et al., 2008), doch die häufigste Ursache für den Abbruch oder Wechsel stellen die Nebenwirkungen der Präparate dar (Diener et al., 2004; Dodick et al., 2009; Hepp et al., 2014; S.D. Silberstein, 2006; Silberstein, 2017b). Wenngleich die Effektivität verhältnismäßig hoch ist, verringern die Nebenwirkungen die Erfolgsrate

der Migräneprophylaxe durch Erhöhung der Abbruchrate auf etwa 41 % (Meissner et al., 2013). Ein Wechsel der migräneprophylaktischen Präparate ist insofern ebenfalls problematisch, dass dieser mit einer zusätzlichen Erhöhung der Abbruchrate assoziiert ist (Hepp et al., 2017). Diese Faktoren tragen schließlich dazu bei, dass nur ein Bruchteil der Patient:innen mit Migräne, denen auf Grundlage ihrer Symptomatik eine Migräneprophylaxe zu empfehlen wäre, diese tatsächlich in Anspruch nehmen (Hazard et al., 2009; Lipton et al., 2006; Loder & Biondi, 2005; Piccinni et al., 2019).

1.4.1.1. Mögliche Wirkmechanismen der oralen Präparate zur Migräneprophylaxe

Alle oralen Präparate, die in dieser Studie untersucht werden, werden empirisch eingesetzt, d.h. wurden ursprünglich nicht zur Behandlung der Migräne entwickelt. Die migräneprophylaktische Wirkung dieser Präparate wurde vielmehr zufällig während des Einsatzes bei ursprünglichen Indikationen festgestellt (American Headache Society, 2018): Metoprolol und Propranolol werden beispielsweise als Antihypertensiva eingesetzt, Amitriptylin als Antidepressivum und Topiramamat als Antikonvulsivum. Über welche Mechanismen diese Präparate jeweils bei der Migräne wirken, ist bislang nicht vollständig geklärt (Sprenger et al., 2018). Es liegen jedoch mehrere Punkte innerhalb des beschriebenen Migräne-Pathomechanismus vor, die eine mögliche Angriffsstelle der jeweiligen Wirkstoffe darstellen.

Metoprolol etwa ist ein Betablocker. Seine migränespezifische Wirkung scheint es vor allem über die Inhibition des β_1 -Adrenorezeptors zu entfalten, die wiederum eine Inhibition der Synthese und Ausschüttung von Noradrenalin bewirkt. Darüber hinaus haben Betablocker einen GABA-vermittelten, modulierenden Effekt auf das PAG. Möglicherweise weisen sie auch eine Interaktion mit dem serotoninergen System in Form einer Blockade der 5-HT_{1C/1B}-Rezeptoren oder auch einer Einflussnahme auf die Serotonin-Synthese auf. Über diese Effekte beeinflusst Metoprolol womöglich die kortikale – und unter Umständen auch die thalamische – Exzitabilität und Informationsverarbeitung, was letztendlich eine migräneprophylaktische Wirkung mit sich zieht (Shields, 2005; Stephen D. Silberstein, 2006; Sprenger et al., 2018). Im MRT konnten bislang allerdings keine relevanten, durch Metoprolol ausgelösten Veränderungen der Schmerzverarbeitung festgestellt werden, was einen

peripheren Wirkungsort wahrscheinlicher macht (Hebestreit & May, 2017a). Beispielsweise wäre auch ein modulierender Effekt auf das trigeminovaskuläre System denkbar (Rubio-Beltran et al., 2022).

Topiramamat ist ein Antikonvulsivum mit einem verhältnismäßig breiten Wirkspektrum. So bewirkt es eine Hemmung spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle, letztere hemmt es vor allem im PAG (Edvinsson & Linde, 2010; Li et al., 2021; Stephen D. Silberstein, 2006; Sprenger et al., 2018). Weiterhin bewirkt es eine Hemmung glutamatvermittelter exzitatorischer Reizweiterleitung und eine Faszilitation GABA-A-vermittelter Inhibition (Edvinsson & Linde, 2010; Silberstein, 2017b; Sprenger et al., 2018). Auch die Carboanhydrase-Aktivität wird durch Topiramamat gehemmt, was wiederum die Aktivität weiterer, pH-abhängiger Ionenkanäle beeinflussen könnte (Silberstein, 2017b; Sprenger et al., 2018). Zudem hat Topiramamat einen inhibitorischen Einfluss auf die nozizeptive Aktivität des trigeminovaskulären Systems – und folglich auch auf die durale Vasodilatation –, der möglicherweise über eine Modulation der thalamischen Aktivität vermittelt wird (Edvinsson & Linde, 2010; Hebestreit & May, 2017b; Hoffmann et al., 2014; Stephen D. Silberstein, 2006; Storer & Goadsby, 2004). Insgesamt bewirken diese Einflüsse des Topiramamats womöglich, dass die Ausschüttung von Neurotransmittern und Neuropeptiden verhindert wird (Silberstein, 2017b), was wiederum eine Stabilisierung abnormaler kortikaler Exzitabilität zur Folge haben (Edvinsson & Linde, 2010; Sprenger et al., 2018), oder auch dem Mechanismus der zentralen Sensibilisierung entgegenwirken könnte (Silberstein, 2017b; de Tommaso et al., 2008); auch ein Einfluss auf die Regulation der Genexpression ist ein denkbarer Mechanismus, über den Topiramamat seine Wirkung entfalten könnte (Edvinsson & Linde, 2010). Welcher dieser Mechanismen für die Wirkung des Topiramamats bei episodischer, sowie chronischer Migräne von besonderer Relevanz ist, ist derzeit noch nicht geklärt (Sprenger et al., 2018).

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit einem ebenfalls breiten Wirkspektrum. Depressionen sind zwar eine wichtige Komorbidität der Migräne (Breslau et al., 2003), der Effekt von Amitriptylin lässt sich aber nicht auf seine antidepressive Wirkung zurückführen (Stephen D. Silberstein, 2006; Sprenger et al., 2018). Stattdessen könnte es durch seine Funktion als gemischter Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eine Faszilitation der absteigenden

Schmerzhemmung – beispielsweise an den absteigenden nozizeptiven Bahnen vom Hirnstamm zum TNC und zum Rückenmark – bewirken (Sprenger et al., 2018). Die antinozizeptive Wirkung von Amitriptylin wird jedoch durch die Gabe von α_2 -Adrenozeptor-Hemmern aufgehoben, was einen α_2 -Agonismus als beteiligten Mechanismus der migränespezifischen Wirkung von Amitriptylin nahelegt (Gray et al., 1999). Daneben sind zahlreiche weitere Wirkungen von Amitriptylin bekannt, wie die Inhibition von Natriumkanälen, die nicht zuletzt Einfluss auf die zentrale Sensibilisierung haben könnte, oder auch antimuskulinische und antihistaminische Effekte (Sprenger et al., 2018; de Tommaso et al., 2008). Auch hier ist bislang nicht bekannt, zu welchem Teil die erwähnten Mechanismen jeweils zu der Wirkung von Amitriptylin als Migräneprophylaktikum beitragen und inwiefern ein Synergismus zwischen diesen bestehen könnte (Sprenger et al., 2018).

Zusammenfassend scheinen insbesondere Einflüsse auf die Neurotransmission – in Form einer Reduktion glutamaterger und einer Faszilitation GABAerger Neurotransmission – sowie eine Reduktion der chronischen Sensibilisierung für die Wirkung oraler Migräneprophylaktika entscheidend zu sein (Stephen D. Silberstein, 2006; Sprenger et al., 2018; de Tommaso et al., 2008). Diese Mechanismen führen in der Folge womöglich dazu, dass die Aktivität des veränderten Netzwerkes, welches der Migräne zugrunde liegt, stückweit stabilisiert wird und somit die Schwelle zum Auslösen einer Migräneattacke angehoben wird (May & Schulte, 2016; Stephen D. Silberstein, 2006; de Tommaso et al., 2008).

Vor dem Hintergrund der bisherigen Unklarheit über den genauen Pathomechanismus der Migräne und über den entsprechenden Wirkmechanismus der oralen Migräneprophylaktika fällt auf, dass ein breites Wirkspektrum hier von Vorteil zu sein scheint; diese Beobachtung unterstreicht die Komplexität der Migräne und legt die Notwendigkeit von synergistischen Effekten bei der Migräneprophylaxe nahe (Sprenger et al., 2018).

1.5. Vorhersage von Therapiewirksamkeit

In Anbetracht der bisherigen Ausführungen offenbart sich zusammenfassend die folgende Problematik: Die Migräne ist ein komplexes Krankheitsbild, dem ein ebenso komplexer Pathomechanismus zugrunde liegt. Um erfolgreich in diesen Mechanismus einzugreifen, muss eine migräneprophylaktische Therapie womöglich synergistische Effekte an mehreren Wirkungsorten umfassen. Ein breites Wirkspektrum geht wiederum oft mit zahlreichen Nebenwirkungen einher, welche die Abbruchrate der Migräneprophylaxe steigern und so unabhängig von der Wirksamkeit den Therapieerfolg senken.

Ließe sich die Wirksamkeit eines migräneprophylaktischen Präparats bereits vor der Einnahme vorhersehen, so könnte man die monatelange Suche nach dem geeigneten Präparat unter Inkaufnahme der jeweiligen Nebenwirkungen deutlich verkürzen, erfolglose Therapieversuche könnten vermieden werden und man könnte der Progression der Beschwerden entgegenwirken. Dies wäre ein großer Schritt in Richtung einer individualisierten Migränetherapie. Zugleich könnten Erkenntnisse über den Wirkmechanismus verschiedener Präparate gewonnen werden, welche wiederum Aufschlüsse über den Pathomechanismus der Migräne geben könnten oder unter Umständen auch über eine Unterteilungsmöglichkeit verschiedener Formen der Migräne.

Es liegen bereits zahlreiche klinische Studien mit dem Ziel einer Vorhersage der migränespezifischen Therapiewirksamkeit von prophylaktischen und akut wirksamen Präparaten vor. Dabei wurde anhand der Erfassung klinischer Daten zunächst zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden, woraufhin die beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener zugrundeliegender Eigenschaften untersucht wurden. Parameter, die prospektiv erfolgreich ein Ereignis vorhersagen können – in diesem Fall den Responderstatus – werden Prädiktoren genannt. Hinsichtlich der Migränetherapie wurden bislang bereits mehrere, vor allem klinische Prädiktoren – Charakteristika der Migränesymptomatik wie Kopfschmerzintensität und -frequenz oder das Vorliegen bestimmter Begleitsymptome – untersucht (Delussi et al., 2020; Ezzati et al., 2022; Iannone et al., 2022; Lipton et al., 2016, 2017; Martínez-Pías et al., 2021; Schiano di Cola et al., 2019; Vernieri et al., 2022; Zecca et al., 2022). Auch die Wirksamkeit anderer

Therapiemaßnahmen (Akerman et al., 2021; Eren et al., 2020; Vernieri et al., 2022), sowie genetische, biologische oder physiologische Biomarker (Alpuente et al., 2022; Christensen et al., 2016; Fan et al., 2019; Nowaczewska et al., 2021; Zecca et al., 2022) und Befunde im Neuroimaging (Borsook et al., 2007) wurden als potentielle Prädiktoren geprüft. Für viele dieser Eigenschaften konnte tatsächlich eine Rolle als Prädiktor für die Wirksamkeit verschiedener Präparate festgestellt werden.

Bereits mehrere Studien widmeten sich der Vorhersage der Wirksamkeit migräneprophylaktischer Präparate (Alpuente et al., 2022; Basedau, Oppermann, et al., 2022; Christensen et al., 2016; Delussi et al., 2020; Fan et al., 2019; Iannone et al., 2022; Kisler et al., 2019; Lee et al., 2007; Nowaczewska et al., 2021; Pan et al., 2022; Peng, Basedau, et al., 2022b; Vernieri et al., 2022; Zecca et al., 2022). Die Suche nach einem genetischen Prädiktor für das Ansprechen der Migräneprophylaxe war bislang erfolglos (Christensen et al., 2016; Zecca et al., 2022). Vielmehr wurden auch hier vor allem klinische Prädiktoren für ein besseres Therapieansprechen entdeckt. Beispielsweise wurden eine niedrige Kopfschmerzfrequenz und die Abwesenheit oder milde Ausprägung einer Allodynie als Prädiktoren für ein besseres Ansprechen der oralen Migräneprophylaktika festgestellt (Delussi et al., 2020), sowie speziell für das bessere Ansprechen von Topiramaten die Entwicklung einer Parästhesie als Nebenwirkung (Lee et al., 2007). Dagegen wurden Normalgewicht, einseitiger Schmerz und das Ansprechen auf Triptane als Prädiktoren für ein besseres Ansprechen des CGRP-Antikörpers Galcanezumab innerhalb von 3 Monaten bei Patient:innen mit chronischer Migräne beschrieben. Ein höheres Alter bei der Erstmanifestation, eine möglichst niedrige Zahl gescheiterter Therapieversuche mit einer Migräneprophylaxe und höhere Ergebnisse im Migraine Disability Assessment (MIDAS) oder im Headache Impact Test (HIT-6) sind laut einer weiteren Studie Prädiktoren für ein besseres Ansprechen des CGRP-Antikörpers Erenumab (Zecca et al., 2022), für den auch ein Biomarker als Prädiktor gefunden wurde: die CGRP-Konzentration im Speichel (Alpuente et al., 2022).

Als weitere vielversprechende Biomarker für die Vorhersage der Wirksamkeit migräneprophylaktischer Präparate haben sich die Schmerzschwellen – das Intensitätsniveau des geringsten wahrnehmbaren Schmerzes (Loeser & Treede,

2008) – für verschiedene Reizmodalitäten herausgestellt (Kisler et al., 2019; Pan et al., 2022; Peng, Basedau, et al., 2022b). So wurde etwa eine höhere Hitzeschmerzschwelle am Unterarm als Prädiktor für ein besseres Ansprechen (Peng, Basedau, et al., 2022b), sowie umgekehrt eine niedrige Hitze- ($< 40^{\circ}\text{C}$), Kälte- ($> 20^{\circ}\text{C}$) und mechanische Schmerzschwelle ($< 60\text{g}$), im V1-Dermatom als Prädiktor für ein schlechteres Ansprechen des CGRP-Antikörpers Galcanezumab entdeckt (Ashina et al., 2023). Höhere Hitze- und mechanische Schmerzschwellen im V1-Dermatom wurden ebenfalls als Prädiktoren für ein besseres Ansprechen von Flunarizin identifiziert (Pan et al., 2022), niedrige Schmerzschwellen und eine höhere Schmerzbewertung dagegen als Prädiktoren für die migräneprophylaktische Wirkung des Präparats Duloxetine (Kisler et al., 2019).

Auch die CGRP-vermittelte trigeminovaskuläre Reaktivität wurde als Biomarker für die Vorhersage der Wirksamkeit migräneprophylaktischer Präparate untersucht, jedoch sind die Ergebnisse bislang uneindeutig: Eine Studie stellte eine geringe CGRP-vermittelte trigeminovaskuläre Reaktivität als Prädiktor für ein besseres Ansprechen von Erenumab fest (Lentsch et al., 2022). Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit einem anderen CGRP-Antikörper stellen diesen Zusammenhang in Zweifel, da hier kein Zusammenhang zwischen der CGRP-vermittelte trigeminovaskuläre Reaktivität und dem Responderstatus nach Einnahme von Galcanezumab nachgewiesen werden konnte (Basedau, Oppermann, et al., 2022).

1.6. Motivation und Zielsetzung

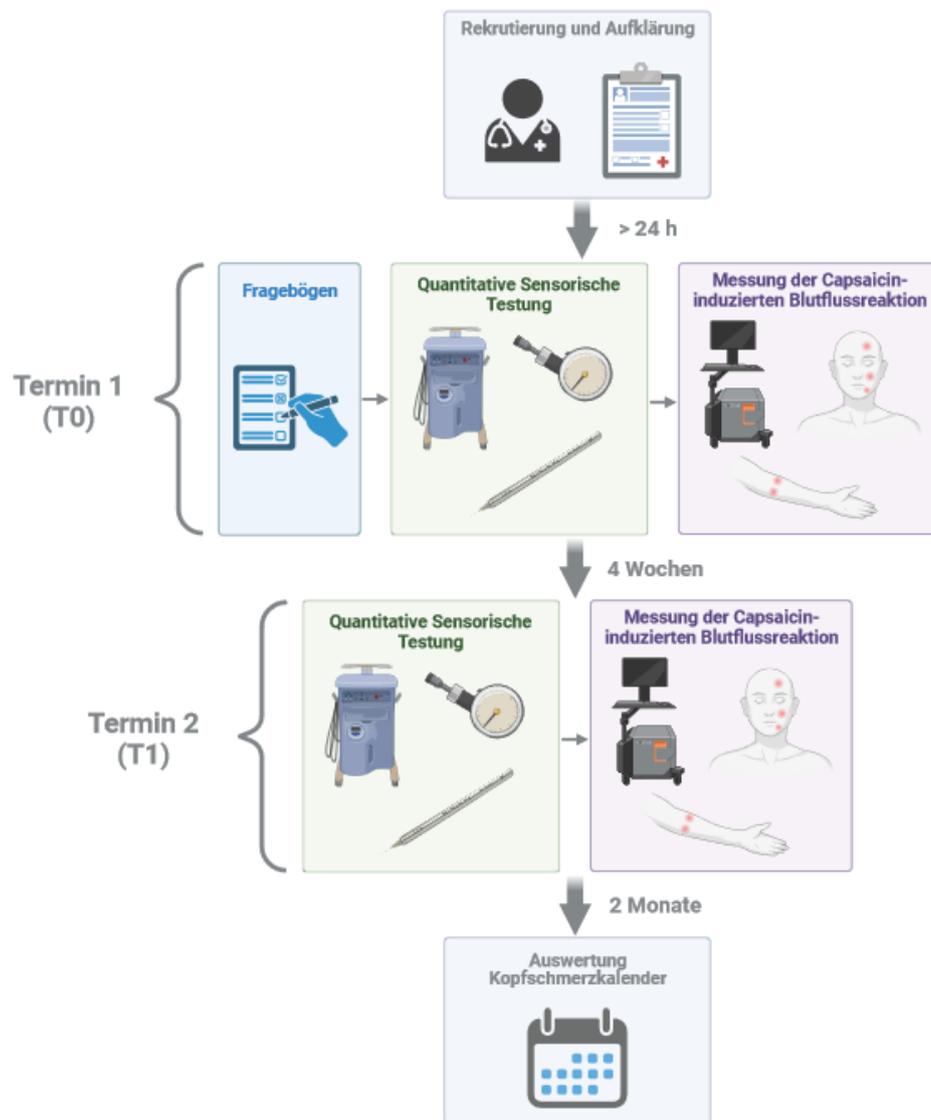
Ziel dieser Studie ist es, Parameter aufzudecken, die sich schon vor der Einnahme eines migräneprophylaktischen Medikaments erheben lassen, um die klinische Wirksamkeit vorherzusagen. So soll die prophylaktische Therapie der Migräne gezielter und individualisierter gestaltet werden können, indem bessere Indikationskriterien für die verschiedenen migräneprophylaktischen Präparate definiert und somit erfolglose Therapieversuche und eine Progression der Symptomatik vermieden werden. Die Suche nach dem geeigneten Präparat soll zudem verkürzt werden, um für Patient:innen die Zeit zu minimieren, in welcher die Migräne unzureichend therapiert verbleibt und in welcher Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Schließlich soll diese Arbeit zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen migräneprophylaktischer Präparate, sowie der Migräne selbst beitragen.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemein

2.1.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Längsschnittstudie. Alle Proband:innen nahmen an zwei Terminen teil, an denen jeweils eine quantitative sensorische Testung (QST), gefolgt von einer Messung der Capsaicin-induzierten dermalen Blutflussreaktion (CIDBF), durchgeführt wurde. Der erste Termin (T_0) fand vor Beginn der Migräneprophylaxe statt, der zweite (T_1) vier Wochen nach Beginn der Migräneprophylaxe – der Zeitraum von vier Wochen wurde auf Grundlage der Zeit bis zum Erreichen der Maximaldosis des Präparats, sowie Beobachtungen aus vorigen Studien gewählt (Diener et al., 2007; Naegel & Obermann, 2010; Peng, Basedau, et al., 2022b). Zusätzlich wurden die Proband:innen dazu aufgefordert, über drei Monate vor und nach dem ersten Termin einen standardisierten Kopfschmerzkalender (bspw. Kopfschmerzkalender der DMKG) zu führen (Jensen et al., 2011). Anhand dieser Kopfschmerzkalender wurde der Responderstatus geprüft, indem die Anzahl an Kopfschmerztagen innerhalb der drei Monate vor dem ersten Termin mit derjenigen drei Monate nach dem Beginn der Prophylaxeinnahme verglichen wurde. Betrug die Reduktion der Anzahl an Kopfschmerztagen $\geq 50\%$, galt ein/e Proband:in als Responder; war dies nicht der Fall, so galt er als Non-Responder.



Created in **BioRender.com** **bio**

Abbildung 5 – Studienablauf

2.1.2. Rekrutierung und Stichproben

Für die Studie war die Rekrutierung von insgesamt 120 Proband:innen geplant, die innerhalb des Studienzeitraums mit der Einnahme eines der Präparate Metoprolol, Amitriptylin, Topiramate, oder Flunarizin zur prophylaktischen Behandlung ihrer Migräne starteten. Diese sollten über die Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) ausgewählt und rekrutiert werden, die jedes Jahr etwa 1000 – 1200 Patient:innen versorgt (Ziegeler et al., 2021). Dort fand ebenfalls die Auswahl der Therapie statt, die von den jeweils behandelnden Ärzt:innen gemäß der Vorgaben der S1-Leitlinie getroffen wurde (Diener et al., 2022). Mit Ausnahme der Flunarizin-Kohorte wurde allen Proband:innen eine sukzessive Aufdosierung der Präparate auf die Maximaldosis innerhalb von vier Wochen empfohlen (Diener et al., 2022; Naegel & Obermann, 2010).

Im Vorfeld der Studie wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Migräne nach den ICHD-3-Kriterien (chronisch und episodisch), bestätigt durch einen Kopfschmerz-Spezialisten
- Eine präventive Medikation ist gemäß der DGN- und DMKG-Leitlinie indiziert
- Die Teilnehmer sind zwischen 18 – 65 Jahre alt.

Ausschlusskriterien:

- Andere komorbide primäre oder sekundäre Kopfschmerzerkrankungen
- Allergie gegen Capsaicin
- Schwere komorbide psychiatrische, neurologische oder andere somatische Erkrankungen
- Patientinnen, die schwanger sind oder stillen.
- Einnahme einer anderen präventiven Medikation innerhalb von drei Monaten vor Studiendurchführung

Für die insgesamt etwa vierstündige Teilnahme an der Studie (zwei Termine à 2 Stunden) erhielten die Proband:innen nach Teilnahme am zweiten Studientermin als Aufwandsentschädigung eine Zahlung von 80 Euro per Banküberweisung.

2.2. Versuchsvorbereitung

2.2.1. Aufklärung

Die Studie wurde gemäß den aktuellen ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung am Menschen durchgeführt und erhielt ein positives Ethikvotum (2020-10101.BO-ff). Im Anschluss an die Rekrutierung in der Kopfschmerzambulanz wurden die Proband:innen jeweils entweder im persönlichen oder im telefonischen Gespräch über den Zweck, Ablauf, Nutzen und über die Risiken der Studie aufgeklärt. Außerdem wurden die Proband:innen darauf hingewiesen, dass die Einnahme von Schmerzmedikamenten bis 24 Stunden vor dem Untersuchungstermin eine notwendige Verschiebung des Termins zur Folge hätte und daher unterbunden werden soll. Anschließend wurden offene Fragen geklärt und ein Termin für die Durchführung der Untersuchungen vereinbart. In einer E-Mail wurden den Proband:innen zusätzlich die wichtigsten Informationen zur Studie und eine Terminbestätigung zugeschickt. Am ersten Studientermin erfolgte vor Beginn der Untersuchung eine nochmalige Aufklärung, sowie eine schriftliche Einwilligungserklärung der Proband:innen zur Teilnahme an der Studie. Dabei wurde verdeutlicht, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und die Behandlung in keiner Abhängigkeit von dieser steht.

2.2.2. Fragebögen

Vor der Durchführung der Untersuchungen wurden die Proband:innen darum gebeten, drei verschiedene Fragebögen auszufüllen: den institutsinternen Predict-Fragebogen, den Migraine Disability Assessment scale (MIDAS) Fragebogen und das Modul 9 des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (siehe Anhang).

Der Predict-Fragebogen wurde für diese Studie entworfen; in ihm werden allgemeine Patientendaten – demografische, sozioökonomische und klinische Faktoren – erfasst.

Im MIDAS-Fragebogen wird die Anzahl an Tagen innerhalb der vergangenen drei Monate, an denen es zu verschiedenen Beeinträchtigungen des Alltags durch die

Migräne kommt, in Form von 5 Einzelfragen ermittelt, sowie die insgesamt Anzahl an Kopfschmerztagen und die durchschnittliche Intensität der Kopfschmerzen. Dabei werden drei Domänen des Alltags unterschieden – Schul-/ Berufsalltag, Haushalt und nicht-berufliche Aktivitäten (Familie, Sozialleben und Freizeit); für diese werden entsprechend der Anzahl beeinträchtigter Tage jeweils maximal 90 Punkte vergeben. Die Maximalpunktzahl beträgt damit 270. Anhand des Ergebnisses auf der Punkteskala werden anschließend vier Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigungsgrade unterschieden: Ein Ergebnis von ≤ 5 entspricht keiner, bzw. einer geringfügigen Beeinträchtigung (Grad I), eines von 6 - 10 einer milden Beeinträchtigung (Grad II), eines von 11 - 20 einer moderaten Beeinträchtigung (Grad III) und eines von ≥ 21 einer schweren Beeinträchtigung (Grad IV); der letzte Beeinträchtigungsgrad kann dabei noch einmal in zwei Stufen eingeteilt werden: Grad IV A entspricht einem Ergebnis von 21 – 40 und Grad IV B einem von 41 - 270 (Blumenfeld et al., 2011; Stewart et al., 1999).

Der PHQ-9 ist ein Modul innerhalb der deutschen Version des Patient Health Questionnaire (PHQ-D), welches zur Bestimmung des Schweregrades einer Depression verwendet wird. Er besteht aus 9 Einzelfragen, die jeweils auf einer 4-Punkteskala von 0 – 3 beantwortet werden können. Der Schweregrad der Depression wird anschließend auf einer Punkteskala von 0 – 27 eingeordnet. Anhand dieser Punkteskala kann daraufhin die Einteilung in verschiedene Schweregrade einer Depression eingeteilt werden: Ein Ergebnis von ≥ 20 entspricht einer schweren Depression, eines von ≥ 15 einer moderaten bis schweren Depression, eines von ≥ 10 einer moderaten Depression und eines von ≥ 5 einer milden Depression (Gräfe et al., 2004; Kroenke et al., 2001; Löwe et al., 2004).

MIDAS und PHQ-9 werden häufig im Zusammenhang mit Studien zur Migräne verwendet, um die Migränesymptomatik, beziehungsweise die Depression als häufige Komorbidität der Migräne quantitativ zu erfassen (Peng & Wang, 2012).

2.3. Hypothese

Für diese Studie wurden zwei mögliche primäre Endpunkte festgelegt:

1. Einzelne oder mehrere Parameter der QST oder der CIDBF verändern sich nach dem Beginn einer Migräneprophylaxe.
2. Über die Hitzeschmerzschwelle hinaus können weitere Parameter der QST oder CIDBF als Prädiktor für die Therapiewirksamkeit migräneprophylaktischer Präparate dienen.

Eine Therapiewirksamkeit wurde dabei definiert durch eine Reduktion der Kopfschmerztag innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Prophylaxe um 50 % gegenüber den Kopfschmerztagen innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe.

Als sekundäre Endpunkte beobachteten wir, ob Parameter der QST oder CIDBF als Prädiktor für die Therapiewirksamkeit migräneprophylaktischer Präparate dienen, wenn diese definiert wird als eine Reduktion der Kopfschmerzintensität, eine Reduktion der Tage, an denen Akutmedikamente eingenommen werden oder eine Verbesserung der Ergebnisse des MIDAS oder PHQ-9.

2.4. Untersuchungsmethoden

2.4.1. QST

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist eine nichtinvasive Methode für die Beurteilung von Schmerzerlebnissen, die auf Grundlage der Mechanismen konzipiert wurde, die zu chronischem Schmerz führen können (Cruz-Almeida & Fillingim, 2014). Im Rahmen dieser Studie wurden Messungen der Schmerzschwelle für Druckreize (PPT), mechanische Reize (MPT), Kältereize (CPT) und Wärmereize (HPT) durchgeführt. Außerdem wurde die Wind-up-ratio (WUR) gemessen, welche einen Indikator für das Phänomen des Anstiegs der Exzitabilität sekundärer sensorischer Neurone in Folge von zeitlicher Summation darstellt (Cruz-Almeida & Fillingim, 2014; Herrero et al., 2000). Diese QST-Parameter wurden auf Grundlage voriger Studien ausgewählt, die einen

Unterschied zwischen Patient:innen mit Migräne und gesunden Kontrollen, sowie auch zwischen den unterschiedlichen Migränephasen zeigen konnten (Nahman-Averbuch et al., 2018; Peng & May, 2019).

Ergänzend wurde eine Messung des langsam wiederholten evozierten Schmerzes (SREP) durchgeführt, die wie auch die WUR die zeitliche Summation des Schmerzes bei wiederholten Schmerzreizen untersucht, welche allerdings in einer deutlich geringeren Frequenz appliziert werden; gemäß einer Studie stellt der SREP ebenfalls einen Parameter dar, der eine Unterscheidung zwischen Patient:innen mit episodischer Migräne und gesunden Kontrollen erlaubt (de la Coba et al., 2017, 2018, 2021).

2.4.1.1. Versuchsaufbau

Bei allen Proband:innen wurde die QST unmittelbar nach der Beantwortung aller Fragebögen im selben Untersuchungsraum durchgeführt. Dafür wurden die Proband:innen gebeten, sich mit dem Rücken auf eine Untersuchungsliege zu legen, den Kopf in Neutralstellung zu bringen und den rechten Arm mit der Handfläche nach oben gerichtet abzulegen.

Für die mechanischen Reize wurden Pinprick-Stimulatoren (7-Gewichtsstufen, 8-512 mN; MRC systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) verwendet und für Druckreize das nicht-elektrische Druckalgometer FPK 20 (Wagner Instruments Inc., Greenwich, CT), dessen Kraftmesser eine Gummispitze mit einer Fläche von 1 cm² hat und einen Höchstwert von 10 kg anzeigt. Die Pinprick-Stimulatoren wurden ebenfalls für die Messung der Wind-up-ratio verwendet. Hitze- und Kältereize wurden anhand eines thermisch-sensorischen Analysators (TSA-II; Medoc, Ramat Yishai, Israel) ausgelöst und gemessen.

2.4.1.2. Versuchsablauf

Die QST wurde nach einem standardisierten Protokoll der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) durchgeführt (Rolke et al., 2006). Die Parameter der QST wurden in einem vor Studienbeginn definierten Testgebiet – im rechten V1-

Dermatom, 2 cm oberhalb der Augenbraue entlang der mittleren Pupillarlinie – und einem Kontrollgebiet – am Unterarm, 10 cm distal der Fossa cubitalis – erhoben. Das Testgebiet wurde auf Grundlage der Erkenntnisse über die Rolle des V1 bei der Migräne gewählt, die in der Einleitung beschrieben werden; das Kontrollgebiet stellte eine nicht-trigeminal versorgte, periphere Lokalisation dar. Um eine ungewollte räumliche Summierung der Reize zu vermeiden, wurden die Reize in einem geringfügig abweichendem Stimulationsgebiet ausgelöst, welches pseudorandomisiert gewählt wurde. Die QST-Parameter wurden in unmittelbarer Abfolge erhoben: Zunächst wurde die PPT gemessen, dann die MPT und in Folge die WUR; daraufhin wurde die CPT und anschließend die HPT gemessen.

Schließlich erfolgte die ergänzende Untersuchung des SREP. Hier wurde zunächst jeweils einmalig ein Wert für die Druckschmerzschwelle (PPT) bei einer steigenden Druckrate von 1 kg/s am Fingernagel des Mittelfingers der linken Hand erhoben. Nach einer Ruhepause von zwei Minuten wurde an selber Lokalisation und bei gleicher Druckrate die Druckschmerztoleranz (PT) gemessen. Für das SREP-Protokoll wurde aus den in Newton erhobenen Werten für die Druckschmerzschwelle und –toleranz eine angestrebte Reizintensität nach der Formel „ $Reizintensität = PPT + 1,25 * (PT - PPT) / 4$ “ berechnet. Anschließend wurden neun Reize dieser Intensität im Abstand von 30 Sekunden, wieder am Fingernagel des linken Mittelfingers, ausgelöst, wobei jeder Reiz für fünf Sekunden gehalten wurde. Nach jedem Reiz wurden die Proband:innen aufgefordert, den jeweiligen Reiz auf einer NRS zwischen den Werten 0 und 100 zu bewerten. Die Durchführung des SREP-Protokolls dauerte dementsprechend etwa 4,5 Minuten.

Unmittelbar vor der Erhebung eines QST-Parameters wurde jeweils das Verständnis der Proband:innen des durchzuführenden Procederes sichergestellt.

2.4.1.3. Datenverarbeitung

In dieser Studie wurden Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Um die Normalverteilung zu überprüfen, wurde ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da nur die CPT und die HPT eine Normalverteilung aufwiesen, wurden die übrigen QST-Parameter zunächst log-transformiert.

Um die Veränderungen der einzelnen QST-Parameter im Verlauf der migräneprophylaktischen Behandlung zu untersuchen, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Hierbei wurden die QST-Parameter vor der Prophylaxe denjenigen nach der Prophylaxe gegenübergestellt. Ließ sich bei dieser Analyse eine signifikante Korrelation feststellen, erfolgte eine Post-Hoc-Analyse, um zu überprüfen, zwischen welchen der Präparate ein Unterschied festgestellt werden kann.

Zur Kontrolle der Veränderung der QST-Parameter im Verlauf der Migränephasen (Peng & May, 2019; Sand et al., 2008; Schwedt et al., 2015; Uglem et al., 2017) wurden in einer weiteren ANOVA mit Messwiederholung nur diejenigen Probanden-Daten betrachtet, bei denen zu beiden Untersuchungsterminen die gleiche Migränephase zugrundelag; unterschieden wurde dabei zwischen der Iktalphase und der Interiktalphase.

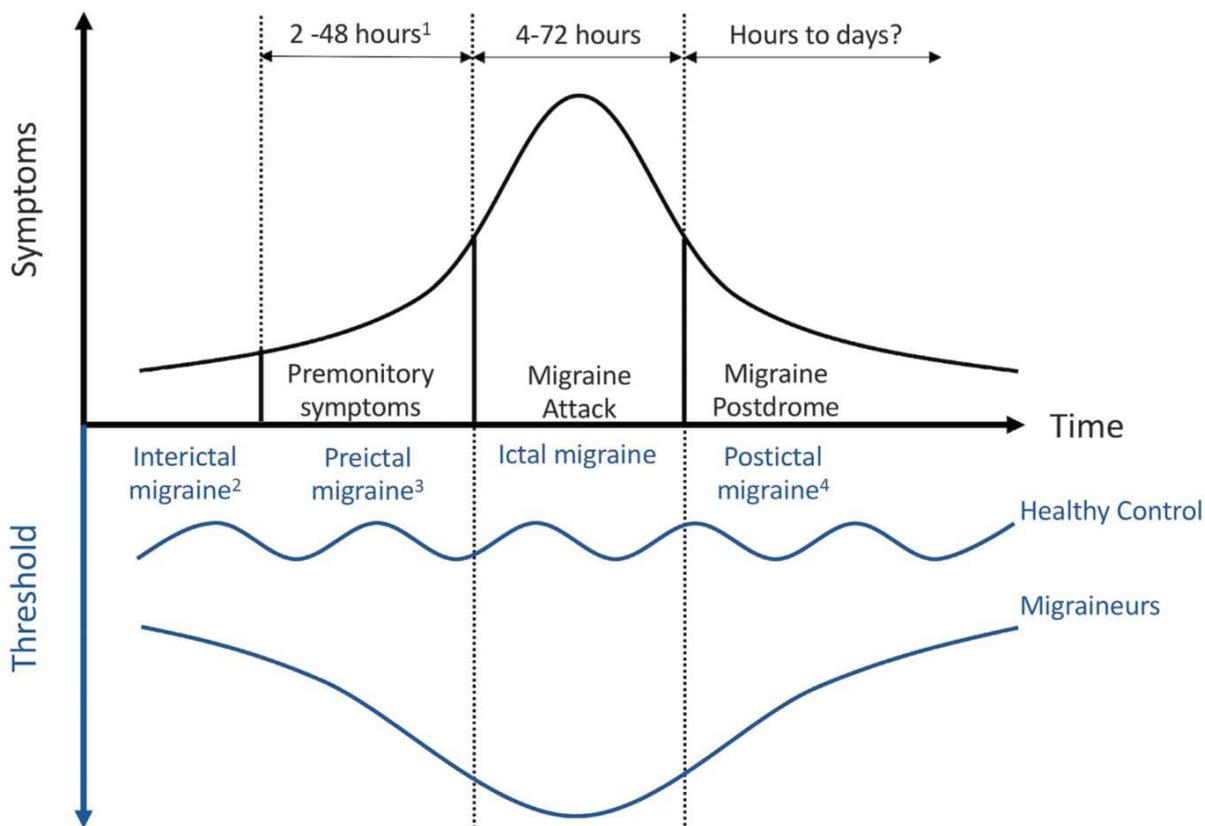


Abbildung 6 - Reizschwellen und Migränephasen, Quelle: Peng, Kuan-Poa,b; May, Arnea,*. *Migraine understood as a sensory threshold disease. PAIN: July 2019 - Volume 160 - Issue 7 - p 1494-1501, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001531*

Wurde für einen QST-Parameter eine signifikante Veränderung festgestellt, so wurde diese auf Gruppenunterschiede bezüglich des eingenommenen Präparats geprüft. Dafür wurde die Differenz dieses Parameters nach Prophylaxeeinnahme und des entsprechenden Parameters vor Prophylaxeeinnahme innerhalb einer ANOVA als abhängige Variable definiert und das eingenommene Präparat als fester Faktor. Ließ sich bei dieser Analyse eine signifikante Korrelation feststellen, erfolgte eine Post-Hoc-Analyse, um zu überprüfen, zwischen welchen der Präparate ein Unterschied festgestellt werden kann.

Um die Beziehung zwischen den QST-Parametern und dem klinischen Ansprechen zu untersuchen, wurden zunächst die Unterschiede der zum ersten Untersuchungstermin zugrundeliegenden QST-Parameter zwischen der Gruppe der Responder und der Gruppe der Nicht-Responder geprüft. Hierfür wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, in welchem die QST-Parameter vor Beginn der Prophylaxe als abhängige Variablen definiert wurden und der Responderstatus als Gruppierungsvariable. Nicht-parametrische Variablen wurden analog dazu innerhalb des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Die Veränderungen der QST-Parameter im Verlauf der Migränephasen wurden kontrolliert, indem dieselbe Analyse noch einmal auf diejenigen Daten beschränkt wurde, die innerhalb der Interiktalphase erhoben wurden.

Diejenigen QST-Parameter, die im t-Test eine Signifikanz aufwiesen, wurden nochmals innerhalb einer logistischen Regression auf einen Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen überprüft. Hierbei wurden auch die zugrundeliegende Kopfschmerzfrequenz, das Alter und das Geschlecht der Proband:innen als potentielle Einflussfaktoren kontrolliert.

Um schließlich zu überprüfen, ob der Responderstatus mit der Veränderung der QST-Parameter korreliert, wurden auch die Differenzen der jeweiligen QST-Parameter nach der Prophylaxeeinnahme gegenüber denjenigen vor der Einnahme innerhalb eines t-Tests als abhängige Variable definiert; der Responderstatus stellte hierbei wieder die Gruppierungsvariable dar.

Die Signifikanzschwelle aller Analysen wurde bei $p < 0,05$ angesetzt; ein p-Wert von $0,05 - 0,1$ wurde dabei als Tendenz zur statistischen Signifikanz angesehen. Es wurden fünf QST-Parameter an je zwei Lokalisationen erhoben, sowie zusätzlich

die SREP am Arm. Die HPT am Arm wurde bereits als Prädiktor präregistriert, weshalb diese keiner Korrektur für multiples Testen bedarf – die p-Werte der übrigen Parameter wurden nach Bonferroni korrigiert.

Die Vergleichbarkeit (Geschlecht, Episodische gegen chronische Migräne, Responderstatus etc.) der Kohorten wurde dabei anhand eines Pearson Chi²-Tests geprüft; für Stichproben von $n \leq 10$ wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Alle Analysen wurden mit SPSS Statistics Version 27 (IBM, Armonk, NY) durchgeführt.

2.4.2. CIDBF

Die topische Applikation von Capsaicin führt über die Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren zu einer CGRP-abhängigen Steigerung des dermalen Blutflusses (DBF) (Ibrahimi et al., 2014; Sinclair et al., 2010; Van der Schueren et al., 2007).

Für die Untersuchung der Capsaicin-induzierten dermalen Blutflussreaktion (CIDBF) am Unterarm (Van der Schueren et al., 2007) und an der Stirn (Ibrahimi et al., 2014) liegen validierte und reproduzierbare Methoden vor, die bereits zur pharmakologischen und klinischen Evaluation migräneprophylaktischer Präparate verwendet wurden (Basedau, Oppermann, et al., 2022; Lentsch et al., 2022).

2.4.2.1. Versuchsaufbau

Im Untersuchungsraum herrschten ruhige und temperaturkontrollierte Bedingungen von etwa $20 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$; das zuvor stattgehabte Aufklärungsgespräch, die Beantwortung der Fragebögen und die QST boten ausreichend lange Zeit für die Akklimatisierung.

Während der gesamten Untersuchung verblieben die Proband:innen in auf dem Rücken liegender Position auf der Untersuchungsliege; der Kopf wurde dabei in nach rechts geneigter Position auf einem Kissen platziert, welches vom Hersteller des verwendeten Systems zur Verbesserung der Bildqualität bereitgestellt wird. Der

linke Arm wurde mit der Handfläche nach oben gerichtet auf der Untersuchungsfläche abgelegt

Im Rahmen der CIDBF wurde die Haut der Proband:innen über den Nervenaustrittsstellen des linken V1- (2 cm oberhalb der Augenbraue entlang der mittleren Pupillarlinie), V2- (oberhalb des Foramen infraorbitale) und V3-Nervs (2 cm lateral und inferior des Mundwinkels) mit Desinfektionsmittel punktuell entfettet. Anschließend wurden an diesen Stellen Klebepflaster mit Metall-O-Ringen (8 mm Durchmesser) befestigt, um dort die Capsaicin-Lösung im Gesicht auftragen zu können (Helme & McKernan, 1985). Am linken Unterarm wurden zwei Metallringe nach selbem Procedere in 5 cm Entfernung zueinander – jedoch beide 10 cm distal der Fossa cubitalis – befestigt.

Die periphere Hautdurchblutung des Gesichtes und des Unterarmes wird mittels Aufnahmen des PeriCam PSI Systems (Perimed AB, Järfälla, Schweden) untersucht, welches die Gewebedurchblutung in der Mikrozirkulation mit Hilfe einer Laser Speckle Contrast Analyse (LASCA) semiquantitativ detektieren kann (Molnár et al., 2018; Roustit et al., 2010).

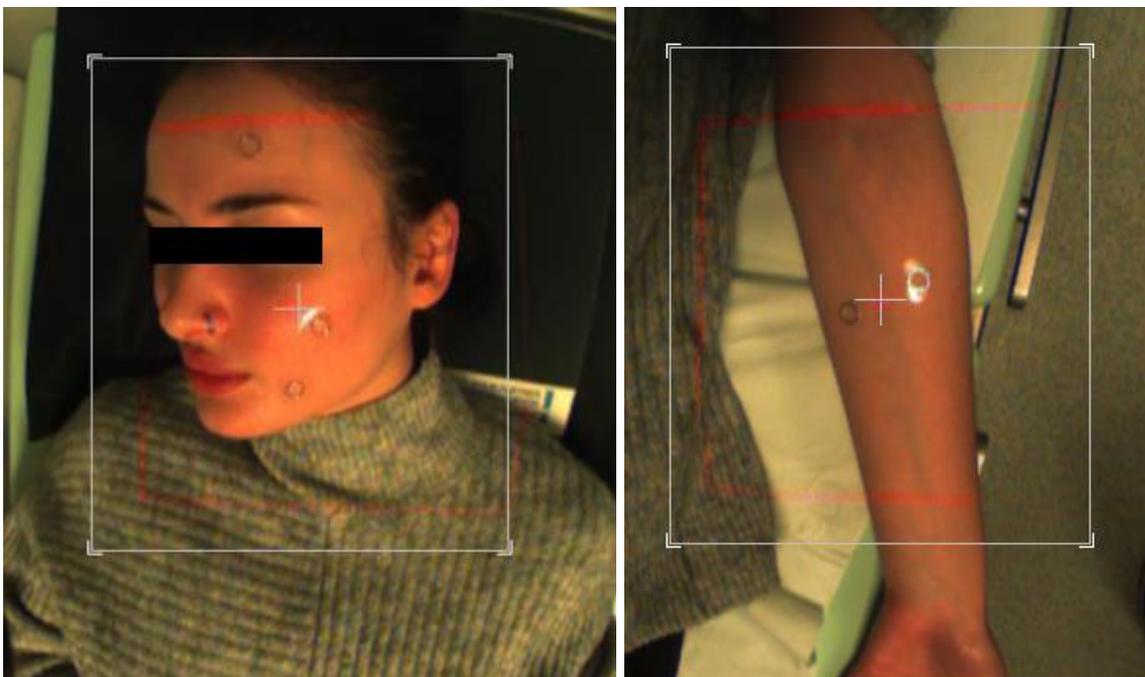


Abbildung 7 – Darstellung des Versuchsaufbaus an Gesicht und Arm einer Probandin

2.4.2.2. *Versuchsablauf*

Unmittelbar vor der Untersuchung der CIDBF wurden die Proband:innen nochmals über den Ablauf, sowie über die zu erwartende Wirkung des Capsaicins aufgeklärt. Außerdem wurden die Proband:innen gebeten, Artefakte während der Aufnahme durch Bewegungen und Geräusche zu vermeiden.

Der Aufnahmebereich wurde jeweils so gewählt, dass Reaktionen der Durchblutung in ausreichender Weise erfasst werden können. Dabei wurde ein standardisierter Abstand des Aufnahmegeräts von genau 25 cm mit einer entsprechenden Bildauflösung von 0,22 Megapixel eingestellt. Die Messung der CIDBF im Gesicht und am Unterarm musste in jeweils unterschiedlichen Bildaufnahmen stattfinden, da der begrenzte Aufnahmebereich des PeriCam PSI Systems eine gleichzeitige Aufnahme nicht erlaubte.

Vor der Applikation der Capsaicin-Lösung wurde im Gesicht und am Unterarm jeweils eine Baseline-Aufnahme (t_0) durchgeführt. Dann wurden mit einer Pipette je drei Tropfen 0,6%-Capsaicin-Lösung in randomisierter Reihenfolge an den drei Lokalisationen im Gesicht aufgetragen, woraufhin umgehend eine Stoppuhr gestartet wurde. Die Proband:innen wurden daraufhin gebeten, den Moment anzusagen, an welchem sie an den jeweiligen Lokalisationen einen beginnenden Schmerz verspürten. Da die Aufnahmen im Gesicht und am Unterarm nicht gleichzeitig durchgeführt werden konnten, wurde die Capsaicin-Lösung erst fünf Minuten nach Auftragung im Gesicht auch am Unterarm in randomisierter Reihenfolge aufgetragen – an der medialen Lokalisation wurden stets drei Tropfen 0,6%-Capsaicin-Lösung aufgetragen, an der lateralen Lokalisation drei Tropfen 1,4%-Capsaicin-Lösung. Auch hier wurden die Proband:innen gebeten, ein beginnendes Schmerzgefühl anzusagen. Anschließend fanden je zwei Aufnahmen im Gesicht und am Unterarm statt – die erste 15 Minuten (t_{15}), die zweite 30 Minuten (t_{30}) nach Auftragung der Capsaicin-Lösung an der jeweiligen Lokalisation. Die Aufnahme am Unterarm wurde entsprechend immer genau 5 Minuten nach der jeweiligen Messung am Gesicht durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu den Zeitpunkten t_0 , t_{15} und t_{30} zu gewährleisten, wurde eine möglichst ähnliche Kameraeinstellung und -ausrichtung angestrebt.

Somit wurden im Rahmen der Untersuchung insgesamt sechs Aufnahmen von jeweils einer Minute Dauer durchgeführt. Die gesamte Untersuchung dauerte bei allen Proband:innen etwa 40 Minuten. Die Klebepflaster und Metallringe, sowie übrige Capsaicin-Lösung wurden nach der letzten Aufnahme entfernt. Der Studientermin war damit beendet.

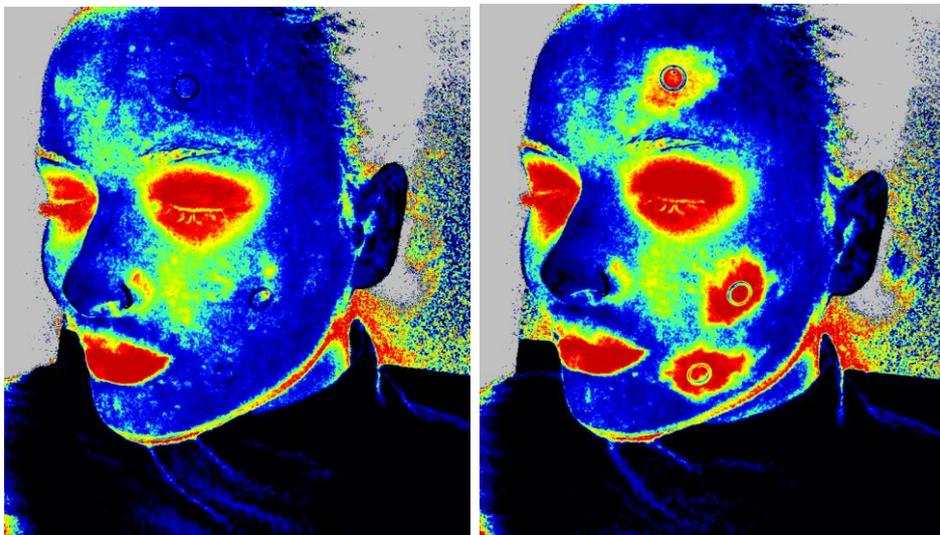


Abbildung 8 - Darstellung einer exemplarischen Baseline-Aufnahme (links) des PeriCam PSI Systems und entsprechende Aufnahme 15 Minuten nach Applikation von 0,6%-Capsaicin-Lösung (rechts). Die farbliche Darstellung entspricht der gemessenen DBF, wobei rote Areale die stärkste DBF aufweisen.

2.4.2.3. Datenverarbeitung

Es wurden drei Parameter der DBF quantitativ analysiert: die Gewebepfusion (in Perfusions-Einheiten [PU]), die Größe der Flare (in mm^2) und die Area under the curve (AUC, in $\text{PU} \cdot \text{s}$). Alle Parameter wurden in fünf Lokalisationen (V1, V2, V3, Unterarm medial, Unterarm lateral) zu jeweils drei Zeitpunkten (t_0 , t_{15} , t_{30}) vor und nach Einnahme der Migräneprophylaxe (T_0 , T_1) gemessen.

Um die Auswirkungen einer Migräneprophylaxe auf die Parameter der DBF zu untersuchen, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung angesetzt, bei der die Einnahme der Migräneprophylaxe und die Lokalisation der Messung als Faktoren für die Messwiederholungen definiert wurden. Dabei wurde das jeweils eingenommene Präparat zur Migräneprophylaxe als Zwischensubjektfaktor definiert. Konnte eine Signifikanz festgestellt werden, erfolgte schließlich eine Post-Hoc-Analyse, um zu überprüfen, ob sich die Veränderung der DBF-Parameter je nach Präparat unterscheidet.

Um die Beziehung zwischen den Parametern der DBF und dem klinischen Ansprechen zu untersuchen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt; bei denjenigen Daten, die keine Normalverteilung aufwiesen und diese auch durch eine Transformation nicht erreichten, wurde analog ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Baseline-Parameter der DBF wurden dabei als abhängige Variablen definiert, der Responderstatus als Gruppierungsvariable.

Diejenigen DBF-Parameter, die im t-Test eine Signifikanz aufwiesen, wurden nochmals innerhalb einer logistischen Regression auf einen Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen überprüft. Hierbei wurden auch die zugrundeliegende Kopfschmerzfrequenz, das Alter und das Geschlecht der Proband:innen als potentielle Einflussfaktoren kontrolliert.

Um schließlich zu überprüfen, ob der Responderstatus mit der Veränderung der Parameter der DBF korreliert, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Hierbei wurden für jede erhobene Lokalisation auch jeweils die Differenzen der DBF-Parameter nach der Prophylaxeinnahme gegenüber denjenigen vor der Einnahme gegenübergestellt. Ließ sich bei dieser Analyse eine signifikante Korrelation feststellen, erfolgte eine Post-Hoc-Analyse, um zu überprüfen, ob zwischen Respondern und Non-Respondern ein Unterschied festgestellt werden kann. Zur Kontrolle der Veränderung der QST-Parameter im Verlauf der Migränephasen (Peng & May, 2019; Sand et al., 2008; Schwedt et al., 2015; Uglem et al., 2017) wurden in einer weiteren ANOVA mit Messwiederholung nur diejenigen Probanden-Daten betrachtet, bei denen zu beiden Untersuchungsterminen die gleiche Migränephase zugrundelag; unterschieden wurde dabei zwischen der Iktalphase und der Interiktalphase.

Die Signifikanzschwelle aller Analysen wurde bei $p < 0,05$ nach Bonferroni-Korrektur angesetzt; ein p-Wert von $0,05 - 0,1$ nach Bonferroni-Korrektur wurde als Tendenz zur statistischen Signifikanz angesehen.

Die Vergleichbarkeit (Geschlecht, Episodische gegen chronische Migräne, Responderstatus etc.) der Kohorten wurde dabei anhand eines Pearson Chi²-Tests geprüft; für Stichproben von $n \leq 10$ wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Alle Analysen wurden mit SPSS Statistics Version 27 (IBM, Armonk, NY) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften der Proband:innen

Die Datenerhebung im Rahmen dieser Studie erfolgte im Zeitraum von April 2021 bis Juni 2023, wobei insgesamt 91 Proband:innen an der Studie teilnahmen. 18 Proband:innen mussten aus der Studie ausgeschlossen werden; Grund hierfür war bei 7 Proband:innen ein Abbruch der Einnahme des migräneprophylaktischen Präparats aufgrund von Nebenwirkungen, 4 Proband:innen entschieden sich nach dem Ersttermin doch gegen die Einnahme des Präparats, eine Probandin hatte im Verlauf der Studie eine Corona-Infektion, 2 Proband:innen konnten den Zweittermin der Studie zeitlich nicht wahrnehmen und 4 Proband:innen brachen die Studie ohne Angabe von Gründen ab. Letztendlich konnten die Studienergebnisse von 72 Proband:innen für die finale Datenanalyse verwendet werden.

3.2. Ergebnisse der QST

3.2.1. Kohortenbeschreibung

Von den 72 für die Messung der QST eingeschlossenen Proband:innen konnte bei 63 Proband:innen der Responderstatus erfasst werden. 31 dieser Proband:innen nahmen Metoprolol ein, 21 Proband:innen Amitriptylin, 14 Proband:innen Topiramat und 6 Proband:innen Flunarizin. Durchschnittlich lag ein Alter von 33,3 Jahren bei den Proband:innen vor, das weibliche Geschlecht war mit 66 : 6 deutlich stärker vertreten und im Durchschnitt lag die Kopfschmerzfrequenz bei 11,5 Kopfschmerztagen pro Monat. Zwischen den verschiedenen Präparat-Gruppen lag eine hinreichend ausgeglichene Verteilung der unten aufgeführten Eigenschaften vor.

	AMI	METO	TPM	FLN	gesamt	p
Geschlecht (f : m)	21 : 0	26 : 5	13 : 1	6 : 0	66 : 6	0,176
ø Alter in Jahren	31,6	33,0	33,4	40,8	33,3	0,156
EM : CM	14 : 7	22 : 9	8 : 6	3 : 3	47 : 25	0,685
ø Kopfschmerz-Frequenz in Tagen / Monat	11,3	10,2	13,6	15,3	11,5	0,410
ø Kopfschmerz-Intensität (NRS 0-10)	5,59	5,75	5,78	5,87	5,72	0,979
Responder : Non-Responder	7 : 11	7 : 20	3 : 11	1 : 3	18 : 45	0,704
Aura (ohne : mit : mit und ohne)	10 : 5 : 6	19 : 6 : 6	10 : 3 : 1	2 : 2 : 1	41 : 16 : 14	0,681
MOH	1	1	0	0	2	0,825
MIDAS-Score	45,8	49,9	56,0	31,3	48,4	0,299
PHQ-9-Score	8,90	8,74	8,00	5,5	8,38	0,371

Tabelle 1 – Kohortenbeschreibung QST; AMI = Amitriptylin, METO = Metoprolol, TPM = Topiramat, FLN = Flunarizin, EM = Episodische Migräne, CM = Chronische Migräne, NRS = Numeric Rating Scale, MOH = Medikamentenübergebrauchskopfschmerz, MIDAS = Migraine Disability Assessment scale (MIDAS) Fragebogen, PHQ-9 = Modul 9 des Patient Health Questionnaire

3.2.2. Auswirkungen einer Migräneprophylaxe auf die Ergebnisse der QST

Vier Wochen nach Beginn der Einnahme der Migräneprophylaxe ließen sich signifikante Unterschiede bei mehreren QST-Parametern gegenüber den Basiswerten feststellen. Nach der Bonferroni-Korrektur wies lediglich die Hitzeschmerzschwelle am Arm ($42,575 \pm 0,4258$ vs. $43,75 \pm 0,3843$, $p < 0,001$) eine signifikante Veränderung auf; für die Erhöhung der Hitzeschmerzschwelle über V1 verblieb nach Korrektur nur noch eine statistische Tendenz ($p = 0,08$). Die Veränderung der Hitzeschmerzschwelle am Arm konnte auch für die Metoprolol-Gruppe ($p = 0,012$) und die Topiramat-Gruppe ($p = 0,004$) festgestellt werden, jedoch hielt nur die Topiramat-Gruppe der Bonferroni-Korrektur stand. In allen Fällen stieg die Hitzeschmerzschwelle nach Einnahme der Prophylaxe.

Für die Veränderung der Hitzeschmerzschwelle am Arm konnten darüber hinaus signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden ($p = 0,006$). Eine Untergruppenanalyse war aufgrund der geringen Fallzahl je eingenommenem Präparat nicht sinnvoll.

QST-Parameter (Arm)	Vor Prophylaxe	Nach Prophylaxe	p
MPT (log mN)	$1,106 \pm 0,0289$	$1,189 \pm 0,0451$	0.098
PPT (log kPa)	$0,587 \pm 0,0169$	$0,571 \pm 0,0184$	0.332
WUR (log)	$0,469 \pm 0,0404$	$0,435 \pm 0,034$	0.387
SREP (log)	$0,145 \pm 0,0211$	$0,12 \pm 0,0195$	0.340
CPT (°C)	$11,536 \pm 0,9896$	$11,202 \pm 0,9325$	0.712
HPT (°C)	$42,575 \pm 0,4258$	$43,75 \pm 0,3843$	0.001*

QST-Parameter (V1)	Vor Prophylaxe	Nach Prophylaxe	p
MPT (log mN)	$1,382 \pm 0,0416$	$1,5 \pm 0,0416$	0.009
PPT (log kPa)	$0,518 \pm 0,0187$	$0,524 \pm 0,0163$	0.742
WUR (log)	$0,463 \pm 0,0423$	$0,415 \pm 0,037$	0.243
CPT (°C)	$14,81 \pm 0,8495$	$13,862 \pm 0,8083$	0.147
HPT (°C)	$43,438 \pm 0,4107$	$44,38 \pm 0,3537$	0.008

Tabelle 2 – Veränderung der QST-Parameter nach Prophylaxe, * Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur bestehend

Anschließend wurden ausschließlich diejenigen Daten betrachtet, bei denen zu beiden Untersuchungsterminen dieselbe Migränephase vorlag. Für diese Analyse verblieb eine Stichprobe von $n = 34$ (bzw. für die WUR im Gesicht $n = 33$ und für die SREP $n = 32$). Hier zeigte sich ebenfalls lediglich eine Veränderung der Hitzeschmerzschwelle am Arm ($p = 0,017$). Die übrigen QST-Parameter zeigten auch hier keine signifikante Veränderung nach Einnahme der Prophylaxe.

QST-Parameter (Arm)	Vor Prophylaxe	Nach Prophylaxe	p
MPT (log mN)	1,129 ± 0,0289	1,194 ± 0,0451	0,327
PPT (log kPa)	0,62 ± 0,0169	0,583 ± 0,0184	0,158
WUR (log)	0,468 ± 0,0404	0,402 ± 0,034	0,288
SREP (log)	0,173 ± 0,0211	0,126 ± 0,0195	0,173
CPT (°C)	13,748 ± 0,9896	11,917 ± 0,9325	0,235
HPT (°C)	41,97 ± 0,4258	43,391 ± 0,3843	0,017*

QST-Parameter (V1)	Vor Prophylaxe	Nach Prophylaxe	p
MPT (log mN)	1,477 ± 0,0416	1,488 ± 0,0416	0,856
PPT (log kPa)	0,551 ± 0,0187	0,554 ± 0,0163	0,903
WUR (log)	0,43 ± 0,0423	0,392 ± 0,037	0,520
CPT (°C)	15,373 ± 0,8495	13,121 ± 0,8083	0,060
HPT (°C)	43,19 ± 0,4107	43,975 ± 0,3537	0,110

*Tabelle 3 – Veränderung der QST-Parameter nach Prophylaxe (gleiche Phase), * Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur bestehend*

3.2.3. Zusammenhang zwischen Ergebnissen der QST und klinischem Ansprechen

Eine signifikante Korrelation der vor Prophylaxeinnahme zugrundeliegenden QST-Parameter mit dem klinischen Ansprechen konnte ebenfalls nur für eine hohe Hitzeschmerzschwelle am Arm gezeigt werden ($p = 0,026$). Die Signifikanz blieb auch nach Kontrolle der Kopfschmerzfrequenz, des Alters und des Geschlechts innerhalb einer logistischen Regression bestehen. Eine hohe Hitzeschmerzschwelle über V1 wiederum wies zwar eine signifikante Korrelation zum klinischen Ansprechen auf, jedoch hielt diese der Bonferroni-Korrektur nicht stand. Für die

übrigen QST-Parameter konnte keine Signifikanz oder statistische Tendenz in Korrelation zum klinischen Ansprechen gezeigt werden.

QST-Parameter (Arm)	Non-Responder	Responder	p
MPT (log mN)	1,081 ± 0,0289	1,176 ± 0,0451	0,234
PPT (log kPa)	0,563 ± 0,0169	0,626 ± 0,0184	0,060
WUR (log)	0,477 ± 0,0404	0,5 ± 0,034	0,411
SREP (log)	0,134 ± 0,0211	0,148 ± 0,0195	0,394
CPT (°C)	12,787 ± 0,9896	10,109 ± 0,9325	0,907
HPT (°C)	41,71 ± 0,4258	43,615 ± 0,3843	0,026*

QST-Parameter (V1)	Non-Responder	Responder	p
MPT (log mN)	1,384 ± 0,0416	1,42 ± 0,0416	0,440
PPT (log kPa)	0,506 ± 0,0187	0,55 ± 0,0163	0,155
WUR (log)	0,473 ± 0,0423	0,554 ± 0,037	0,219
CPT (°C)	15,95 ± 0,8495	13,228 ± 0,8083	0,911
HPT (°C)	42,814 ± 0,4107	44,696 ± 0,3537	0,046

*Tabelle 4 – QST-Parameter als Prädiktor, * Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur bestehend*

Anschließend wurden ausschließlich diejenigen Daten betrachtet, die innerhalb der Interiktalphase erhoben wurden. Für diese Analyse verblieb eine Stichprobe von n = 33 (bzw. für die SREP n = 31). Bei dieser Analyse zeigte sich nun eine signifikante Korrelation einer hohen Wind-up-ratio über V1 zum klinischen Ansprechen (p = 0,017), die allerdings der Bonferroni-Korrektur nicht standhielt. Die hohe Hitzeschmerzschwelle am Arm wies dagegen weiterhin eine signifikante Korrelation zum klinischen Ansprechen auf (p = 0,018), da diese von der Korrektur ausgenommen werden konnte. Auch innerhalb einer logistischen Regression konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Hitzeschmerzschwelle und dem klinischen Ansprechen bestätigt werden; dieser konnte allerdings aufgrund der zu kleinen Stichprobe (9 Responder gegenüber 24 Non-Respondern) nicht auf Kopfschmerzfrequenz, Alter und Geschlecht kontrolliert werden.

QST-Parameter (Arm)	Non-Responder	Responder	p
MPT (log mN)	1,076 ± 0,0289	1,211 ± 0,0451	0,069
PPT (log kPa)	0,593 ± 0,0169	0,669 ± 0,0184	0,104
WUR (log)	0,413 ± 0,0404	0,616 ± 0,034	0,088
SREP (log)	0,143 ± 0,0211	0,134 ± 0,0195	0,562
CPT (°C)	12,678 ± 0,9896	8,5 ± 0,9325	0,903
HPT (°C)	41,776 ± 0,4258	44,641 ± 0,3843	0,018*

QST-Parameter (V1)	Non-Responder	Responder	p
MPT (log mN)	1,38 ± 0,0416	1,442 ± 0,0416	0,313
PPT (log kPa)	0,529 ± 0,0187	0,58 ± 0,0163	0,209
WUR (log)	0,422 ± 0,0423	0,744 ± 0,037	0,017
CPT (°C)	14,661 ± 0,8495	11,678 ± 0,8083	0,873
HPT (°C)	42,943 ± 0,4107	45,126 ± 0,3537	0,065

Tabelle 3 – QST-Parameter innerhalb der Interiktalphase als Prädiktor, * Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur bestehend

3.2.4. Zusammenhang zwischen Veränderung der QST-Parameter und klinischem Ansprechen

Die Veränderung der QST-Parameter nach Prophylaxeinnahme zeigte keinerlei Korrelation mit dem klinischen Ansprechen, wie die in Tabelle 10 dargestellten Ergebnisse demonstrieren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung derjenigen Daten, bei denen zu beiden Untersuchungsterminen dieselbe Migränephase vorlag, ergab sich keine signifikante Korrelation.

QST-Parameter (Arm)	p
MPT (log mN)	0,615
PPT (log kPa)	0,741
WUR (log)	0,971
SREP (log)	0,270
CPT (°C)	0,628
HPT (°C)	0,639

QST-Parameter (V1)	p
MPT (log mN)	0,228
PPT (log kPa)	0,857
WUR (log)	0,945
CPT (°C)	0,164
HPT (°C)	0,609

Tabelle 5 – Veränderung der QST-Parameter und klinisches Ansprechen

3.3. Ergebnisse der CIDBF-Messung

3.3.1. Kohortenbeschreibung

Von den 69 für die Messung der CIDBF eingeschlossenen Proband:innen konnte bei 59 Proband:innen der Responderstatus erfasst werden. 30 der Proband:innen nahmen Metoprolol ein, 21 Proband:innen Amitriptylin, 13 Proband:innen Topiramamat und 5 Proband:innen Flunarizin. Durchschnittlich lag ein Alter von 32,1 Jahren bei den Proband:innen vor, das weibliche Geschlecht war mit 63 : 6 deutlich stärker vertreten und im Durchschnitt lag die Kopfschmerzfrequenz bei 10,4 Kopfschmerztagen pro Monat. Mit Ausnahme des PHQ-9-Scores, welcher in der Flunarizin-Gruppe signifikant niedriger ausfiel, lag zwischen den verschiedenen Präparat-Gruppen eine hinreichend ausgeglichene Verteilung der unten aufgeführten Eigenschaften vor.

	AMI	METO	TPM	FLN	gesamt	p
Geschlecht (f : m)	21 : 0	25 : 5	12 : 1	5 : 0	63 : 6	0,180
ø Alter in Jahren	30,0	31,4	34,2	40,0	32,1	0,577
EM : CM	14 : 7	21 : 9	8 : 5	2 : 3	45 : 24	0,615
ø Kopfschmerz-Frequenz in Tagen / Monat	10,8	8,8	13,5	10,9	10,4	0,365
ø Kopfschmerz-Intensität (NRS 0-10)	5,59	5,77	5,74	5,87	5,58	0,983
Responder : Non-Responder	7 : 11	7 : 18	2 : 11	1 : 2	17 : 42	0,558
Aura (ohne : mit : mit und ohne)	10 : 5 : 6	19 : 5 : 6	9 : 3 : 1	1 : 2 : 1	34 : 13 : 12	0,522
MOH	1	1	0	0	2	0,846
MIDAS-Score	45,8	48,9	58,7	32,3	48,6	0,281
PHQ-9-Score	8,9	8,77	8,15	5,20	8,43	0,001

Tabelle 6 – Kohortenbeschreibung CIDBF; AMI = Amitriptylin, METO = Metoprolol, TPM = Topiramamat, FLN = Flunarizin, EM = Episodische Migräne, CM = Chronische Migräne, NRS = Numeric Rating Scale, MOH = Medikamentenübergebrauchskopfschmerz, MIDAS = Migraine Disability Assessment scale (MIDAS) Fragebogen, PHQ-9 = Modul 9 des Patient Health Questionnaire

3.3.2. Auswirkungen einer Migräneprophylaxe auf die CIDBF

Vier Wochen nach Beginn der Prophylaxeinnahme ließen sich innerhalb der ANOVA mit Messwiederholung für keinen Parameter der DBF – weder für die Flare, noch für die Gewebepfusion oder die AUC – signifikante Unterschiede gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten vor Beginn der Prophylaxeinnahme feststellen. Das gilt für alle untersuchten Präparate und sowohl für die grundlegende DBF vor Capsaicin-Auftragung, als auch für die CIDBF nach 15 Minuten und nach 30 Minuten. Eine Post-Hoc-Analyse war damit nicht indiziert.

3.3.3. Zusammenhang zwischen CIDBF und klinischem Ansprechen

Für keinen der untersuchten Parameter der DBF oder der CIDBF konnte ein signifikanter Zusammenhang zum klinischen Ansprechen der Prophylaxe gezeigt werden.

3.3.4. Zusammenhang zwischen Veränderung der DBF-Parameter und klinischem Ansprechen

Für keinen der untersuchten Parameter der DBF oder der CIDBF konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen seiner Veränderung und dem klinischen Ansprechen festgestellt werden.

3.4. Sonstige Ergebnisse

Es konnte keinerlei signifikante Korrelation zwischen dem Responderstatus und dem zugrundeliegenden MIDAS-Score, bzw. dem MIDAS-Grad oder dem zugrundeliegenden PHQ-9-Score, bzw. PHQ-9-Grad entdeckt werden.

Zwischen dem Responderstatus und der Veränderung der Kopfschmerzintensität konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Hitzeschmerzschwelle (HPT) einen Monat nach Einnahme eines herkömmlichen migräneprophylaktischen Präparats signifikant erhöht ist, was einen schmerzmodulatorischen Einfluss migräneprophylaktischer Präparate nahelegt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine hohe HPT am Arm vor Beginn der Migräneprophylaxe als Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen in Frage kommt.

Die CIDBF wies innerhalb dieser Studie einen Monat nach Einnahme eines traditionellen migräneprophylaktischen Präparats dagegen keine signifikante Veränderung auf. Auch konnte anhand der CIDBF nicht erfolgreich zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden. Da der Haupteffekt der CIDBF auf eine Freisetzung von CGRP zurückzuführen ist, macht dies einen CGRP-abhängigen Wirkmechanismus der herkömmlichen migräneprophylaktischen Präparate, sowie eine Rolle der CIDBF als Prädiktor für das Therapieansprechen unwahrscheinlich.

4.2. Veränderung von Schmerzschwellen

Unter allen erhobenen QST-Parametern wies nur die HPT eine signifikante Veränderung einen Monat nach Beginn der Prophylaxe auf, die sich zwischen den migräneprophylaktischen Präparaten unterschied. Für eine Untergruppenanalyse reichte die statistische Power letztendlich jedoch nicht aus.

Die HPT zeigte sich bereits in einer Studie von Peng et al. als besonders sensitiv gegenüber dem Einfluss einer Migräneprophylaxe: Dort wurde ebenfalls eine Erhöhung der HPT zwei bis drei Wochen nach Einnahme von Galcanezumab festgestellt (Peng, Basedau, et al., 2022b). Diese Gemeinsamkeit so unterschiedlich wirkender Präparate wirft die Frage auf, ob die Erhöhung der HPT möglicherweise auch die Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe bedingt. Auf

Grundlage der Ergebnisse dieser Studie scheint diese Option allerdings unwahrscheinlich, da kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Veränderung der HPT und dem Responderstatus festgestellt wurde – dies müsste angenommen werden, wenn dies der alleinige Wirkmechanismus wäre. Wenn allerdings das Ausmaß der Veränderung auch unabhängig von dem Ausmaß der Wirksamkeit der Prophylaxe ist, so könnte sie dennoch Hinweise auf den Wirkmechanismus geben: Anscheinend haben sowohl die traditionellen migräneprophylaktischen Präparate, als auch die CGRP-Antikörper einen schmerzmodulatorischen Effekt, den sie womöglich über jeweils unterschiedliche Mechanismen entfalten.

Eine Wirkung am ersten nozizeptiven Neuron ist dabei in Anbetracht beider Studien sehr unwahrscheinlich, da die QST-Parameter sowohl während der Iktal- als auch während der Interiktalphase erhoben wurden. Bei Patient:innen mit Migräne kann zwar auch im ersten Neuron eine Sensibilisierung infolge peripherer Aktivierung vorliegen, allerdings ist von einer Aktivierung des ersten Neurons nur in der Iktalphase auszugehen (Ashina et al., 2019; Goadsby et al., 1990). Wäre die Veränderung der HPT auf Mechanismen im ersten nozizeptiven Neuron zurückzuführen, so wäre diese womöglich nur während der Iktalphase feststellbar, statt – wie in dieser Studie beobachtet – sowohl in der Iktal- als auch in der Interiktalphase. Die schmerzmodulatorische Wirkung muss also die Ebene des zweiten Neurons oder eine höhere Ebene einbeziehen. Besonders interessant ist an dieser Stelle der Unterschied der Ergebnisse dieser Studie zu derjenigen von Peng et al.: Während sich die Erhöhung der HPT nach Prophylaxeeinnahme in der vorliegenden Studie nur am Arm beobachten ließ, fand diese Erhöhung in der Studie von Peng et al. nur über dem V1-Dermatom statt; die HPT am Arm verblieb dort hingegen unverändert (Peng, Basedau, et al., 2022b).

Es wird angenommen, dass das Phänomen der zentralen Sensibilisierung, welches am zweiten nozizeptiven Neuron verortet wird, CGRP-abhängig ist (Sun et al., 2003); diese bietet somit einen potentiellen Ansatzpunkt für die Wirkung von CGRP-Antikörpern. In einer an Ratten durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass eine periphere CGRP-Injektion zu einer Senkung der Schmerzschwelle führt, ohne einen relevanten Einfluss auf akute Schmerzgeschehen zu haben (Nakamura-Craig & Gill, 1991). Eine weitere Studie an Ratten zeigte wiederum, dass CGRP-

Antikörper die CGRP-vermittelte Senkung der Schmerzschwelle aufheben können (Sun et al., 2003). Das Verhältnis zwischen den A δ -Fasern und den C-Fasern im trigeminalen nozizeptiven System ist mit einem Anteil von 50 – 60% A δ -Fasern deutlich höher als im spinalen nozizeptiven System, wo die A δ -Fasern nur etwa 20% der nozizeptiven Fasern ausmachen (DaSilva & DosSantos, 2012). Da die CGRP-Rezeptoren sich an den A δ -Fasern befinden (Eftekhari et al., 2013), liegt eine vorrangige Wirkung der CGRP-Antikörper im trigeminalen nozizeptiven System nahe, zu welchem auch der V1 gehört. Tatsächlich konnte bereits festgestellt werden, dass der CGRP-Antikörper Erenumab bei Patient:innen mit Migräne die kortikale Reaktion nach Stimulation kutaner A δ -Fasern über V1 hemmen konnte, nicht aber diejenige nach Stimulation kutaner A δ -Fasern auf somatischer Ebene (De Tommaso et al., 2021). Der Wirkmechanismus der CGRP-Antikörper bei einer Migräne wäre dementsprechend die Desensibilisierung des STN, des zweiten Neurons des trigeminalen nozizeptiven Systems, oder seiner Konnektivitäten zu anderen involvierten Arealen (Basedau, Sturm, et al., 2022). Die Erhöhung der HPT über V1, die ebenfalls primär über A δ -Fasern vermittelt wird (Chakour et al., 1996; Churyukanov et al., 2012), wäre somit ein Zeichen dieser Desensibilisierung. Dieser Mechanismus wäre auch mit dem sekundären Einfluss über einen peripheren Wirkungsort vereinbar, der für CGRP-Antikörper zumeist angenommen wird (Christensen et al., 2020; Melo-Carrillo et al., 2017).

Diesem Ansatz folgend stellt sich nun die Frage, auf welche Weise der Wirkmechanismus der traditionellen Präparate bei einer Migräne zu erklären ist, wenn die Erhöhung der HPT dort nicht über V1, sondern am Arm stattfindet. Eine Desensibilisierung des zweiten nozizeptiven Neurons auf spinaler Ebene könnte dies zwar erklären, ist allerdings nicht mit der migränespezifischen Wirkung in Zusammenhang zu bringen, da dort die trigeminal vermittelte Nozizeption im Zentrum steht.

Eine bessere Erklärung bietet ein zentraler Wirkungsort. Beispielsweise könnten die traditionellen Präparate eine Desensibilisierung des dritten Neurons bewirken, etwa thalamischer Schaltkreise und der nachgeschalteten weiteren Verarbeitung des Schmerzreizes durch kortikale Netzwerke. Das Vorliegen einer im dritten Neuron stattfindenden zentralen Sensibilisierung wurde bereits im Zusammenhang mit der Ausweitung einer Allodynie auf extracranielle Regionen vermutet; diese

Sensibilisierung könnte wiederum mit einem schlechteren Ansprechen von CGRP-Antikörpern verbunden sein, welche das dritte nozizeptive Neuron möglicherweise nicht beeinflussen können (Ashina et al., 2023; Burstein et al., 2010). Die Veränderung der HPT am Arm nach Einnahme einer traditionellen Migräneprophylaxe könnte dementsprechend Zeichen einer modulierenden Wirkung auf das dritte nozizeptive Neuron sein. Für jedes der untersuchten traditionellen Präparate wird bereits eine migränetherapeutische Wirkung am dritten nozizeptiven Neuron diskutiert (Hoffmann et al., 2014; Peng & May, 2020b; Shields, 2005; Stephen D. Silberstein, 2006; Sprenger et al., 2018) – nur Amitriptylin stellt hier eine Ausnahme dar. Zwar wird in den zitierten Übersichtsarbeiten keine Wirkung am dritten nozizeptiven Neuron diskutiert, jedoch konnte innerhalb einer Studie zum Reizdarmsyndrom eine Auswirkung des Amitriptylins auf den Thalamus festgestellt werden, in welchem die Verschaltung vom zweiten auf das dritte Neuron stattfindet (Morgan, 2005). Wie in der Einleitung beschrieben, liegen Projektionen von den Thalamuskernen zur Insula vor – bei Stimulation der anterioren Insula konnte ebenfalls eine Erhöhung der HPT am Arm festgestellt werden (Liu et al., 2021). Es ist demnach durchaus plausibel, dass eine Sensibilisierung des dritten Neurons zu einer Veränderung der HPT am Arm führen kann.

Der Annahme, dass die traditionellen migräneprophylaktischen Präparate eine Desensibilisierung des dritten nozizeptiven Neurons bewirken, steht allerdings entgegen, dass die spinale und trigeminale Nozizeption sich im dritten Neuron eine gemeinsame Endstrecke teilen (Schmidt et al., 2010). Eine Wirkung am dritten nozizeptiven Neuron müsste folglich sowohl die spinale, als auch die trigeminale Nozizeption beeinflussen und dementsprechend nicht nur die HPT am Arm, sondern auch diejenige über V1 beeinflussen. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, so weist die Veränderung der HPT über V1 zwar keine Signifikanz auf, doch immerhin eine Tendenz. Zudem ist davon auszugehen, dass die Sensibilität über V1 deutlich stärker durch die zugrundeliegende Migränephase beeinflusst wird. Durch die Kontrolle der Migränephase konnte zwar keine Signifikanz für die Veränderung der HPT erreicht werden, jedoch sind zur adäquaten Kontrolle größere Probandenzahlen nötig.

Eine weitere Frage, die sich aus den Ergebnissen ergibt, ist die, warum nur die HPT nach Prophylaxeeinnahme verändert ist, während die übrigen QST-Parameter

unverändert bleiben. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass einige Parameter stärkeren Schwankungen unterliegen als andere, was auch durch die deutlich höheren Standardabweichungen der QST-Parameter CPT, MPT und WUR im Verhältnis zu ihrem Mittelwert unterstützt wird (Rolke et al., 2006). Folglich könnte eine stattfindende Veränderung dieser Parameter erst unter Kontrolle der Einflussfaktoren auf diese Schwankungen offengelegt werden. Immerhin konnte durch die Kontrolle der Migränephase eine Signifikanz für die Veränderung der CPT erreicht werden, welche in Anbetracht der Standardabweichungen deutlich größeren Schwankungen unterliegt als die HPT. Unklar bleibt allerdings, warum für die PPT trotz verhältnismäßig niedriger Standardabweichung keine Signifikanz erreicht werden konnte, beziehungsweise für die MPT und die WUR nach Kontrolle der Migränephase. Der Grund könnte auch hier eine zu geringe Probandenzahl sein, oder aber unterschiedliche Rollen der jeweiligen Schmerzqualitäten innerhalb der Migräne-Pathophysiologie. Antworten hierauf lassen sich aus diesen Studienergebnissen allerdings nicht ableiten.

4.3. Schmerzschwellen als Prädiktoren

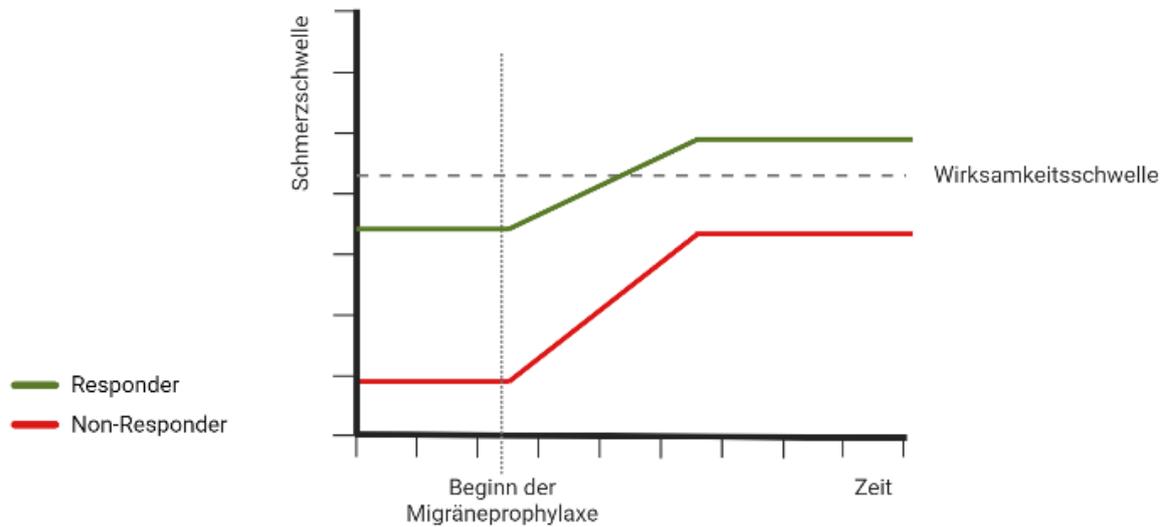
4.3.1. Die Hitzeschmerzschwelle als Prädiktor

Im Rahmen dieser Studie konnte unter allen QST-Parametern nur anhand der HPT am Arm erfolgreich zwischen Non-Respondern und Respondern unterschieden werden: Eine hohe zugrundeliegende HPT am Arm war mit einem besseren Ansprechen der Migräneprophylaxe verbunden. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien, die bereits mit dem CGRP-Antikörper Galcanezumab durchgeführt wurden (Ashina et al., 2023; Peng, Basedau, et al., 2022b). In Anbetracht der unterschiedlichen Wirkmechanismen der migräneprophylaktischen Präparate lässt sich daher annehmen, dass die zugrundeliegende HPT am Arm in Bezug auf die Therapiewirksamkeit nicht nur einen Prädiktor für die traditionellen migräneprophylaktischen Präparate darstellt, sondern für die Migräneprophylaxe im Allgemeinen.

Zunächst stellt sich allerdings die Frage, durch welche Mechanismen sich dieser Zusammenhang zwischen der zugrundeliegenden HPT am Arm und dem Ansprechen einer Migräneprophylaxe erklären lässt. Auch ist es relevant, ob die zugrundeliegende Schmerzsensibilität in Form einer hohen HPT selbst die Wirksamkeit der Migräneprophylaxe bedingen, oder ob es sich um einen sekundären Effekt handelt.

Eine mögliche Erklärung der Ergebnisse ist die Annahme einer Wirksamkeitsschwelle für die Migräneprophylaxe. Demnach könnte die Veränderung der Schmerzschwellen erst nach Überschreitung eines gewissen Schwellenniveaus die Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe veranlassen. Zwar hängt das Ausmaß der Veränderung der HPT gemäß den Studienergebnissen nicht mit dem klinischen Ansprechen zusammen, jedoch könnte dasselbe Ausmaß der Veränderung je nach Ausgangswert der Schmerzschwelle in dem einen Fall eine Überschreitung der Wirksamkeitsschwelle erreichen, während diese in dem anderen Fall unterschritten wird. Bei einer hohen zugrundeliegenden HPT wäre die Wahrscheinlichkeit entsprechend höher, dass die Wirksamkeitsschwelle überschritten wird, als bei einer niedrigen HPT. Diese Annahme erhält Unterstützung durch Hinzunahme der QST-Werte gesunder Proband:innen als Referenz (Peng & May, 2022; Rolke et al., 2006): Die Non-Responder haben im Vergleich eher eine leicht unterdurchschnittliche HPT zum ersten Termin, die Responder dagegen haben eine durchschnittliche HPT; nimmt man eine bestimmte Wirksamkeitsschwelle an, so ist es vor diesem Hintergrund plausibel, dass diejenigen Proband:innen mit hoher zugrundeliegender HPT – trotz geringerem Anstieg – diese Schwelle mit höherer Wahrscheinlichkeit überschreiten. Um jedoch genauere Hinweise für oder gegen dieses Modell zu erhalten, müssten weitere Analysen mit größeren Probandenzahlen durchgeführt werden, welche den Unterschied der Schmerzschwellen zwischen Respondern und Non-Respondern nach stattgehabter Schwellenveränderung intensiver untersuchen.

Modell Wirksamkeitsschwelle



Created in BioRender.com 

Abbildung 9 - Modell Wirksamkeitsschwelle. Abgebildet ist ein exemplarischer Anstieg der Schmerzschwelle bei Respondern und Non-Respondern nach Beginn einer Migräneprophylaxe. Das Überschreiten der Wirksamkeitsschwelle ist hier ausschlaggebend für den Responderstatus.

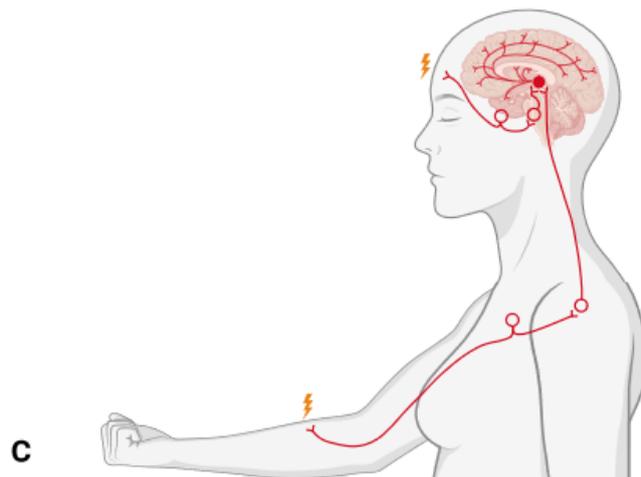
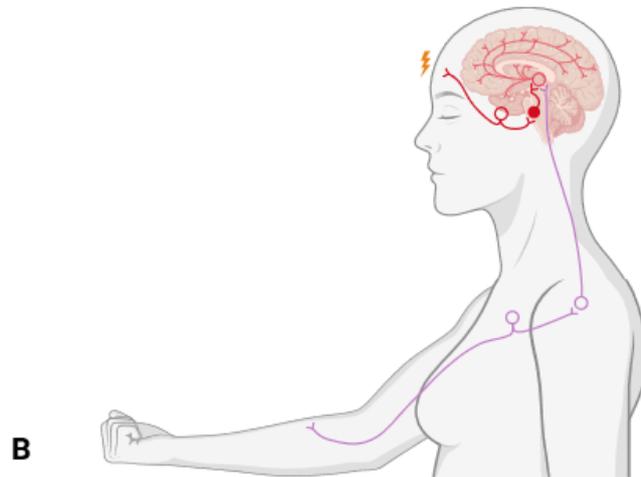
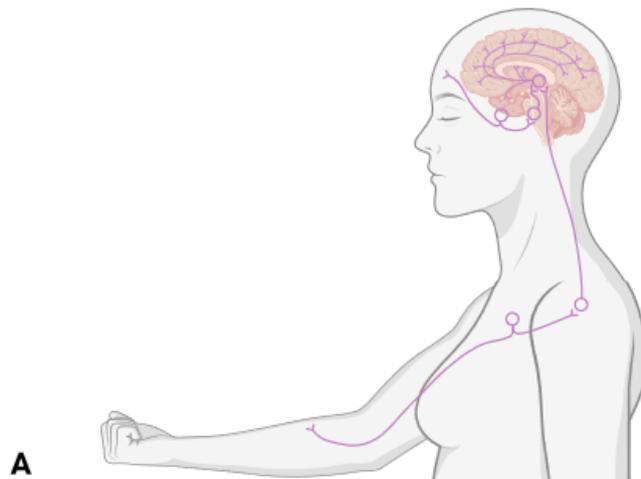
Eine niedrige HPT könnte etwa Zeichen eines fortgeschrittenen (chronifizierenden) Stadiums der Migräne sein, welches schwerer zu therapieren ist; umgekehrt wäre eine hohe (nicht-reduzierte) HPT damit ein Zeichen für ein verhältnismäßig mildes Stadium der Migräne, welches entsprechend leichter zu therapieren ist. Eine hohe HPT weist innerhalb der vorliegenden Studienergebnisse allerdings nur einen Zusammenhang mit einem guten Therapieansprechen auf, wenn diese am Arm erhoben wird, nicht aber, wenn sie über V1 erhoben wird.

QST-Parameter (V1)	Non-Responder	Responder	p
MPT (log mN)	1,38 ± 0,0416	1,442 ± 0,0416	0,313
PPT (log kPa)	0,529 ± 0,0187	0,58 ± 0,0163	0,209
WUR (log)	0,422 ± 0,0423	0,744 ± 0,037	0,017
CPT (°C)	14,661 ± 0,8495	11,678 ± 0,8083	0,873
HPT (°C)	42,943 ± 0,4107	45,126 ± 0,3537	0,065

Tabelle 8 – QST-Parameter innerhalb der Interiktalphase als Prädiktor, * Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur bestehend

Abgesehen von einer zu geringen Probandenzahl könnte eine mögliche Erklärung hierfür– analog zum oben vorgestellten Erklärungsansatz für die Veränderung der HPT nach Prophylaxeinnahme – die Sensibilisierung am dritten nozizeptiven Neuron sein. Neben der oben bereits erwähnten extracraniellen Allodynie (Ashina et al., 2023) könnte somit auch eine herabgesetzte extracranielle HPT Zeichen einer Progression der zentralen Sensibilisierung auf das dritte nozizeptive Neuron sein, während eine niedrige HPT über V1 eine Sensibilisierung des zweiten nozizeptiven Neurons anzeigt (Burstein et al., 2000). Diese Annahme wird auch durch die Beobachtung aus einer Studie unterstützt, dass trigeminale Innervationsgebiete weniger endogener nozizeptiver Inhibition unterliegen, als andere Körperregionen – dies könnte nicht nur die hohe Prävalenz trigeminal vermittelter (Kopf-) Schmerzsyndrome erklären, sondern auch, warum davon auszugehen ist, dass eine niedrige Schmerzschwelle am Arm möglicherweise eine tieferegreifenden Dysfunktion der Schmerzmodulation anzeigt (Levy et al., 2018). Diesem Ansatz folgend wäre nicht eine hohe HPT am Arm Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen, sondern vielmehr eine niedrige HPT am Arm Prädiktor für ein schlechtes Therapieansprechen. Eine weitere mögliche Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse zwischen der HPT am Arm und über V1 liegt auch hier darin, dass für die Schmerzschwellen über V1 von einer höheren Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Migränephase auszugehen ist. Die gesonderte Betrachtung der Untersuchungen, die innerhalb der Interiktalphase durchgeführt wurden, führte in dieser Studie allerdings nicht zu signifikanten Ergebnissen, was diesen Erklärungsansatz in den Hintergrund rückt. Zusammenfassend sind für eine adäquate Beurteilung dieses Erklärungsansatzes zukünftig größere Stichproben notwendig.

Interessant ist an diesen Ergebnissen, dass sie mit den Ergebnissen der mit CGRP-Antikörpern durchgeführten Studien übereinstimmen, obwohl diese einen dezidiert unterschiedlichen Wirkmechanismus aufweisen. Zunächst könnte man erwarten, dass den traditionellen migräneprophylaktischen Präparaten auch ein CGRP-abhängiger Wirkmechanismus zugrunde liegt, der diese Gemeinsamkeit bedingt. In Anbetracht der in 4.4. und 4.5. noch folgenden Ausführungen ist das allerdings unwahrscheinlich. Einen besseren Erklärungsansatz bietet auch hier die Annahme einer Progression der Migräne, die sich durch eine niedrige HPT äußert. Diese könnte, wie beschrieben, die Wirksamkeit beider Präparat-Gruppen einschränken – unabhängig vom jeweils zugrundeliegenden Wirkmechanismus. Dieser Ansatz widerspricht somit auch nicht der Annahme, dass traditionellen migräneprophylaktischen Präparate entgegen der CGRP-Antikörper eine zentrale Wirkung aufweisen, denn trotz zentraler Wirkung wäre davon auszugehen, dass eine fortgeschrittene Migräne schwieriger zu therapieren ist, als eine leichtere Form der Migräne.



Created in **BioRender.com** **bio**

Abbildung 10 - Modell Sensibilisierung des dritten nozizeptiven Neurons. Abgebildet ist der Verlauf des ersten, zweiten und dritten Neurons des trigeminalen nozizeptiven Systems und der entsprechenden Neuronen einer extracraniellen Region, wobei diese ein gemeinsames drittes Neuron aufweisen; A: Intaktes nozizeptives System, B: Sensibilisierung des zweiten Neurons mit konsekutiver Senkung der Schmerzschwelle im Versorgungsgebiet des V1, C: Sensibilisierung des dritten Neurons mit konsekutiver Senkung der Schmerzschwelle in beiden Versorgungsgebieten.

4.3.2. Die Wind-up-ratio als Prädiktor

Unerwartet zeigte sich innerhalb dieser Studie auch eine hohe, interiktal erhobene WUR als möglicher Prädiktor für die Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe. Zwar hielt dieses Ergebnis der Korrektur nicht stand, jedoch verdient es aus den folgenden Gründen eine besondere Aufmerksamkeit: Erstens, ist dieses Ergebnis übereinstimmend mit den unpublizierten Ergebnissen einer Parallelstudie, sowie den Ergebnissen innerhalb der bereits zitierten Studie, welche mit dem CGRP-Antikörper Galcanezumab durchgeführt wurde (Peng, Basedau, et al., 2022a). Zweitens, weist dieses Ergebnis einen essentiellen Unterschied zur HPT als Prädiktor auf: Eine hohe WUR ist mit einer Hypersensibilisierung des sekundären sensorischen Neurons assoziiert, während es bei der HPT umgekehrt ist. Während eine niedrigere Sensibilisierung in Form der HPT ein Therapieansprechen prädiziert, ist es bei der WUR eine höhere Sensibilisierung. Über eine Erklärung hierfür lässt sich höchstens spekulieren, jedoch wurde eine ähnlich widersprüchliche Beobachtung innerhalb einer fMRT-Studie gemacht, in welcher eine positive Korrelation zwischen der STN-Aktivierung und der Reduktion der Kopfschmerztage nach Einnahme von Galcanezumab festgestellt wurde (Basedau, Sturm, et al., 2022). Im STN findet bekanntlich die Verschaltung auf das zweite nozizeptive Neuron des trigeminalen Systems statt; wiederum wird angenommen, dass die WUR die zentrale Sensibilisierung des zweiten nozizeptiven Neurons repräsentiert.

Die SREP als weiterer QST-Parameter neben der WUR, welcher Aufschluss auf die zeitliche Summation des Schmerzes bei wiederholten Schmerzreizen als Zeichen der zentralen Sensibilisierung untersucht, wies in dieser Studie kein signifikantes Ergebnis auf. Die Aussagekraft der Ergebnisse der SREP ist allerdings vor dem Hintergrund, dass das SREP-Protokoll bislang lediglich auf zwei Studien derselben Arbeitsgruppe basiert, mit Vorsicht zu sehen (de la Coba et al., 2017, 2018, 2021).

Aus diesen Beobachtungen könnte sich eine durchaus interessante Fragestellung für künftige Studien ergeben, welche diese Zusammenhänge und die Rolle der WUR als Prädiktor für die Wirksamkeit der Migräneprophylaxe genauer untersuchen. Insbesondere sind die Fragen zu klären, wie die Gemeinsamkeit zwischen den Ergebnissen der Studien mit traditioneller Migräneprophylaxe und

CGRP-Antikörpern zustande kommt und, ob sich auch diese Beobachtungen möglicherweise durch einen Einbezug des dritten nozizeptiven Neurons erklären lassen.

4.4. Keine Veränderung der CIDBF

Weder für die DBF, noch für die CIDBF konnte innerhalb dieser Studie eine signifikante Veränderung nach Beginn der Migräneprophylaxe festgestellt werden. Diese Ergebnisse stehen im Unterschied zu denjenigen einer Studie, in welcher eine deutliche Reduktion der Flare, sowie der Gewebepfusion nach Einnahme des CGRP-Antikörpers Galcanezumab festgestellt werden konnte (Basedau, Oppermann, et al., 2022). Die Capsaicin-induzierte Steigerung der Gewebepfusion, sowie die Capsaicin-induzierte Flare sind CGRP-abhängige Reaktionen (Brain & Williams, 1985; Escott et al., 1995). Dass Galcanezumab zu einer Reduktion dieser Reaktionen führt, bestätigt dessen CGRP-abhängigen Mechanismus; dass die traditionellen migräneprophylaktischen Präparate diese Reaktionen aber nicht beeinflussen, weist auf einen CGRP-unabhängigen Wirkmechanismus hin.

Interessanterweise konnte allerdings in einer anderen Studie bei Männern eine hemmende Wirkung von Propranolol auf die CIDBF gezeigt werden, die bei Frauen ausblieb (Rubio-Beltran et al., 2022). Vermutet wurde dort eine Interaktion zwischen Propranolol und den (weiblichen) Geschlechtshormonen. Da in der vorliegenden Studie überwiegend Frauen untersucht wurden – die deutlich häufiger von einer Migräne betroffen sind als Männer – stehen diese Ergebnisse nicht unbedingt im Widerspruch miteinander. Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein potentieller Geschlechterunterschied bezüglich der Rolle von CGRP-vermittelten Mechanismen für die Wirksamkeit traditioneller migräneprophylaktischer Präparaten zu berücksichtigen ist. Dieser Geschlechterunterschied konnte in dieser Studie aufgrund der zu geringen Zahl männlicher Probanden nicht untersucht werden und bedarf einer genaueren Betrachtung in nachfolgenden Studien.

4.5. CIDBF als Prädiktor

In Übereinstimmung mit der bereits zitierten Studie von Basedau et al. (Basedau, Oppermann, et al., 2022) konnte auch in dieser Studie anhand der CIDBF nicht erfolgreich zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden. Damit unterscheiden sich beide Ergebnisse von denjenigen einer anderen Studie, in welcher sich eine geringe zugrundeliegende AUC an der Stirn als Prädiktor für gutes Ansprechen von Erenumab zeigte (Lentsch et al., 2022). In der vorliegenden Studie wurde zwar für die zugrundeliegende AUC am Arm eine statistische Tendenz festgestellt, diese hielt allerdings der Korrektur nicht stand. Zudem wurde in der Studie von Lentsch et al. die Kopfschmerzfrequenz als wichtiger Einflussfaktor für die Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe nicht ausreichend kontrolliert, weshalb dieses Ergebnis ebenfalls zu relativieren ist.

Vor dem Hintergrund dieser Studien scheint es unwahrscheinlich, dass einer der zugrundeliegende CIDBF-Parameter als Prädiktor für die Therapiewirksamkeit einer Migräneprophylaxe dienen kann.

4.6. Limitationen

Zahlreiche Faktoren können die Schmerzschwellen beeinflussen. Einige dieser Faktoren, wie etwa die Einnahme von Schmerzmedikamenten innerhalb der vorausgegangenen 24 Stunden, Depressivität, Alter und Geschlecht, wurden in dieser Studie kontrolliert – die Kontrolle anderer psychologischer, genetischer oder epigenetischer Faktoren (Descalzi et al., 2015; Nahman-Averbuch et al., 2016; Nielsen et al., 2005), überschritt den Rahmen dieser Studie Auch wurde nicht für die Phase im Menstruationszyklus kontrolliert (Soderberg et al., 2006). Für einige dieser Faktoren – wie etwa sozioökonomische, genetische und einige psychologische Faktoren – lässt sich allerdings eine zu vernachlässigende Bedeutung für diesen Teil der Ergebnisse annehmen, da diese Faktoren keiner relevanten Veränderungen zwischen den Untersuchungsterminen unterliegen. Die zu den jeweiligen Untersuchungsterminen jeweils zugrundeliegende Migränephase

dagegen wurde als relevanter Einflussfaktor (Peng & May, 2019; Sand et al., 2008; Schwedt et al., 2015; Uglem et al., 2017) in dieser Studie zwar kontrolliert, jedoch zulasten der Stichprobengröße dieser Studie; dieselbe Problematik ergibt sich auch für die adäquate Analyse der Unterschiede je nach eingenommenem Präparat, für die in den einzelnen Gruppen zu wenige Teilnehmer:innen zur Verfügung standen. Eine aussagekräftige Untergruppenanalyse der eingenommenen Präparate und eine angemessene Kontrolle der Migränephase, sowie der übrigen potentiellen Einflussfaktoren, bedürfen daher größerer Stichproben.

Es muss auch in Betracht gezogen werden, dass die beobachteten Schmerzschwellenänderungen beispielsweise Folge eines „Session-Effektes“ oder auf die Reduktion der Migränesymptomatik – also die (effektive) Therapie – zurückzuführen sein könnten. Letzterer Zusammenhang wurde innerhalb dieser Studie ohne signifikantes Ergebnis überprüft – er scheint hier daher von keiner oder untergeordneter Relevanz zu sein. Einem entscheidenden Einfluss des Session-Effektes steht entgegen, dass im Falle eines Session-Effekts nicht davon auszugehen wäre, dass dieser parameter- und lokalisationspezifisch ist, wie es in dieser Studie der Fall ist. Um den möglichen Einfluss eines Session-Effekts aber adäquat zu beurteilen zu können, wäre ein placebokontrolliertes Studiendesign von Nöten. Zudem stellt sich die Frage, ob eine Rückläufigkeit der Veränderung der HPT die Ergebnisse dieser Studie relativieren würde. Vor dem Hintergrund, dass das Ausmaß der Veränderung der HPT nicht selbst das klinische Ansprechen bedingt, ist deren Rückläufigkeit bei bestehendem Responderstatus durchaus mit einem Erklärungsansatz vereinbar, welcher die Schwellenveränderung lediglich als sekundäres Zeichen einer zentralen Desensibilisierung sieht. Ob die Veränderung der HPT aber auch nach Einnahme der traditionellen migräneprophylaktischen Präparate rückläufig ist, wurde innerhalb dieser Studie nicht untersucht und kann daher nicht näher diskutiert werden. Zudem steht auch zur Diskussion, ob das Intervall von einem Monat zwischen den beiden Untersuchungsterminen für die betreffenden Analysen geeignet ist. Es wäre beispielsweise auch denkbar, dass der maximale Nutzen der prophylaktischen Behandlung in dem hier gewählten Zeitraum noch nicht erreicht wurde. Das Intervall wurde zwar auf Grundlage der pharmakologischen Eigenschaften der untersuchten Präparate, sowie in Konformität zu vorliegenden Studien vergleichbaren Aufbaus gewählt, jedoch liegen

keine Studien vor, welche einen Monat als Intervall zwischen den Untersuchungsterminen fundieren können.

Die Sensibilisierung des dritten nozizeptiven Neurons bietet zwar einen interessanten Erklärungsansatz für die Ergebnisse dieser Studie, allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass auch anderweitige Dysfunktionen des endogenen Schmerzsystems, sowie psychologische oder aufmerksamkeitsbezogene Faktoren einen Einfluss auf die Schmerzschwellen haben und somit zu den beobachteten Veränderungen beitragen könnten (Borsook et al., 2018; Gibson et al., 2018; Royl et al., 2011; Villemure & Schweinhardt, 2010). Letztendlich bietet diese Studie lediglich erste Hinweise für einen möglichen Einbezug des dritten Neurons – für eine handfeste Überprüfung dieser Theorie sind jedoch anknüpfende MRT-Studien unerlässlich. Wäre eine Sensibilisierung des dritten nozizeptiven Neurons aber tatsächlich für die Ergebnisse dieser Studie verantwortlich, so bleibt die Frage offen, wie es zu dieser Sensibilisierung kommt und welche Rolle sie innerhalb der Migränepathophysiologie einnimmt.

Sollte bei Patient:innen mit niedrigen Schmerzschwellen tatsächlich eine behandlungsresistente Form der Migräne vorliegen, so muss ebenfalls die Frage geklärt werden, welche therapeutische Konsequenz sich für diese folglich ergibt. Zukünftige Studien müssen sich daher intensiver mit möglichen Unterschieden der Effektivität vorhandener Präparate, oder neuen Therapieoptionen für diese Patient:innengruppen befassen.

5. Abstract

Fast die Hälfte aller Patient:innen mit Migräne benötigt eine prophylaktische Behandlung, da bei ihnen Migräneattacken mit verhältnismäßig hoher Frequenz vorkommen und diese durch Akutmedikamente nicht zufriedenstellend zu therapieren sind. Als Prophylaktikum kommen unter anderem die herkömmlichen Medikamente Metoprolol, Amitriptylin, Topiramat und Flunarizin infrage, die ursprünglich für die Behandlung anderer Erkrankungen entwickelt wurden. Die Auswahl der Migräneprophylaktika erfolgt in der klinischen Praxis weitgehend nach dem „Try-and-error“-Prinzip, da noch große Unklarheit über die Wirkmechanismen besteht.

In dieser Studie wurden Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) und der Capsaicin-induzierten dermalen Blutflussreaktionen (CIDBF) hinsichtlich einer Veränderung nach Einnahme eines herkömmlichen migräneprophylaktischen Medikaments, sowie der Vorhersage einer klinischen Wirksamkeit derselben untersucht. Alle Proband:innen nahmen an zwei Terminen teil, an denen jeweils eine QST und eine Messung der CIDBF durchgeführt wurde. Der erste Termin findet vor Beginn der Migräneprophylaxe statt, der zweite vier Wochen nach Beginn der Migräneprophylaxe. Die Parameter der QST wurden über dem rechten V1-Dermatom und dem Unterarm mit einem standardisierten Protokoll untersucht. Im Rahmen der CIDBF wurde den Proband:innen über den Nervenaustrittsstellen des linken V1-, V2- und V3-Nervs, sowie auf dem linken Unterarm Capsaicin-Lösung in randomisierter Reihenfolge aufgesetzt. Die periphere Hautdurchblutung wurde mittels PeriCam PSI System (Perimed AB, Järfälla, Schweden) untersucht.

Unter allen Parametern wies nur die Hitzeschmerzschwelle (HPT) am Arm nach Prophylaxeeinnahme eine signifikante Erhöhung auf ($42,575 \pm 0,4258$ vs. $43,75 \pm 0,3843$, $p < 0,001$). Eine hohe HPT am Arm vor Beginn der Migräneprophylaxe zeigte wiederum einen signifikanten Zusammenhang zum klinischen Ansprechen ($p = 0,026$). Die Parameter der CIDBF wiesen dagegen weder eine signifikante Veränderung nach Prophylaxeeinnahme, noch einen signifikanten Zusammenhang zum klinischem Ansprechen auf.

Die Ergebnisse dieser Studie legen einen schmerzmodulatorischen Einfluss herkömmlichen Migräneprophylaktika nahe und weisen auf die HPT am Arm als Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen hin. Zudem stehen die Ergebnisse dieser Studie, die keine Veränderung der CIDBF zeigten, im Widerspruch zu einem CGRP-abhängig schmerzmodulierenden oder das klinische Ansprechen vorhersagenden Wirkmechanismus herkömmlicher migräneprophylaktischer Präparate.

6. Abstract (english)

Almost half of all patients with migraine require prophylactic treatment, as migraine attacks occur with relatively high frequency and cannot be treated satisfactorily with acute medication. Suitable prophylactic agents include the conventional drugs metoprolol, amitriptyline, topiramate and flunarizine, which were originally developed for the treatment of other illnesses. In clinical practice, the selection of migraine prophylactic agents is largely based on the "try-and-error" principle, as there is still great uncertainty about the mechanisms of action.

In this study, parameters of quantitative sensory testing (QST) and capsaicin-induced dermal blood flow responses (CIDBF) were examined with regard to a change after taking a conventional migraine prophylactic medication and the prediction of its clinical efficacy. All subjects attended two appointments, at each of which a QST and a measurement of CIDBF were performed. The first appointment took place before the start of migraine prophylaxis, the second four weeks after the start of migraine prophylaxis. The parameters of the QST were examined over the right V1 dermatome and the forearm using a standardized protocol. As part of the CIDBF, capsaicin solution was applied to the subjects in randomized order over the nerve exit sites of the left V1, V2 and V3 nerves and on the left forearm. Peripheral skin perfusion was examined using the PeriCam PSI system (Perimed AB, Järfälla, Sweden).

Among all parameters, only the heat pain threshold (HPT) on the arm after taking prophylaxis showed a significant increase ($42,575 \pm 0,4258$ vs. $43,75 \pm 0,3843$, $p < 0,001$). A high HPT in the arm before the start of migraine prophylaxis again showed a significant correlation with the clinical response ($p = 0,026$). In contrast, the CIDBF parameters showed neither a significant change after taking prophylaxis nor a significant correlation with clinical response.

The results of this study suggest a pain modulatory influence of conventional migraine prophylactics and point to HPT in the arm as a predictor of a good treatment response. In addition, the results of this study, which showed no change in CIDBF, are inconsistent with a CGRP-dependent pain-modulating or clinical

response-predicting mechanism of action of conventional migraine prophylactic drugs.

6. Literaturverzeichnis

- Akerman, S., Romero-Reyes, M., Karsan, N., Bose, P., Hoffmann, J. R., Holland, P. R. et al. (2021). Therapeutic targeting of nitroglycerin-mediated trigeminovascular neuronal hypersensitivity predicts clinical outcomes of migraine abortives. *Pain*, 162 (5), 1567–1577. doi:10.1097/j.pain.0000000000002142
- Alpuente, A., Gallardo, V. J., Asskour, L., Caronna, E., Torres-Ferrus, M. & Pozo-Rosich, P. (2022). Salivary CGRP and Erenumab Treatment Response: Towards Precision Medicine in Migraine. *Annals of Neurology*, ana.26472. doi:10.1002/ana.26472
- Alstadhaug, K., Salvesen, R. & Bekkelund, S. (2007). Insomnia and Circadian Variation of Attacks in Episodic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47 (8), 1184–1188. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00858.x
- American Headache Society. (2018). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, head.13456. doi:10.1111/head.13456
- Ashina, M., Hansen, J., Do, T., Melo-Carrillo, A., Burstein, R. & Moskowitz, M. (2019). Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol.*, 18 (8), 795–804. doi:10.1016/S1474-4422(19)30185-1
- Ashina, S., Melo-Carrillo, A., Szabo, E., Borsook, D. & Burstein, R. (2023). Pre-treatment non-ictal cephalic allodynia identifies responders to prophylactic treatment of chronic and episodic migraine patients with galcanezumab: A

- prospective quantitative sensory testing study (NCT04271202). *Cephalalgia*, 43 (3), 033310242211478. doi:10.1177/03331024221147881
- Baehr, M. & Frotscher, M. (2005). *Duus' Topical Diagnosis in Neurology*.
- Baker, K. G., Halliday, G. M., Hornung, J.-P., Geffen, L. B., Cotton, R. G. H. & To'rk, I. (1991). Distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*, 42 (3), 757–775. doi:10.1016/0306-4522(91)90043-N
- Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., Fofi, L., Guadagni, F. & Ferroni, P. (2020). Dopaminergic symptoms in migraine: A cross-sectional study on 1148 consecutive headache center-based patients. *Cephalalgia*, 40 (11), 1168–1176. doi:10.1177/0333102420929023
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C. & Egeo, G. (2013). Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurological Sciences*, 34 (S1), 67–70. doi:10.1007/s10072-013-1415-8
- Bartsch, T., Levy, M. J., Knight, Y. E. & Goadsby, P. J. (2005). Inhibition of nociceptive dural input in the trigeminal nucleus caudalis by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus. *Pain*, 117 (1), 30–39. doi:10.1016/j.pain.2005.05.015
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G. & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139 (2), 267–284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
- Basedau, H., Oppermann, T., Gundelwein Silva, E., Peng, K.-P. & May, A. (2022). Galcanezumab modulates Capsaicin-induced C-fiber reactivity. *Cephalalgia*, 03331024221112906. doi:10.1177/03331024221112906
- Basedau, H., Sturm, L.-M., Mehnert, J., Peng, K.-P., Schellong, M. & May, A. (2022). Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity

- depending on ligand or receptor target – an fMRI study. *eLife*, 11, e77146.
doi:10.7554/eLife.77146
- Bauer, P. R., Tolner, E. A., Keezer, M. R., Ferrari, M. D. & Sander, J. W. (2021).
Headache in people with epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 17 (9), 529–
544. doi:10.1038/s41582-021-00516-6
- Blin, O., Azulay, J.-P., Masson, G., Aubrespy, G. & Serratrice, G. (1991).
Apomorphine-Induced Yawning in Migraine Patients: Enhanced
Responsiveness. *Clin Neuropharmacol*, 14, 91–95.
- Blumenfeld, A., Varon, S., Wilcox, T., Buse, D., Kawata, A., Manack, A. et al. (2011).
Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic
migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS).
Cephalalgia, 31 (3), 301–315. doi:10.1177/0333102410381145
- Borsook, D. & Burstein, R. (2012). The enigma of the dorsolateral pons as a
migraine generator. *Cephalalgia*, 32 (11), 803–812.
doi:10.1177/0333102412453952
- Borsook, D., Pendse, G., Aiello-Lammens, M., Glicksman, M., Gostic, J., Sherman,
S. et al. (2007). CNS response to a thermal stressor in human volunteers and
rats may predict the clinical utility of analgesics. *Drug Development
Research*, 68 (1), 23–41. doi:10.1002/ddr.20163
- Borsook, D., Youssef, A. M., Barakat, N., Sieberg, C. B. & Elman, I. (2018).
Subliminal (latent) processing of pain and its evolution to conscious
awareness. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 88, 1–15.
doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.015
- Bosco, D., Belfiore, A., Fava, A., De Rose, M., Plastino, M., Ceccotti, C. et al. (2008).
Relationship between high prolactin levels and migraine attacks in patients

- with microprolactinoma. *The Journal of Headache and Pain*, 9 (2), 103–107.
doi:10.1007/s10194-008-0016-z
- Brain, S. D. & Williams, T. J. (1985). Inflammatory oedema induced by synergism between calcitonin gene-related peptide (CGRP) and mediators of increased vascular permeability. *British Journal of Pharmacology*, 86 (4), 855–860.
- Brandes, J. L., Kudrow, D., Stark, S. R., O'Carroll, C. P., Adelman, J. U., O'Donnell, F. J. et al. (2007). Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine: A Randomized Trial. *JAMA*, 297 (13). doi:10.1001/jama.297.13.1443
- Breslau, N., Lipton, R. B., Stewart, W. F., Schultz, L. R. & Welch, K. M. A. (2003). Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 60 (8), 1308–1312.
doi:10.1212/01.WNL.0000058907.41080.54
- Burstein, R. (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.
doi:10.1093/brain/123.8.1703
- Burstein, R. (2001). Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*, 89 (2), 107–110. doi:10.1016/S0304-3959(00)00478-4
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R. et al. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of Neurology*, 68 (1), 81–91.
doi:10.1002/ana.21994
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J. & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 47 (5), 614–624. doi:10.1002/1531-8249(200005)47:5<614::AID-ANA9>3.0.CO;2-N

- Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C. et al. (2012). Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52 (10), 1456–1470. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x
- Cavestro, C., Rosatello, A., Marino, M. P., Micca, G. & Asteggiano, G. (2006). High prolactin levels as a worsening factor for migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 7 (2), 83–89. doi:10.1007/s10194-006-0272-8
- Cerbo, R., Barbanti, P., Buzzi, M. G., Fabbrini, G., Brusa, L., Roberti, C. et al. (1997). Dopamine Hypersensitivity in Migraine: Role of the Apomorphine Test. *Clinical Neuropharmacology*, 20, 36–41.
- Chakour, M. C., Gibson, S. J. & Bradbeer, M. (1996). The effect of age on A δ - and C-fibre thermal pain perception. *Pain*, 64 (1), 143–152.
- Charbit, A. R., Akerman, S. & Goadsby, P. J. (2010). Dopamine: what's new in migraine?: *Current Opinion in Neurology*, 23 (3), 275–281. doi:10.1097/WCO.0b013e3283378d5c
- Charbit, A. R., Akerman, S. & Goadsby, P. J. (2011). Trigemino-cervical complex responses after lesioning dopaminergic A11 nucleus are modified by dopamine and serotonin mechanisms. *Pain*, 152 (10), 2365–2376. doi:10.1016/j.pain.2011.07.002
- Christensen, A. F., Esserlind, A.-L., Werge, T., Stefánsson, H., Stefánsson, K. & Olesen, J. (2016). The influence of genetic constitution on migraine drug responses. *Cephalalgia*, 36 (7), 624–639. SAGE Publications Ltd STM. doi:10.1177/0333102415610874

- Christensen, S. L., Ernstsén, C., Olesen, J. & Kristensen, D. M. (2020). No central action of CGRP antagonising drugs in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia*, *40* (9), 924–934. doi:10.1177/0333102420914913
- Churyukanov, M., Plaghki, L., Legrain, V. & Mouraux, A. (2012). Thermal Detection Thresholds of A δ - and C-Fibre Afferents Activated by Brief CO₂ Laser Pulses Applied onto the Human Hairy Skin. (W. El-Dereby, Hrsg.) *PLoS ONE*, *7* (4), e35817. doi:10.1371/journal.pone.0035817
- de la Coba, P., Bruehl, S., Galvez-Sánchez, C. M. & Reyes del Paso, G. A. (2018). Slowly Repeated Evoked Pain as a Marker of Central Sensitization in Fibromyalgia: Diagnostic Accuracy and Reliability in Comparison With Temporal Summation of Pain. *Psychosomatic Medicine*, *80* (6), 573–580. doi:10.1097/PSY.0000000000000599
- de la Coba, P., Bruehl, S., Moreno-Padilla, M. & Reyes del Paso, G. A. (2017). Responses to Slowly Repeated Evoked Pain Stimuli in Fibromyalgia Patients: Evidence of Enhanced Pain Sensitization. *Pain Medicine*, *18* (9), 1778–1786. doi:10.1093/pm/pnw361
- de la Coba, P., Bruehl, S. & del Paso, G. A. R. (2021). Slowly repeated evoked pain (SREP) as a central sensitization marker in episodic migraine patients. *Scientific Reports*, *11* (1), 4582. doi:10.1038/s41598-021-84157-1
- Cook, A. J., Woolft, C. J., Wall, P. D. & McMahon, S. B. (1987). Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*, *325*, 151–153.
- Cruz-Almeida, Y. & Fillingim, R. B. (2014). Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Medicine*, *15* (1), 61–72. doi:10.1111/pme.12230

- DaSilva, A. F. & DosSantos, M. F. (2012). The Role of Sensory Fiber Demography in Trigeminal and Postherpetic Neuralgias. *Journal of Dental Research*, *91* (1), 17–24. SAGE Publications Inc. doi:10.1177/0022034511411300
- De Tommaso, M., Delussi, M., Gentile, E., Ricci, K., Quitadamo, S. G. & Libro, G. (2021). Effect of single dose Erenumab on cortical responses evoked by cutaneous a-delta fibers: A pilot study in migraine patients. *Cephalalgia*, *41* (9), 1004–1014. doi:10.1177/0333102421996345
- Delussi, M., Vecchio, E., Libro, G., Quitadamo, S. & de Tommaso, M. (2020). Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache center. *BMC Neurology*, *20* (1), 256. doi:10.1186/s12883-020-01839-5
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F. & Geraud, G. (2007). Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *0* (0), 070503104159006-??? doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x
- Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E. J., Zachariou, V. & Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in Neurosciences*, *38* (4), 237–246. doi:10.1016/j.tins.2015.02.001
- Dhaka, A., Viswanath, V. & Patapoutian, A. (2006). Trp Ion Channels and Temperature Sensation. *Annual Review of Neuroscience*, *29* (1), 135–161. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112958
- Diener, H.-C., Agosti, R., Allais, G., Bergmans, P., Bussone, G., Davies, B. et al. (2007). Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, *6* (12), 1054–1062. doi:10.1016/S1474-4422(07)70272-7

- Diener, H.-C., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Olesen, J. & Silberstein, S. D. (2012). Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 8 (3), 162–171. doi:10.1038/nrneurol.2012.13
- Diener, H.-C., Förderreuther, S. & Kropp, P. (2022). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie & Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- Diener, H.-C., Gaul, C. & Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. *Nervenheilkunde*, 37 (10), 689–715. doi:10.1055/s-0038-1673598
- Diener, H.-C., Tfelt-Hansen, P., Dahlf, C., Ldinez, M. J. A., Sandrini, G., Wang, Sh.-J. et al. (2004). Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *Journal of Neurology*, 251 (8). doi:10.1007/s00415-004-0464-6
- Dodick, D. W., Freitag, F., Banks, J., Saper, J., Xiang, J., Rupnow, M. et al. (2009). Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: A 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical Therapeutics*, 31 (3), 542–559. doi:10.1016/j.clinthera.2009.03.020
- Edvinsson, J. C. A., Warfvinge, K., Krause, D. N., Blixt, F. W., Sheykhzade, M., Edvinsson, L. et al. (2019). C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *The Journal of Headache and Pain*, 20 (1), 105. doi:10.1186/s10194-019-1055-3
- Edvinsson, L. & Linde, M. (2010). New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *The Lancet*, 376 (9741), 645–655. doi:10.1016/S0140-6736(10)60323-6

- Eftekhari, S., Warfvinge, K., Blixt, F. W. & Edvinsson, L. (2013). Differentiation of Nerve Fibers Storing CGRP and CGRP Receptors in the Peripheral Trigeminovascular System. *The Journal of Pain*, *14* (11), 1289–1303. doi:10.1016/j.jpain.2013.03.010
- Eigenbrodt, A. K., Ashina, H., Khan, S., Diener, H.-C., Mitsikostas, D. D., Sinclair, A. J. et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, *17* (8), 501–514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
- Eren, O. E., Gaul, C., Peikert, A., Gendolla, A., Ruscheweyh, R. & Straube, A. (2020). Triptan efficacy does not predict onabotulinumtoxinA efficacy but improves with onabotulinumtoxinA response in chronic migraine patients. *Scientific Reports*, *10* (1), 11382. doi:10.1038/s41598-020-68149-1
- Escott, K. J., Connor, H. E., Brain, S. D. & Beattie, D. T. (1995). The involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P in feline pial artery diameter responses evoked by capsaicin. *Neuropeptides*, *29* (3), 129–135. doi:10.1016/0143-4179(95)90014-4
- Ezzati, A., Fanning, K. M., Buse, D. C., Pavlovic, J. M., Armand, C. E., Reed, M. L. et al. (2022). Predictive models for determining treatment response to nonprescription acute medications in migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *62* (6), 755–765. doi:10.1111/head.14312
- Fan, P.-C., Kuo, P.-H., Lee, M. T., Chang, S.-H. & Chiou, L.-C. (2019). Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide: A Potential Biomarker for Diagnosis and Therapeutic Responses in Pediatric Migraine. *Frontiers in Neurology*, *10*, 10. doi:10.3389/fneur.2019.00010

- Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A. et al. (2022). Migraine. *Nature Reviews Disease Primers*, 8 (1), 2. doi:10.1038/s41572-021-00328-4
- Ferrari, M. D., Roon, K. I., Lipton, R. B. & Goadsby, P. J. (2001). Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet*, 358 (9294), 1668–1675. doi:10.1016/S0140-6736(01)06711-3
- Fields, H. L. & Heinricher, M. M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 308 (1136), 361–374. doi:10.1098/rstb.1985.0037
- Fox, A. W. & Davis, R. L. (1998). Migraine Chronobiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 38 (6), 436–441. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3806436.x
- Gentry, C., Stoakley, N., Andersson, D. A. & Bevan, S. (2010). The Roles of iPLA2, TRPM8 and TRPA1 in Chemically Induced Cold Hypersensitivity. *Molecular Pain*, 6, 1744-8069-6–4. doi:10.1186/1744-8069-6-4
- Gibson, W., Moss, P., Cheng, T. H., Garnier, A., Wright, A. & Wand, B. M. (2018). Endogenous Pain Modulation Induced by Extrinsic and Intrinsic Psychological Threat in Healthy Individuals. *The Journal of Pain*, 19 (3), 330–339. doi:10.1016/j.jpain.2017.11.004
- Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J. & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, 87 (3), 309–313. doi:10.1212/WNL.0000000000002789

- Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J. et al. (2003). Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*, 60 (6), 935–940. doi:10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*, 28 (2), 183–187. doi:10.1002/ana.410280213
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, 97 (2), 553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
- Goadsby, P. J. & Hoskin, K. L. (1997). The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *Journal of Anatomy*, 190 (Pt 3), 367–375. doi:10.1046/j.1469-7580.1997.19030367.x
- Goadsby, P. J. & Sprenger, T. (2010). Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *The Lancet Neurology*, 9 (3), 285–298. doi:10.1016/S1474-4422(10)70005-3
- Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W. & Löwe, B. (2004). Screening psychischer Störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. *Diagnostica*, 50 (4), 171–181. doi:10.1026/0012-1924.50.4.171
- Gray, A. M., Pache, D. M. & Sewell, R. D. E. (1999). Do α -2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds?
- Hall, J. E. (2019). Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology* (S. 149-166.e5). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00007-X

- Hasue, R. H. & Shammah-Lagnado, S. J. (2002). Origin of the dopaminergic innervation of the central extended amygdala and accumbens shell: A combined retrograde tracing and immunohistochemical study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 454 (1), 15–33. doi:10.1002/cne.10420
- Hazard, E., Munakata, J., Bigal, M. E., Rupnow, M. F. T. & Lipton, R. B. (2009). The Burden of Migraine in the United States: Current and Emerging Perspectives on Disease Management and Economic Analysis. *Value in Health*, 12 (1), 55–64. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00404.x
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38 (1), 1–211. doi:10.1177/0333102417738202
- Hebestreit, J. M. & May, A. (2017a). The enigma of site of action of migraine preventives: no effect of metoprolol on trigeminal pain processing in patients and healthy controls. *The Journal of Headache and Pain*, 18 (1), 116. doi:10.1186/s10194-017-0827-x
- Hebestreit, J. M. & May, A. (2017b). Topiramate modulates trigeminal pain processing in thalamo-cortical networks in humans after single dose administration. (J.-L. Fuh, Hrsg.) *PLOS ONE*, 12 (10), e0184406. doi:10.1371/journal.pone.0184406
- Hedenrud, T., Jonsson, P. & Linde, M. (2008). Beliefs About Medicines and Adherence Among Swedish Migraineurs. *Annals of Pharmacotherapy*, 42 (1), 39–45. doi:10.1345/aph.1K354
- Helme, R. D. & McKernan, S. (1985). Neurogenic flare responses following topical application of capsaicin in humans. *Annals of Neurology*, 18 (4), 505–509. doi:10.1002/ana.410180414

- Hepp, Z., Bloudek, L. M. & Varon, S. F. (2014). Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 20 (1), 22–33. doi:10.18553/jmcp.2014.20.1.22
- Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Chia, J., Matthew, N., Gillard, P. et al. (2017). Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*, 37 (5), 470–485. doi:10.1177/0333102416678382
- Herrero, J. F., Laird, J. M. A. & Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Progress in Neurobiology*, 61 (2), 169–203. doi:10.1016/S0301-0082(99)00051-9
- Hoffmann, J., Akerman, S. & Goadsby, P. J. (2014). Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7 (2), 191–201. doi:10.1586/17512433.2014.885835
- Hoffmann, J. & Reuber, A. (2013). Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? *Current pain and headache reports*, 17 (10), 10.1007/s11916-013-0370–7. doi:10.1007/s11916-013-0370-7
- Hoffmann, J., Suprinsinchai, W., Akerman, S., Andreou, A. P., Winrow, C. J., Renger, J. et al. (2015). Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of Disease*, 74, 137–143. doi:10.1016/j.nbd.2014.10.022
- Holland, P. & Goadsby, P. J. (2007). The Hypothalamic Orexinergic System: Pain and Primary Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47 (6), 951–962. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x
- Holroyd, K. A., Cottrell, C. K., O'Donnell, F. J., Cordingley, G. E., Drew, J. B., Carlson, B. W. et al. (2010). Effect of preventive (blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of

- optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ*, 341 (sep29 2), c4871–c4871. doi:10.1136/bmj.c4871
- Hou, M., Kanje, M., Longmore, J., Tajti, J., Uddman, R. & Edvinsson, L. (2001). 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Research*, 909 (1–2), 112–120. doi:10.1016/S0006-8993(01)02645-2
- Humphrey, P. P. A., Feniuk, W., Perren, M. J., Beresford, I. J. M., Skingle, M. & Whalley, E. T. (1990). Serotonin and Migraine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600 (1 The Neurophar), 587–598. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16912.x
- Iannone, L. F., Fattori, D., Benemei, S., Chiarugi, A., Geppetti, P. & De Cesaris, F. (2022). Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *European Journal of Neurology*, 29 (5), 1505–1513. doi:10.1111/ene.15260
- Ibrahimi, K., Vermeersch, S., Danser, A., Villalón, C., van den Meiracker, A., de Hoon, J. et al. (2014). Development of an experimental model to study trigeminal nerve-mediated vasodilation on the human forehead. *Cephalalgia*, 34 (7), 514–522. doi:10.1177/0333102413517773
- Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H. & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 59 (5), 659–681. doi:10.1111/head.13529
- Jensen, R. & Stovner, L. J. (2008). Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology*, 7 (4), 354–361. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0

- Jensen, R., Tassorelli, C., Rossi, P., Allena, M., Osipova, V., Steiner, T. et al. (2011). A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. A multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia*, 31 (15), 1549–1560. doi:10.1177/0333102411424212
- Jürgens, T. P., Leone, M., Proietti-Cecchini, A., Busch, V., Mea, E., Bussone, G. et al. (2009). Hypothalamic deep-brain stimulation modulates thermal sensitivity and pain thresholds in cluster headache. *Pain*, 146 (1), 84–90. doi:10.1016/j.pain.2009.07.006
- Kagan, R., Kainz, V., Burstein, R. & Nosedà, R. (2013). Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: Possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience*, 248, 359–368. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.06.014
- Karashima, Y., Talavera, K., Everaerts, W., Janssens, A., Kwan, K. Y., Vennekens, R. et al. (2009). TRPA1 acts as a cold sensor in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (4), 1273–1278. doi:10.1073/pnas.0808487106
- Kisler, L. B., Weissman-Fogel, I., Coghill, R. C., Sprecher, E., Yarnitsky, D. & Granovsky, Y. (2019). Individualization of Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial of Psychophysical-based Prediction of Duloxetine Efficacy. *The Clinical Journal of Pain*, 35 (9), 753–765. doi:10.1097/AJP.0000000000000739
- Kong, J., Tu, P., Zyloney, C. & Su, T. (2011). Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study, 13.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9. *Journal of General Internal Medicine*, 16 (9), 606–613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

- Kurosawa, M., Messlinger, K., Pawlak, M. & Schmidt, R. F. (1995). Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. *British Journal of Pharmacology*, 114 (7), 1397–1402.
- Law, S., Derry, S. & Moore, R. A. (2016). Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016 (4), CD008541. doi:10.1002/14651858.CD008541.pub3
- Lee, S.-T., Chu, K., Park, J.-E., Park, H.-J., Park, J.-H., Lee, S.-H. et al. (2007). Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *European Journal of Neurology*, 14 (6), 654–658. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01804.x
- Lentsch, S. de V., Al-Hassany, L., Ferrari, M. D., Terwindt, G. M. & MaassenVanDenBrink, A. (2022). CGRP-mediated trigeminovascular reactivity in migraine patients treated with erenumab. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93 (8), 911–912. BMJ Publishing Group Ltd. doi:10.1136/jnnp-2021-327992
- Levy, D., Abdian, L., Dekel-Steinkeller, M. & Defrin, R. (2018). Experimental evidence for weaker endogenous inhibition of trigeminal pain than extra-trigeminal pain in healthy individuals. *Cephalalgia*, 38 (7), 1307–1315. doi:10.1177/0333102417735851
- Li, W., Liu, R., Liu, W., Li, G. & Chen, C. (2021). The effect of topiramate versus flunarizine on the non-headache symptoms of migraine. *International Journal of Neuroscience*, 1–7. doi:10.1080/00207454.2021.1881091
- Linde, M., Mulleners, W. M., Chronicle, E. P. & McCrory, D. C. (2013). Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane Database of*

Systematic Reviews, 2013 (6), CD010610.

doi:10.1002/14651858.CD010610

Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L. & Stewart, W. F. (2006). Migraine prevalence, disease burden, CME and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68, 343–349.

Lipton, R. B., Munjal, S., Buse, D. C., Bennett, A., Fanning, K. M., Burstein, R. et al. (2017). Allodynia Is Associated With Initial and Sustained Response to Acute Migraine Treatment: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57 (7), 1026–1040. doi:10.1111/head.13115

Lipton, R. B., Munjal, S., Buse, D. C., Fanning, K. M., Bennett, A. & Reed, M. L. (2016). Predicting Inadequate Response to Acute Migraine Medication: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56 (10), 1635–1648. doi:10.1111/head.12941

Lipton, R. B. & Silberstein, S. D. (2015). Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55 (S2), 103–122. doi:10.1111/head.12505_2

Liu, C.-C., Moosa, S., Quigg, M. & Elias, W. J. (2021). Anterior insula stimulation increases pain threshold in humans: a pilot study. *Journal of Neurosurgery*, 135 (5), 1487–1492. doi:10.3171/2020.10.JNS203323

Loder, E. & Biondi, D. (2005). General Principles of Migraine Management: The Changing Role of Prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45 (s1), S33–S47. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.4501002.x

- Loeser, J. D. & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, *137* (3), 473–477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
- Löwe, B., Kroenke, K., Herzog, W. & Gräfe, K. (2004). Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal of Affective Disorders*, *81* (1), 61–66. doi:10.1016/S0165-0327(03)00198-8
- Ma, Q.-P., Hill, R. & Sirinathsingji, D. (2001). Colocalization of CGRP with 5-HT1B 1D receptors and substance P in trigeminal ganglion. *European Journal of Neuroscience*, *13*, 2099–2104.
- Mainero, C., Boshyan, J. & Hadjikhani, N. (2011). Altered functional MRI resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology*, *70* (5), 838–845. doi:10.1002/ana.22537
- Martin, V. T. & Lipton, R. B. (2008). Epidemiology and Biology of Menstrual Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *48*, S124–S130. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01310.x
- Martínez-Pías, E., Guerrero, Á. L., Sierra, Á., Trigo, J. & García-Azorín, D. (2021). Daily Headache in Chronic Migraine Is a Predictive Factor of Response in Patients Who Had Completed Three Sessions of OnabotulinumtoxinA. *Toxins*, *13* (6), 432. doi:10.3390/toxins13060432
- May, A. (2017). Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurological Sciences*, *38* (S1), 125–130. doi:10.1007/s10072-017-2866-0
- May, A. & Schulte, L. H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, *12* (8), 455–464. doi:10.1038/nrneurol.2016.93

- Mayberg, M. R., Zervas, N. T. & Moskowitz, M. A. (1984). Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *The Journal of Comparative Neurology*, 223 (1), 46–56. doi:10.1002/cne.902230105
- Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A. et al. (2013). Differential Effectiveness of Placebo Treatments: A Systematic Review of Migraine Prophylaxis. *JAMA Internal Medicine*, 173 (21), 1941. doi:10.1001/jamainternmed.2013.10391
- Melo-Carrillo, A., Nosedá, R., Nir, R.-R., Schain, A. J., Stratton, J., Strassman, A. M. et al. (2017). Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody. *The Journal of Neuroscience*, 37 (30), 7149–7163. doi:10.1523/JNEUROSCI.0576-17.2017
- Messlinger, K., Lennerz, J. K., Eberhardt, M. & Fischer, M. J. M. (2012). CGRP and NO in the Trigeminal System: Mechanisms and Role in Headache Generation. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52 (9), 1411–1427. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02212.x
- Miron, D., Duncan, G. H. & Bushnell, C. M. (1989). Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*, 39 (3), 345–352. doi:10.1016/0304-3959(89)90048-1
- Molnár, E., Fazekas, R., Lohinai, Z., Tóth, Z. & Vág, J. (2018). Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort. *Microcirculation*, 25 (2). doi:10.1111/micc.12420

- Morgan, V. (2005). Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 54 (5), 601–607. doi:10.1136/gut.2004.047423
- Moulton, E. A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R. & Borsook, D. (2014). Altered Hypothalamic Functional Connectivity with Autonomic Circuits and the Locus Coeruleus in Migraine. *PLoS ONE*, 9 (4), e95508. doi:10.1371/journal.pone.0095508
- Mulder, E. J., van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D. A. et al. (2003). Genetic and Environmental Influences on Migraine: A Twin Study Across Six Countries. *Twin Research*, 6 (5), 422–431. doi:10.1375/136905203770326420
- Naegel, S. & Obermann, M. (2010). Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 17–28.
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R.-R., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. (2016). Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 32 (6), 541–554. doi:10.1097/AJP.0000000000000296
- Nahman-Averbuch, H., Shefi, T., Schneider, V. J., Li, D., Ding, L., King, C. D. et al. (2018). Quantitative sensory testing in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 159 (7), 1202–1223. doi:10.1097/j.pain.0000000000001231
- Nakamura-Craig, M. & Gill, B. K. (1991). Effect of neurokinin A, substance P and calcitonin gene related peptide in peripheral hyperalgesia in the rat paw. *Neuroscience Letters*, 124 (1), 49–51. doi:10.1016/0304-3940(91)90819-F

- Nielsen, C. S., Price, D. D., Vassend, O., Stubhaug, A. & Harris, J. R. (2005). Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain*, *119* (1–3), 65–74. doi:10.1016/j.pain.2005.09.018
- Nowaczewska, M., Straburzyński, M., Meder, G. & Kaźmierczak, W. (2021). Changes in Cerebral Blood Flow after Erenumab Treatment in Good and Non-Responders—A Pilot Study of Migraine Patients. *Journal of Clinical Medicine*, *10* (11), 2523. doi:10.3390/jcm10112523
- Nuti, A., Lucetti, C., Pavese, N., Dell’Agnello, G., Rossi, G. & Bonuccelli, U. (1996). Long-term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. *Cephalalgia*, *16* (5), 337–40.
- Overath, C. H., Darabaneanu, S., Evers, M. C., Gerber, W.-D., Graf, M., Keller, A. et al. (2014). Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *The Journal of Headache and Pain*, *15* (1), 11. doi:10.1186/1129-2377-15-11
- Pan, L.-L. H., Wang, Y.-F., Ling, Y.-H., Lai, K.-L., Chen, S.-P., Chen, W.-T. et al. (2022). Pain sensitivities predict prophylactic treatment outcomes of flunarizine in chronic migraine patients: A prospective study. *Cephalalgia*, *42* (9), 899–909. SAGE Publications Ltd STM. doi:10.1177/03331024221080572
- Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (Hrsg.). (2019). *Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Auflage.). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag. doi:10.1055/b-006-163285
- Pavlovic, J. M., Buse, D. C., Sollars, C. M., Haut, S. & Lipton, R. B. (2014). Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine Attacks: Summary of Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *54* (10), 1670–1679. doi:10.1111/head.12468

- Penfield, W. & McNaughton. (1940). Dural headache and the innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry*, 44, 43–75.
- Peng, K.-P., Basedau, H., Oppermann, T. & May, A. (2022a). Trigeminal sensory modulatory effects of galcanezumab and clinical response prediction. *Pain*, 163 (11), 2194–2199. doi:10.1097/j.pain.0000000000002614
- Peng, K.-P., Basedau, H., Oppermann, T. & May, A. (2022b). Trigeminal sensory modulatory effects of galcanezumab and clinical response prediction. *Pain*, *Publish Ahead of Print*. doi:10.1097/j.pain.0000000000002614
- Peng, K.-P. & May, A. (2019). Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*, 160 (7), 1494–1501. doi:10.1097/j.pain.0000000000001531
- Peng, K.-P. & May, A. (2020a). Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*, 40 (8), 866–870. doi:10.1177/0333102419898868
- Peng, K.-P. & May, A. (2020b). Targeting migraine treatment with neuroimaging—Pharmacological neuroimaging in headaches. *Progress in Brain Research* (Band 255, S. 327–342). Elsevier. doi:10.1016/bs.pbr.2020.05.011
- Peng, K.-P. & May, A. (2022). Noninvasive vagus nerve stimulation modulates trigeminal but not extracephalic somatosensory perception: functional evidence for a trigemino-vagal system in humans. *Pain*, 163 (10), 1978–1986. doi:10.1097/j.pain.0000000000002595
- Peng, K.-P., May, A. & Basedau, H. (2022). Cycling multisensory changes in migraine: more than a headache. *Current Opinion in Neurology*, 35 (3), 367–372. doi:10.1097/WCO.0000000000001059
- Peng, K.-P. & Wang, S.-J. (2012). Migraine diagnosis Screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 50 (2), 69–73. doi:10.1016/j.aat.2012.05.002

- Peyron, C., Tighe, D. K., van den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G. et al. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *The Journal of Neuroscience*, 18 (23), 9996–10015. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.-C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F. et al. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans. *Brain*, 122 (9), 1765–1780. doi:10.1093/brain/122.9.1765
- Piccinni, C., Cevoli, S., Ronconi, G., Dondi, L., Calabria, S., Pedrini, A. et al. (2019). A real-world study on unmet medical needs in triptan-treated migraine: prevalence, preventive therapies and triptan use modification from a large Italian population along two years. *The Journal of Headache and Pain*, 20 (1), 74. doi:10.1186/s10194-019-1027-7
- Raffaelli, B., Terhart, M., Overeem, L. H., Mecklenburg, J., Neeb, L., Steinicke, M. et al. (2022). Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*, 42 (4–5), 326–334. doi:10.1177/03331024211046617
- Ray, B. S. & Wolff, H. G. (1940). Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*, 41, 813–856.
- 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. doi:10.1016/j.pain.2006.01.041
- Roustit, M., Millet, C., Blaise, S., Dufournet, B. & Cracowski, J. L. (2010). Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular

- reactivity. *Microvascular Research*, 80 (3), 505–511.
doi:10.1016/j.mvr.2010.05.012
- Royl, M., Lebuisl, A., Peretzi, I. & Rainville, P. (2011). The modulation of pain by attention and emotion: A dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *European Journal of Pain*, 15 (6), 641.e1-641.e10.
doi:10.1016/j.ejpain.2010.11.013
- Rubio-Beltran, E., Schoon, R. M. & van den Berg, J. (2022). Trigeminovascular effects of propranolol in men an. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9 (9), 1405–1416.
- Sacco, S., Ornello, R., Ripa, P., Tiseo, C., Degan, D., Pistoia, F. et al. (2015). Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Neurology*, 22, 1001–1011.
- Salomon, J. A., Vos, T., Hogan, D. R., Gagnon, M., Naghavi, M., Mokdad, A. et al. (2012). Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859), 2129–2143. doi:10.1016/S0140-6736(12)61680-8
- Sand, T., Zhitniy, N., Nilsen, K. B., Helde, G., Hagen, K. & Stovner, L. J. (2008). Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. *European Journal of Neurology*, 15 (11), 1199–1205. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02276.x
- Scher, A. I., Terwindt, G. M., Picavet, H. S. J., Verschuren, W. M. M., Ferrari, M. D. & Launer, L. J. (2005). Cardiovascular risk factors and migraine, 64, 614–620.

- Schiano di Cola, F., Caratozzolo, S., Liberini, P., Rao, R. & Padovani, A. (2019). Response Predictors in Chronic Migraine: Medication Overuse and Depressive Symptoms Negatively Impact Onabotulinumtoxin-A Treatment. *Frontiers in Neurology*, 10, 678. doi:10.3389/fneur.2019.00678
- Schmidt, R. F., Lang, F. & Heckmann, M. (Hrsg.). (2010). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (31. Auflage). Springer.
- Schoedel, A. L. A., Zimmermann, K., Handwerker, H. O. & Forster, C. (2008). The influence of simultaneous ratings on cortical BOLD effects during painful and non-painful stimulation. *Pain*, 135 (1), 131–141. doi:10.1016/j.pain.2007.05.014
- Schulte, L. H. & May, A. (2016). The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, 139 (7), 1987–1993. doi:10.1093/brain/aww097
- Schulte, L. H. & May, A. (2017). Of generators, networks and migraine attacks. *Current Opinion in Neurology*, 30 (3), 241–245. doi:10.1097/WCO.0000000000000441
- Schulte, L. H., Menz, M. M., Haaker, J. & May, A. (2020). The migraineur's brain networks: Continuous resting state fMRI over 30 days. *Cephalalgia*, 40 (14), 1614–1621. doi:10.1177/0333102420951465
- Schwedt, T. J., Zuniga, L. & Chong, C. D. (2015). Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. *Cephalalgia*, 35 (7), 593–599. doi:10.1177/0333102414550417
- Scuteri, D., Corasaniti, M. T., Tonin, P., Nicotera, P. & Bagetta, G. (2021). Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs migraine therapy. *The Journal of Headache and Pain*, 22 (1), 87. doi:10.1186/s10194-021-01295-7

- Seminowicz, D. A., Mikulis, D. J. & Davis, K. D. (2004). Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. *Pain*, 112 (1), 48–58. doi:10.1016/j.pain.2004.07.027
- Shields, K. G. (2005). Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*, 128 (1), 86–97. doi:10.1093/brain/awh298
- Silberstein, S.D. (2006). Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, 2006, 116–117. doi:10.1016/S0513-5117(08)70314-4
- Silberstein, Stephen D. (2006). Preventive treatment of migraine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27 (8), 410–415. doi:10.1016/j.tips.2006.06.003
- Silberstein, S. D. (2015). Preventive Migraine Treatment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 21 (4 Headache), 973–989. doi:10.1212/CON.0000000000000199
- Silberstein, S. D. (2017a). Current management: migraine headache. *CNS Spectrums*, 22 (S1), 1–13. doi:10.1017/S1092852917000864
- Silberstein, S. D. (2017b). Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57 (1), 165–178. doi:10.1111/head.12997
- Sinclair, S. R., Kane, S. A., Van der Schueren, B. J., Xiao, A., Willson, K. J., Boyle, J. et al. (2010). Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK-0974). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69 (1), 15–22. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03543.x
- Soderberg, K., Sundstrom Poromaa, I., Nyberg, S., Backstrom, T. & Nordh, E. (2006). Psychophysically Determined Thresholds for Thermal Perception

- and Pain Perception in Healthy Women Across the Menstrual Cycle. *The Clinical Journal of Pain*, 22 (7), 610–616. doi:10.1097/01.ajp.0000210904.75472.63
- Spector, J. T., Kahn, S. R., Jones, M. R., Jayakumar, M., Dalal, D. & Nazarian, S. (2010). Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. *The American journal of medicine*, 123 (7), 612–624. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.021
- Sprenger, T., Viana, M. & Tassorelli, C. (2018). Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*, 15 (2), 313–323. doi:10.1007/s13311-018-0621-8
- Starr, C. J., Sawaki, L., Wittenberg, G. F., Burdette, J. H., Oshiro, Y., Quevedo, A. S. et al. (2009). Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *Journal of Neuroscience*, 29 (9), 2684–2694. doi:10.1523/JNEUROSCI.5173-08.2009
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D. & Katsarava, Z. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, 21 (1), 137, s10194-020-01208–0. doi:10.1186/s10194-020-01208-0
- Stewart, W., Lipton, R., Kolodner, K., Liberman, J. & Sawyer, J. (1999). Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*, 19 (2), 107–114. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019002107.x
- Storer, R. & Goadsby, P. (2004). Topiramate Inhibits Trigeminovascular Neurons in the Cat. *Cephalalgia*, 24 (12), 1049–1056. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00767.x

- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A. et al. (2007). The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*, 27 (3), 193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Sun, R.-Q., Lawand, N. B. & Willis, W. D. (2003). The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain*, 104 (1), 201–208. doi:10.1016/S0304-3959(03)00008-3
- Thorlund, K., Sun-Edelstein, C., Druyts, E., Kanters, S., Ebrahim, S., Bhambri, R. et al. (2016). Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 17 (1), 107. doi:10.1186/s10194-016-0696-8
- de Tommaso, M., Sardaro, M., Vecchio, E., Serpino, C., Stasi, M. & Ranieri, M. (2008). Central Sensitisation Phenomena in Primary Headaches: Overview of a Preventive Therapeutic Approach. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 7 (6), 524–535. doi:10.2174/187152708787122932
- Tso, A. R., Trujillo, A., Guo, C. C., Goadsby, P. J. & Seeley, W. W. (2015). The anterior insula shows heightened interictal intrinsic connectivity in migraine without aura. *Neurology*, 84 (10), 1043–1050. doi:10.1212/WNL.0000000000001330
- Uglen, M., Omland, P. M., Nilsen, K. B., Tronvik, E., Stovner, L. J., Hagen, K. et al. (2017). Does pain sensitivity change by migraine phase? A blinded longitudinal study. *Cephalalgia*, 37 (14), 1337–1349. doi:10.1177/0333102416679955
- Van der Schueren, B. J., de Hoon, J. N., Vanmolkot, F. H., Van Hecken, A., Depre, M., Kane, S. A. et al. (2007). Reproducibility of the capsaicin-induced dermal

- blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64 (5), 580–590. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02939.x
- Vernieri, F., Altamura, C., Brunelli, N., Costa, C. M., Aurilia, C., Egeo, G. et al. (2022). Rapid response to galcanezumab and predictive factors in chronic migraine patients: A 3-month observational, longitudinal, cohort, multicenter, Italian real-life study. *European Journal of Neurology*, 29 (4), 1198–1208. doi:10.1111/ene.15197
- Victor, T., Hu, X., Campbell, J., Buse, D. & Lipton, R. (2010). Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*, 30 (9), 1065–1072. doi:10.1177/0333102409355601
- Villemure, C. & Schweinhardt, P. (2010). Supraspinal Pain Processing: Distinct Roles of Emotion and Attention. *The Neuroscientist*, 16 (3), 276–284. doi:10.1177/1073858409359200
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M. et al. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859), 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V. et al. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*, 1 (7), 658–660. doi:10.1038/nm0795-658
- Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M. & Yanagisawa, M. (2001). To Eat or to Sleep? Orexin in the Regulation of Feeding and Wakefulness. *Annual Review of Neuroscience*, 24 (1), 429–458. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.429

- Woolf, C. J. (2007). Central Sensitization: Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. *Anaesthesiology*, *106* (4), 864–867.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152* (3), S2–S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
- Yaldo, A. Z., Wertz, D. A., Rupnow, M. F. T. & Quimbo, R. M. (2008). Persistence with Migraine Prophylactic Treatment and Acute Migraine Medication Utilization in the Managed Care Setting. *Clinical Therapeutics*, *30* (12), 2452–2460. doi:10.1016/j.clinthera.2008.12.010
- Zakharian, E., Cao, C. & Rohacs, T. (2010). Gating of Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) Channels Activated by Cold and Chemical Agonists in Planar Lipid Bilayers. *Journal of Neuroscience*, *30* (37), 12526–12534. doi:10.1523/JNEUROSCI.3189-10.2010
- Zecca, C., Cagnin, S., Schankin, C., Giannantoni, N. M., Viana, M., Maraffi, I. et al. (2022). Clinic and genetic predictors in response to erenumab. *European Journal of Neurology*, *29* (4), 1209–1217. doi:10.1111/ene.15236
- Ziegeler, C., Brauns, G. & May, A. (2021). Characteristics and natural disease history of persistent idiopathic facial pain, trigeminal neuralgia, and neuropathic facial pain. *Headache*, *61*, 1441–1451. doi:10.1111/head.14212

7. Anhang

Predict-Fragebogen

Geburtsdatum (DD/MM/JJJJ): _____

Geschlecht: Männlich Weiblich

Beruflicher Status:

- Vollzeit angestellt
- Teilzeit angestellt
- Arbeitssuchend
- Student/in / Auszubildende/r
- Rentner

Höchste abgeschlossene Ausbildung:

- Realschule
- Abitur
- Fachausbildung
- Universitäre Ausbildung, kurz (bis zur 3 Jahre)
- Universitäre Ausbildung, lang (4-6 Jahre)

An wie vielen Tagen hatten Sie in den letzten 3 Monaten zusammengerechnet Kopfschmerzen?

An _____ Tagen

Hatten Sie schon einmal Kopfschmerzen, die von Übelkeit begleitet waren?

- Ja Nein

Wenn ja, gab es einen speziellen Anlass oder Grund?

- Ja, nämlich _____
 Nein

Hatten Sie schon einmal Kopfschmerzen, die mit Licht- oder Lärmempfindlichkeit einhergingen?

- Ja Nein

Hatten Sie schon einmal Kopfschmerzen, die mit Sehstörungen einhergingen?

- Ja Nein

Gibt es unter Ihren Verwandten Personen, die an Migräne leiden?

- Ja, nämlich _____
 Nein

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?

- Ja, nämlich _____
 Nein

Bitte nur ausfüllen, wenn Sie weiblich sind:

Ist Ihr Menstruationszyklus regulär irregulär, oder abwesend?

Wie viele Tage dauert Ihr Menstruationszyklus (z.B. 28 Tage): _____

Wann hatten Sie zuletzt Ihre Monatsblutung? Beginn (DD/MM): _____

Wenn Sie nicht mehr Ihre Monatsblutung haben, ist es bezüglich einer Medikamenteneinnahme?

- Ja, nämlich _____
 Nein

GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN (PHQ-9)

Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? <i>(Bitte kreuzen Sie die für Sie passende Antwort an)</i>	Oberhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Aktivitäten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Bedrücktheit oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermässiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen aufgefallen sein könnte? Oder waren Sie im Gegenteil eher „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht	Etwas erschwert	Relativ stark erschwert	Sehr stark erschwert
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entwickelt von Dr. Robert L. Spitzer, Dr. Janet B.W. Williams, Dr. Kurt Kroenke und Kollegen, mit Unterstützung von Pfizer Inc. Es ist keine Erlaubnis zur Vervielfältigung, Übersetzung, Anzeile oder Weiterverbreitung erforderlich.

Dieser Fragebogen kann Ihnen und Ihrem Arzt helfen,
die Behandlung Ihrer Kopfschmerzen zu verbessern.

Leiden Sie an Kopfschmerzen (Migräne)?

Midas Fragebogen

Anleitung: Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen über ALLE Kopfschmerzattacken, die Sie in den letzten drei Monaten hatten. Füllen Sie das Kästchen neben jeder Frage mit der entsprechenden Zahl aus. Schreiben Sie 0, wenn die Antwort negativ ist.

1. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?	Tage
2. An wie vielen Tagen war in den letzten drei Monaten Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu)	Tage
3. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten?	Tage
4. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu)	Tage
5. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können?	Tage
	Ergebnis: Tage
A An wie vielen Tagen hatten Sie in den letzten drei Monaten Kopfschmerzen? (Wenn die Kopfschmerzen länger als einen Tag angehalten haben, zählen Sie jeden Tag)	Tage
B Wie stark waren diese Kopfschmerzen? Bitte geben Sie die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 - 10 an. (0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen)	

Bitte zählen Sie die Tage der Fragen 1- 5 zusammen, sobald Sie den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. (Die Fragen A und B bitte NICHT dazuzählen)

Auswertung des MIDAS Fragebogens:		
Grad	Definition	Punkte
I	wenig oder keine Beeinträchtigung	0 - 5
II	geringe Beeinträchtigung	6 - 10
III	mäßige Beeinträchtigung	11 - 20
IV	schwere Beeinträchtigung	21+

8. Danksagung

Größter Dank gebührt zunächst Prof. Dr. med. Arne May, der mich mit seinen großartigen Vorlesungen für das Thema Kopfschmerz und Migräne begeistert hat und mir als Doktorvater die Möglichkeit gegeben hat, im Rahmen seiner Arbeitsgruppe an dem Thema zu forschen. Durch seine Fähigkeit, die komplexesten Zusammenhänge nachvollziehbar aufzuzeigen, hat er mich in entscheidenden Momenten stets auf den richtigen Weg gebracht.

Besonders dankbar bin ich auch Kuan-Po Peng, der mir allerhand Werkzeuge für das wissenschaftliche Arbeiten an die Hand gegeben hat und mir durch seine unermessliche Kenntnis der Studienlage dabei geholfen hat, meinen Weg durch diese zu schlagen.

Zudem möchte ich mich bei Dr. med. Hauke Basedau dafür bedanken, dass er mich an die Arbeit und den Umgang mit den Proband:innen, sowie an die klinische Seite der Thematik herangeführt hat. Er hat immer dafür gesorgt, dass ich mich in der Arbeitsgruppe gut aufgenommen gefühlt habe. Sowohl er als auch Dr. med. Sima Daneshkhah und Dr. med. Mara Kilbert haben mich unermüdlich dabei unterstützt, Proband:innen für meine Studie zu gewinnen. Ohne diese Unterstützung wäre es gar nicht erst möglich gewesen, meine Studie durchzuführen.

Meine Zeit in der Arbeitsgruppe war für mich sehr bereichernd und ich bin dankbar für die tatkräftige Unterstützung aus dem gesamten Team.

Nicht zuletzt möchte ich auch allen Proband:innen danken, die sich bereit erklärt haben, an meiner Studie teilzunehmen.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

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

Unterschrift: 