

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Zentrum für Experimentelle Medizin

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Charakterisierung der trigeminalen C-Faser Reaktivität durch Capsaicin-induzierte Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

Dissertation

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

vorgelegt von:

Thalea Oppermann

Hamburg 2021

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
14.10.2021**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Arne May

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Nozizeptives System	6
1.1.1 Grundlagen der Nozizeption	6
1.1.2 Nozizeptoren	8
1.1.2.1 TRPV1	10
1.1.3 Zentrale Schmerzverarbeitung	13
1.2 Das trigeminale System.....	14
1.3 Untersuchungsmethodik des Studiendesigns	18
1.3.1 Stimulationsmethodik: Capsaicinoide.....	18
1.3.2 PeriCam PSI System	20
1.4 Vergleich Laser Doppler Technik (LDT) und LASCA	26
1.5 Motivation und Zielsetzung	28
2. Material und Methoden	30
2.1 Stichproben.....	30
2.2 Propädeutische Vorbereitungen	31
2.2.1 Aufklärung	31
2.2.2 Fragebögen	31
2.3 Versuchsaufbau	33
2.4 Versuchsdurchführung	35
2.5 Datenverarbeitung	37
2.6 Problemstellungen der Datenerhebung und –verarbeitung.....	38
3. Ergebnisse	41
3.1 Eigenschaften der Probandinnen.....	41

3.2 Exemplarische Auszüge der Datenerhebung	42
3.3 Ergebnisse der PeriCam PSI NR Analyse.....	44
3.3.1 Statistische Berechnung der erhobenen Daten.....	45
3.3.2 Graphische Übersicht im Boxplotdiagramm	49
3.3.3 Korrelation der erhobenen Daten mit der weiblichen Zyklusphase ...	50
3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4. Diskussion	53
4.1 Trigeminales System.....	53
4.1.1 Peripheres Nervensystem.....	53
4.1.2 Zentrales Nervensystem	55
4.2 Vergleich des trigeminalen Systems zum Arm.....	60
4.3 Fazit	61
5. Zusammenfassung/Abstract.....	63
6. Abkürzungsverzeichnis.....	65
7. Abbildungsverzeichnis	67
8. Literaturverzeichnis.....	68
9. Danksagung.....	82
10. Lebenslauf	83
11. Eidesstattliche Versicherung.....	84

1. Einleitung

Mit einer weltweiten Prävalenz von 46% der Bevölkerung gehören Kopfschmerzen zu den häufigsten Krankheitsbelastungen überhaupt. Nach Einschätzungen der World Health Organisation führt eine geschlechterspezifische Unterteilung der an Kopfschmerzen erkrankten Menschen beim männlichen Geschlecht zu den zehnthäufigsten, bei Frauen zu den fünfhäufigsten Erkrankungen weltweit (Stovner et al., 2007). Laut der internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3), lassen sich die primären von den sekundären Kopfschmerzen unterscheiden. Erstere lassen sich nach oben genannter Klassifikation unter anderem in Migräne, Spannungskopfschmerz sowie trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen unterteilen ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Die sekundären Kopfschmerzen sind das Symptom einer anderen Erkrankung (zum Beispiel Tumor).

Der Charakter der Untergruppierungen primärer Erkrankungen ist rezidivierend attacken- sowie gutartig (Tinsley and Rothrock, 2018). Damit weisen sie ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal auf, denn im menschlichen Körper gibt es außer den primären Kopfschmerzen und den Neuralgien keine attackenartigen Schmerzerkrankungen. Die Genese der Kopfschmerzen wird mit dem trigeminalen sowie dem nozizeptiven System in Verbindung gebracht (Iyengar et al., 2019). Nichtsdestotrotz muss die genaue Pathogenese primärer Kopfschmerzen zum derzeitigen Forschungsstand als nicht ausreichend erforscht betrachtet werden. Obwohl sich das trigeminale System in den letzten Jahren vermehrt zum Gegenstand verschiedener Forschungen entwickelt hat, ist insbesondere die Frage, inwiefern die drei Hauptäste des N. trigeminus unterschiedlich sind, nach heutigem Wissensstand nicht befriedigend erforscht. Möglich erscheint, dass der erste Ast des N. trigeminus im Hinblick auf das übrige trigeminale System Unterschiede aufweist (Goadsby et al., 2017a; May, 2018a). Insbesondere bei der Migräne, scheint vor allem dieser maßgeblich in die Pathophysiologie involviert zu sein (Goadsby and Holland, 2019). Gesichtsschmerzen hingegen überwiegen in ihrer Lokalisation in der Region des zweiten und dritten Astes (Ziegeler and May, 2019). Es resultiert die Frage, inwiefern das unterschiedliche Ausmaß der Beteiligung an Pathologien hinsichtlich der trigeminalen Äste zu erklären ist.

Zum näheren Verständnis der trigeminalen Interaktionen, bietet sich eine experimentelle Studiendurchführung mit einmaliger Stimulation der drei Hauptäste N. ophthalmicus (V1), N. maxillaris (V2) sowie N. mandibularis (V3), durch Applikation von Capsaicin an (Sharma et al., 2013). Die Capsaicin-induzierte Veränderung in der Hautdurchblutung kann mittels Erstellung eines Laser-Speckle-Kontrastmusters erfasst werden (Vaz et al., 2016).

1.1 Nozizeptives System

Nach Definition der „International Association for the Study of Pain“, ist Schmerz definiert als ein „unangenehm heftiges Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlichen oder möglichen Gewebeschäden verbunden ist oder in einer solchen Kategorie beschrieben wird“ (Cohen et al., 2018; Raja et al., 2020). Nozizeption bezeichnet die Schmerzwahrnehmung, welche durch Weiterleitung nozizeptiver Afferenzen in das zentrale Nervensystem entsteht (Apkarian, 2018; Baliki and Apkarian, 2015; Dubin and Patapoutian, 2010). Aufgrund der existentiellen Wichtigkeit des Systems für das menschliche Überleben und des daraus resultierenden Interesses, hat es sich zum Gegenstand verschiedenster Forschungsarbeiten entwickelt (Bourne et al., 2014; Legrain et al., 2012; Mitsi and Zachariou, 2016; Tajti et al., 2015; Treede, 2016).

1.1.1 Grundlagen der Nozizeption

Zunächst werden die dem Körper präsentierten Stimuli über Nozizeptoren erfasst. Sie sind definiert als primär afferente nozizeptive Neurone, welche eine selektive Erregbarkeit gegenüber verschiedenen Reizen aufweisen und in der Folge der Stimulation ein Aktionspotential zur Weiterleitung des Signals erzeugen. Sie befinden sich mit einer hohen Dichte in der Haut und unter anderem an den Enden freier Nervenendigungen (Greenspan, 1997; Woolf and Ma, 2007).

Zu unterscheiden sind die jeweiligen 3 Untergruppierungen in thermosensible, mechanosensible sowie polymodale Nozizeptoren (Ledowski, 2019). Erstere weisen ab Temperaturen von 45 Grad oder unter 5 Grad Celsius eine Aktivierung auf, während die mechanosensiblen Nozizeptoren für mechanische Reize selektiv sind. Im Gegensatz dazu

weisen polymodale Nozizeptoren eine Triggerbarkeit auf mechanische sowie thermische Reize auf (Dubin and Patapoutian, 2010; Lawson et al., 2019).

Polymodale Nozizeptoren können als häufige Rezeptoren beispielsweise Serotoninrezeptor 5-Hydroxytryptamin (aktiviert durch Serotonin) sowie P2-Purinorezeptoren (aktiviert durch Adenosintriphosphat) beinhalten. Weiterhin bekannt sind der Rezeptorpotential-Kationenkanal der Unterfamilie M8 (TRPM8)-Rezeptor, sowie der Kationenkanal mit transientem Rezeptorpotential, Unterfamilie A, Mitglied 1 (TRPA1)-Rezeptor, welcher durch Kälte unter 5 Grad Celsius aktiviert wird und folglich zu den thermosensiblen Nozizeptoren zählt (Diver et al., 2019; Pape et al., 2019; Zygmunt and Högestätt, 2014).

Die aus dem nozizeptiven System begründete Schmerzentstehung, lässt sich grob in 3 Phasen unterteilen. Zunächst erfolgt bei einem Stimulus der Nozizeptoren die sogenannte Phase der „Aktivierung“. In dieser entsteht die Reizung der Nozizeptoren mit nachfolgender Reizweiterleitung bis ins zentrale Nervensystem. Bei hinreichender Stimulation resultiert ein Schmerz, welcher abhängig von dem Vorhandensein einer Myelinisierung der zugehörigen afferenten Schmerzfasertypen unterschiedlich schnell wahrgenommen wird (Pape et al., 2019). Erfolgt eine andauernde hochfrequente Stimulation der Nozizeptoren, resultieren Veränderungen in der Physiologie der Nozizeptoren. Diese Phase wird auch als „Modulation“ beschrieben. Insbesondere ist zwischen zentral und peripher erfolgender Modulation, oder in diesem Sinne auch Sensibilisierung genannt, zu unterscheiden. Während erstere durch synaptische Umbauprozesse zu erklären ist, erfolgt die periphere Sensibilisierung, wie oben genannt, als Folge der Ausschüttung der jeweiligen Entzündungsmediatoren (Sandkühler, 2009). Insgesamt ist im Zuge dessen von einer veränderten Response des nozizeptiven Systems auszugehen. Diese ist lediglich temporären Charakters und nur von Bestand, solange der jeweilige Stimulus vorliegt (Koltzenburg et al., 1994). In der letzten Phase, welche insbesondere durch schwerwiegende Nervenläsionen induziert wird, kommt es zur Chronifizierung des wahrgenommenen Schmerzes. Eingeleitet durch die jeweilige Läsion, resultiert dabei eine Veränderung in der Genexpression. Nachfolgend entsteht eine Veränderung in der Relation der bestehenden physiologischen Verhältnisse. Diese sind in ihrer Dauer langfristig und führen über veränderte synaptische Verbindungen zu einer chronischen Veränderung der Schmerzwahrnehmung (Woolf, 2000).

1.1.2 Nozizeptoren

Schmerzen resultieren in ihrer Ursache häufig aus einer akuten Entzündung oder Verletzung. Erfolgt die Nekrose von Zellen, so werden Adenosinriphosphat (ATP) und Kalium-Ionen (K⁺) freigesetzt und die Nozizeptoren in der Folge stimuliert (siehe Abbildung 1). Zugleich erfolgt die Genese von Bradykinin, induziert durch den Zelltod (Dray and Perkins, 1993). Dieses führt zu einer zusätzlichen Stimulation der Nozizeptoren bei einer zeitgleichen Aktivierung der Phospholipase A₂ (PLA₂) und daraus resultierender Bildung von Prostaglandin, insbesondere zu nennen ist Prostaglandin E₂ (PGE₂). Kommt es als Folge der Verletzung zur Mastzelldegranulation, wird Histamin freigesetzt und resultiert in einer Verstärkung der Entzündungsreaktion. Ebenso setzen Makrophagen Zytokine, wie den Tumornekrosefaktor α sowie Interleukin-1 frei (Pinho-Ribeiro et al., 2017). Dadurch werden weitere Nozizeptoren sensibilisiert, beziehungsweise aktiviert. Zudem erfolgt eine weitere Synthese von Prostaglandin (Cook et al., 2018).

Die jeweiligen Afferenzen werden, je nach Art des Nozizeptors, über unterschiedliche Fasertypen geleitet. Zu unterscheiden sind im Wesentlichen die C-Fasern von den A δ -Fasern (McGlone et al., 2014; Tran et al., 2008).

C-Fasern weisen eine Weiterleitungsgeschwindigkeit von ungefähr einem Meter pro Sekunde auf. Dieses ist auf die nicht vorhandene Myelinscheide der Fasern zurückzuführen und trifft auf Afferenzen polymodaler Rezeptoren zu. Im Gegensatz dazu erreicht die Leitungsgeschwindigkeit der A δ -Fasern, bedingt durch eine teilweise vorhandene Myelinisierung, bis zu 15 Meter pro Sekunde (Lloyd et al., 2015). Demnach verläuft die Weiterleitung durch A δ -Fasern im Vergleich zu C-Fasern um ein Vielfaches rapider (Gross and Üçeyler, 2020; Ngassapa, 1996).

Der Vollständigkeit halber sind zudem A β -Fasern zu nennen. Sie leiten die Afferenzen sogenannter „schlafender Nozizeptoren“ und sind insbesondere bei der Schmerzchronifizierung von Bedeutung (Prato et al., 2017).

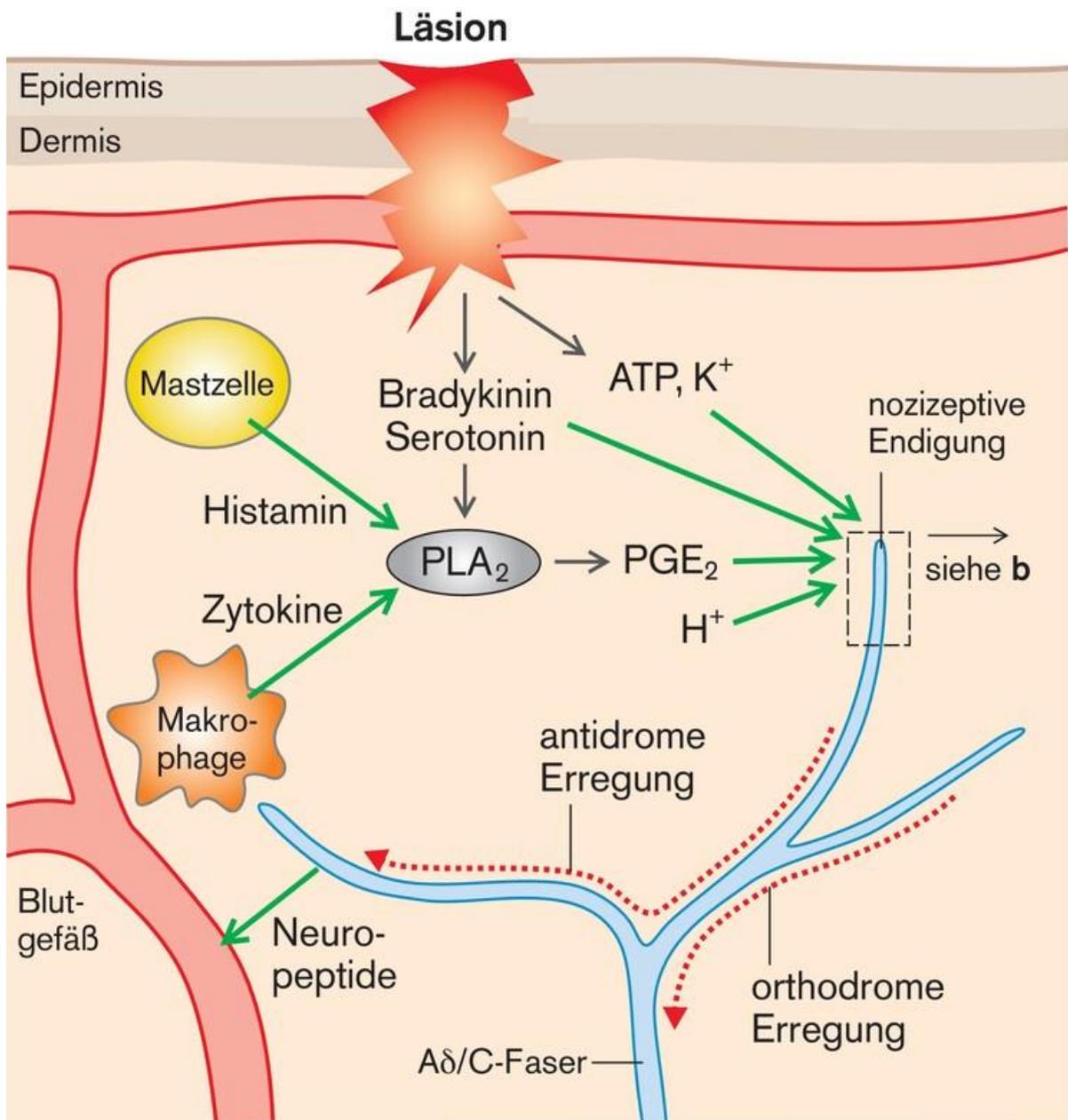


Abbildung 1: Darstellung der Genese noxischer Substanzen, welche zur Stimulation oder Aktivierung der Nozizeptoren führen. Als Folge der Stimulation resultiert eine Ausschüttung verschiedenster Neuropeptide, wobei insbesondere Substanz P (SP) sowie Calcitonin-Gen related peptide (CGRP) von Bedeutung sind. CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und fungiert als potenter Vasodilatator. Nach Erregung eines Nozizeptoren folgt eine Ausbreitung ebendieser, entlang der jeweiligen Verzweigungsstellen. Die Weiterleitung der überschwelligsten Stimulation verläuft orthodrom (nach proximal) sowie antidrom (entgegengesetzte Richtung) (Abb. nach Pape et al., 2019).

Nozizeptoren können verschiedene Rezeptoren aufweisen, wobei physiologisch die metabotropen von den ionotropen Mechanismen zu unterscheiden sind (Pape et al., 2019).

Metabotrope Rezeptoren werden als G-Protein gekoppelte Rezeptoren bezeichnet und gehören zu den Transmembranproteinen. Sie leiten nach ihrer Aktivierung das Signal über „second-messenger“ Kaskaden oder Intrazellulärtransmitter (wie Kalzium) weiter.

Davon abzugrenzen sind die ionotropen Rezeptoren, welche nichtselektive Kationenkanäle durch Erhöhung ihrer Permeabilität beeinflussen. Rein funktionell besteht an den nozizeptiven Endigungen ein Zusammenspiel, sowohl ionotroper als auch metabotroper Rezeptoren. Abhängig von der jeweiligen Synapse ist sowohl die Stimulation eines metabotropen als auch eines ionotropen Rezeptors durch denselben Neurotransmitter möglich. Dieses gilt beispielsweise für Serotonin (5-HT) (Pape et al., 2019).

Aufgrund der hohen Dichte der „Transient Receptor Potential“ Kanäle (TRP) im menschlichen Körper und dabei insbesondere in kutaner Lokalisation, sind diese von großem wissenschaftlichen Interesse. Zum derzeitigen Stand der Forschung sind sieben Hauptgruppierungen bekannt. Diese setzen sich zusammen aus der klassischen Unterfamilie (TRPC), der Vanilloid-Rezeptor-Unterfamilie (TRPV), der Melastatin-Unterfamilie (TRPM), NOMPC-Unterfamilie (TRPN), der ANKTM1-Unterfamilie (TRPA), der Mucolipin-Unterfamilie (TRPML) sowie der Polycystin-Unterfamilie (TRPP) (Caterina and Pang, 2016; Gonzalez et al., 1975; Ramsey et al., 2006).

Aufgrund des Studiendesigns, welches eine Stimulation mittels Capsaicin vorsieht, soll im Weiteren der Aufbau der TRPV-Kanäle näher beschrieben werden.

1.1.2.1 TRPV1

Der „Transient Receptor Potential Vanilloid 1“ (TRPV1) gehört zu den physiologisch bereits sehr umfassend erforschten Rezeptoren. Das humane Gen dafür ist lokalisiert auf Chromosom 17p13 (Birbaumer et al., 2003). Die Genexpression des TRPV1 erfolgt insbesondere durch den neurotrophen Wachstumsfaktor „nerve growth factor“ (NGF) und dem von Gliazellen abgeleiteten, neurotrophen Faktor „glial cell line-derived neurotrophic factor“ (GDNF) (Amaya et al., 2004; Bron et al., 2003; Cheng et al., 2019).

Mittels Kryoelektronenmikroskopie konnte der Aufbau von TRPV1 in hoher Auflösung nachgewiesen werden (Liao et al., 2013). Er ist aus sechs Untereinheiten, den sogenannten Transmembrandomänen, aufgebaut (Tominaga and Tominaga, 2005). Zwischen Einheit fünf und sechs befindet sich die Kanalpore (Benítez-Angeles et al., 2020; Rosasco and Gordon, 2017). Dieser Kanal ist zumeist geschlossen und öffnet sich durch Bindung spezifischer Stoffe (Szallasi and Blumberg, 1999). Eine Aktivierung von TRPV1 konnte in

verschiedenen Studien, für die Stimuli Capsaicin sowie Hitze über 42 Grad, nachgewiesen werden (Ahern, 2005; Tominaga et al., 1998; Tracey, 2017; Yang and Zheng, 2017).

Zudem öffnet sich der Kationenkanal ab einem pH-Wert von 6,3 oder geringer sowie ab einer Temperatur von 35 Grad Celsius (Bradshaw et al., 2013). Dieses ist durch den Einfluss der zusätzlichen Protonen auf den extrazellulären Anteil des TRPV1 zu begründen. Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist eine Aktivierung des Rezeptors durch verschiedene Toxine von Tieren, wie beispielsweise das „Doppelknoten-Toxin“ (DkTx) der Vogelspinne (Bohlen et al., 2010). Der Rezeptor ist ein nichtselektiver Kationenkanal. Dieser weist nahezu gleiche Permeabilität für Natrium, Kalium, Cäsium und Lithium auf (Oh et al., 1996; Samways and Egan, 2011). Grundsätzlich ist der C-terminale Bereich differenziert von dem N-terminalen Bereich zu betrachten. Ersterer, ausgehend von der sechsten Transmembrandomäne, weist eine „TRP-Box“ auf (González-Ramírez et al., 2017; Okada et al., 2015). Der N-terminale Bereich besteht aus den „Ankyrin-Repeats“ (Phelps et al., 2007). An beide dieser Bereiche können sich verschiedene Proteine binden, welche die Aktivität des TRPV1 steuern können (Kaneko and Szallasi, 2014) (siehe Abbildung 2).

TRPV1 kann zusätzlich durch Phosphorylierung gesteuert werden, woraus eine erhöhte Sensitisierung gegenüber thermischen sowie chemischen Stimuli resultiert (Armstrong and Herr, 2020; Yao et al., 2005). Insbesondere durch verschiedene Entzündungsmediatoren (beispielsweise CGRP-Ausschüttung) werden die Proteinkinasen A und C aktiviert und können infolgedessen die Aktivität des TRPV1 in Form eines Rückkopplungsmechanismus verändern (Amadesi et al., 2006; Dai, 2004; Vellani et al., 2010). Eine mögliche Desensitisierung des TRPV1 ist in der Literatur beschrieben und führt zur Reduktion der Sensibilität gegenüber den bekannten Stimuli (Luo et al., 2019; Vyklický et al., 1999). Die Ursache für eine mögliche Desensitisierung des TRPV1 wird kontrovers diskutiert. Als wahrscheinlichste Möglichkeit der Desensitisierung wird eine Aktivierung von Calcineurin diskutiert, die ebenfalls wie die Proteinkinasen A und C, Veränderungen hervorrufen könnte (Mandadi et al., 2006).

Nach erfolgter Stimulation mittels Capsaicin schließt sich eine länger andauernde Refraktärphase an, in der keine Capsaicin-induzierte Stimulation mehr möglich ist (Baranowski et al., 1986).

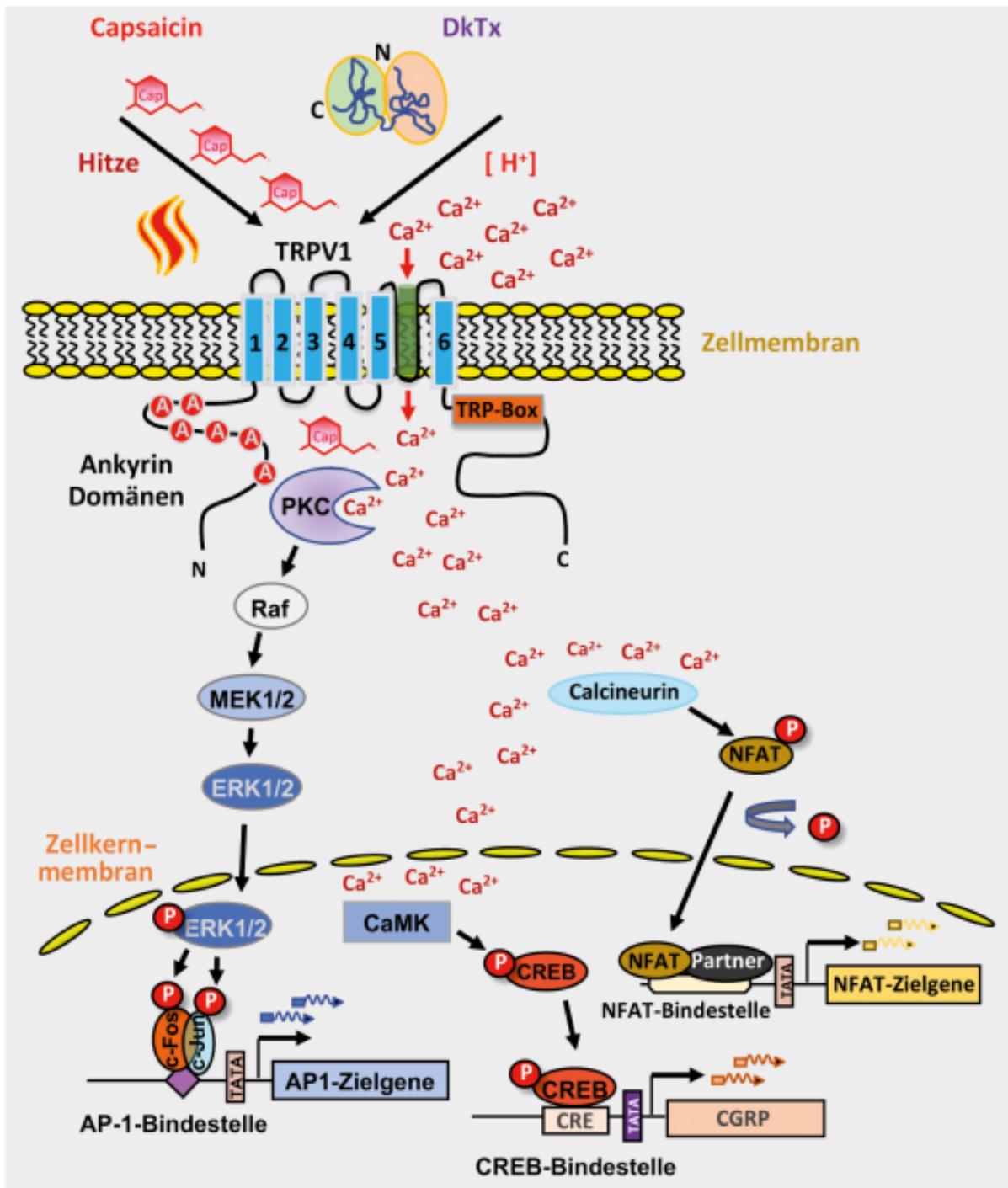


Abbildung 2: Darstellung des TRPV1 Aufbaus sowie der zugehörigen Signalkaskade. Abgebildet ist der Aufbau des TRPV1-Rezeptors mit charakteristischer Kanalpore zwischen Segment 5 und 6 sowie der TRP-Box im C-terminalen Bereich und den „Ankyrin-Repeats“ im N-terminalen Bereich. Bei Aktivierung von TRPV1 durch intrazelluläre Bildung von Capsaicin, öffnet sich der Ionenkanal und eine Vielzahl an Kalzium Kationen strömt durch die Membran. Infolgedessen kommt es zur Aktivierung der Kalzium- und Calmodulin abhängigen Phosphatase Calcineurin, diese phosphoryliert den Transkriptionsfaktor CREB. Dieses führt zur Transkription der „cAMP response element“ (CRE) beinhaltenden Gene, welche unter anderem für CGRP codieren. Zudem katalysiert Calcineurin die Dephosphorylierung von NFAT (Transkriptionsfaktor). Der nach Aktivierung von TRPV1 erfolgende Kalziumeinstrom aktiviert in einer Signalkaskade zunächst Proteinkinase C, woraufhin die Aktivierung von RAF und MEK 1 und 2 induziert wird. Es resultiert die Aktivierung von EKR 1 und 2, dieses wird in den Zellkern transportiert und aktiviert dort verschiedene Transkriptionsfaktoren (Nakanishi et al., 2010; Abb. nach Thiel et al., 2020).

1.1.3 Zentrale Schmerzverarbeitung

Nachdem die jeweiligen Nozizeptoren den Stimulus detektiert und nach der oben beschriebenen Signalkaskade weitergeleitet haben, erfolgt final die Weiterleitung der Afferenzen zum ZNS sowie resultierend die Verarbeitung. Anatomisch ist der jeweilige Zellkörper vom ersten Neuron im Spinalganglion lokalisiert. Die Afferenzen ziehen von dort aus über die Hinterwurzel ins cornu posterius medullae spinalis (2. Neuron). In der Commissura alba erfolgt die Kreuzung, woraufhin ein weiterer Verlauf der Afferenzen zum Thalamus (3. Neuron), den medialen sowie lateralen Thalamuskernen, zu verzeichnen ist.

Der Thalamus stellt eine komplexe Struktur dar. Medial grenzt er an die Seitenwand des III. Ventrikels, während er lateral an der Capsula interna lokalisiert ist. Insgesamt besteht der Thalamus aus einer Gruppierung multipler Kerne, welche verschiedene Funktionen aufweisen und durch laminae medullares thalami abgegrenzt sind. Übergreifend lässt sich eine Unterteilung in die Gruppierung von Thalamuskernen treffen, die eine direkte Verbindung zu den jeweiligen Cortexgebieten darstellen sowie solche, die nur wenig direkte Verbindungen aufweisen. Erstere lassen sich als „spezifisch“ bezeichnen, während die Thalamuskern mit einer geringen Anzahl an direkten Verbindungen gemeinhin als „unspezifische“ Kerne bezeichnet werden. Eine Mehrzahl der sensorischen sowie sensiblen Afferenzen durchläuft mit ihren Fasern den Thalamus, von dort aus erfolgt eine Weiterverschaltung zur Großhirnrinde (Trepel, 2017). Die „spezifischen“ Thalamuskern sind zu unterteilen in die anteriore, mediale, ventrale, posteriore und dorsale Kerngruppe sowie den Metathalamus, wobei die Vielzahl der Kerngruppen Unterteilungen in diverse weitere Untergruppierungen erlaubt. Im Gegensatz dazu stehen die „unspezifischen“ Thalamuskern, welche in den Ncl. reticularis und die intralaminäre Kerngruppe einzuteilen sind (Trepel, 2017).

Im Folgenden kommt es zur Aufteilung der Afferenzen, abhängig von den beiden Kernen (Trepel, 2017). Die medialen Fasern verlaufen zu geringen Anteilen einerseits zum Inselcortex, andererseits in das limbische System. Afferenzen aus den lateralen Thalamuskernen werden zum Gyrus postcentralis geleitet (somatosensorischer Cortex, primär und sekundär). Hier erfolgt die sensorisch-diskriminative Wahrnehmung (bewusste Schmerz Wahrnehmung) (Pape et al., 2019; Trepel, 2017).

Der primär somatosensorische Cortex, welcher zentral rezeptive Felder repräsentiert und eine somatotopie Gliederung aufweist, ist im Gyrus postcentralis lokalisiert. Seine

Lokalisation befindet sich im Paritallappen beidseits. Insbesondere ist er in der Areal 3 lokalisiert, wobei diese eine Unterteilung in Areal 3a sowie 3b aufweist. Ersteres ist in seiner Funktion hauptsächlich für die Propriozeption zuständig, während Areal 3b für Exterozeption zuständig ist. Afferenzen erreichen den beschriebenen Cortex über den Nucleus ventralis posterior thalami. Die jeweiligen Efferenzen ziehen in Form von der Pyramidenbahn abwärts und enden im Nucleus ventralis posterior des Thalamus, im Hinterhorn des Rückenmarks oder im sensiblen Trigeminskern. Darüber ist der Gyrus postcentralis in der Lage, die jeweiligen Kerne hinsichtlich ihrer Sensibilität zu modifizieren. Wie eben genannt, enden am primär somatosensorischen Cortex die Afferenzen aus der Haut und der propriozeptiven Wahrnehmungsorgane, nachdem diese auf spinaler Ebene zur kontralateralen Seite gekreuzt haben. Ebenso wie in den jeweiligen afferenten Bahnen und im Thalamus, lässt sich auch im somatosensorischen Cortex die Fortführung der somatotopischen Ordnung feststellen. Diese wird in der Literatur als „Homunkulus“ bezeichnet. Dieser ist ein neuroanatomisches Modell, welches die sensorischen Felder in Relation zu ihrer Repräsentation im somatosensiblen Kortextbereich darstellt. Einzelne Areale des Körpers sind dabei über- oder unterproportional repräsentiert und sind in seinem Ausmaß von der jeweiligen Rezeptordichte in der Peripherie abhängig. Daraus resultiert schemenhaft die „verzerrte“ Darstellung des Modells, denn die Projektion der peripheren Areale auf den Kortex erfolgt nicht ihrer eigentlichen anatomischen Ausdehnung entsprechend. Die Darstellung der jeweiligen rezeptiven Felder erfolgt dabei stets von kaudal nach kranial (Geyer et al., 1997; Trepel, 2017).

1.2 Das trigeminale System

Das trigeminale System zählt aufgrund seines Aufbaus zu einem der komplexesten des gesamten kranialen Nervensystems. Eine besondere Bedeutung ist dem trigeminalen System, wie bereits erwähnt, der Genese von Kopfschmerzerkrankungen zuzuschreiben. Demnach scheint eine Assoziation bezüglich des trigeminovaskulären Systems, sowie insbesondere der Afferenzen des ersten trigeminalen Asts, mit der Pathophysiologie von Migräne gegeben zu sein (Goadsby et al., 2017a).

Insgesamt gibt es zwölf verschiedene Hirnnerven, von welchen unter anderem der fünfte Hirnnerv, der N. trigeminus (TN), Gegenstand verschiedenster Forschungsarbeiten ist (Borges and Casselman, 2010; Ezure et al., 2001).

Zum N. trigeminus lassen sich vier Hirnnervenkerne zählen. Im Bereich des Rhombencephalon befindet sich der *Nucleus motorius nervi trigemini*, welcher speziell-viszeromotorische Qualität aufweist und maßgeblich für die Innervation der Kaumuskulatur anzusehen ist. Im Hirnstamm befinden sich hintereinander die Hirnnervenkerne *Nucleus spinalis nervi trigemini* (STN), *Nucleus pontinus nervi trigemini* sowie *Nucleus mesencephalicus nervi trigemini*, welche allgemein-somatosensible Qualitäten aufweisen (Gonella et al., 2009; Sherwood et al., 2005). Der STN, welcher sich kaudal von den anderen beiden Kernen befindet, empfängt ausschließlich Fasern der protopathischen Sensibilität. Dazu zählen insbesondere Empfindungen des Körpers, die eine Gefährdung der Vitalität wahrnehmen, auch bekannt als sogenannte „Grobwahrnehmung“ und die Verarbeitung nozizeptiver Reize (Eftekhari and Edvinsson, 2011; Warren et al., 2018). Im Nucleus pontinus nervi trigemini findet die Umschaltung der Afferenzen der epikritischen Sensibilität von primären Afferenzen, zu denen unter anderem die Zweipunkt-Diskrimination oder Berührungsreize gehören, auf sekundäre Afferenzen statt. Im Mesencephalon befindet sich der Nucleus mesencephalicus nervi trigemini, über welchen Afferenzen anderer Hirnnerven, wie beispielsweise die des N. oculomotorius, N. trochlearis, N. abducens, N. facialis sowie des N. hypoglossus, verlaufen. Des Weiteren ist er nicht als Terminationskern, sondern als Zusammenhäufung von primär-afferenten Neuronen anzusehen. Alle anderen primär-afferenten Neurone mit sensiblen Fasern sind im Ganglion trigeminale lokalisiert, welches sich im Cavum cranii befindet und als Teilungsstelle des N. trigeminus in seine drei Hauptäste zu verstehen ist. Die motorischen Fasern durchlaufen das Ganglion trigeminale ebenfalls. Daraufhin ziehen die somatosensiblen Afferenzen in den STN, wo die neuronale Transmission von Neuron eins auf Neuron zwei erfolgt. Die Umschaltung der Neurone folgt stets der Somatotopie, woraus sich die im Gesichtsbereich vorhandenen Dermatome ergeben (siehe Abbildung 3). Die trigeminale Somatotopie besteht im Bereich der rezeptiven Felder in rostro-kaudaler Ausrichtung sowie im Hirnstamm in ventro-dorsaler Abfolge (Warren et al., 2018). Im weiteren Verlauf des N. trigeminus folgt eine Kreuzung nach kontralateral, die Fasern verlaufen danach im Tractus trigeminothalamicus und enden in den jeweiligen Thalamuskernen (Nash et al., 2010). Die Umschaltung auf das dritte Neuron erfolgt im Nucleus ventralis posteromedialis, es resultiert der gemeinsame Verlauf der zentralen Endstrecke mit dem Ziel der Verarbeitung vom Schmerz (Warren et al., 2018).

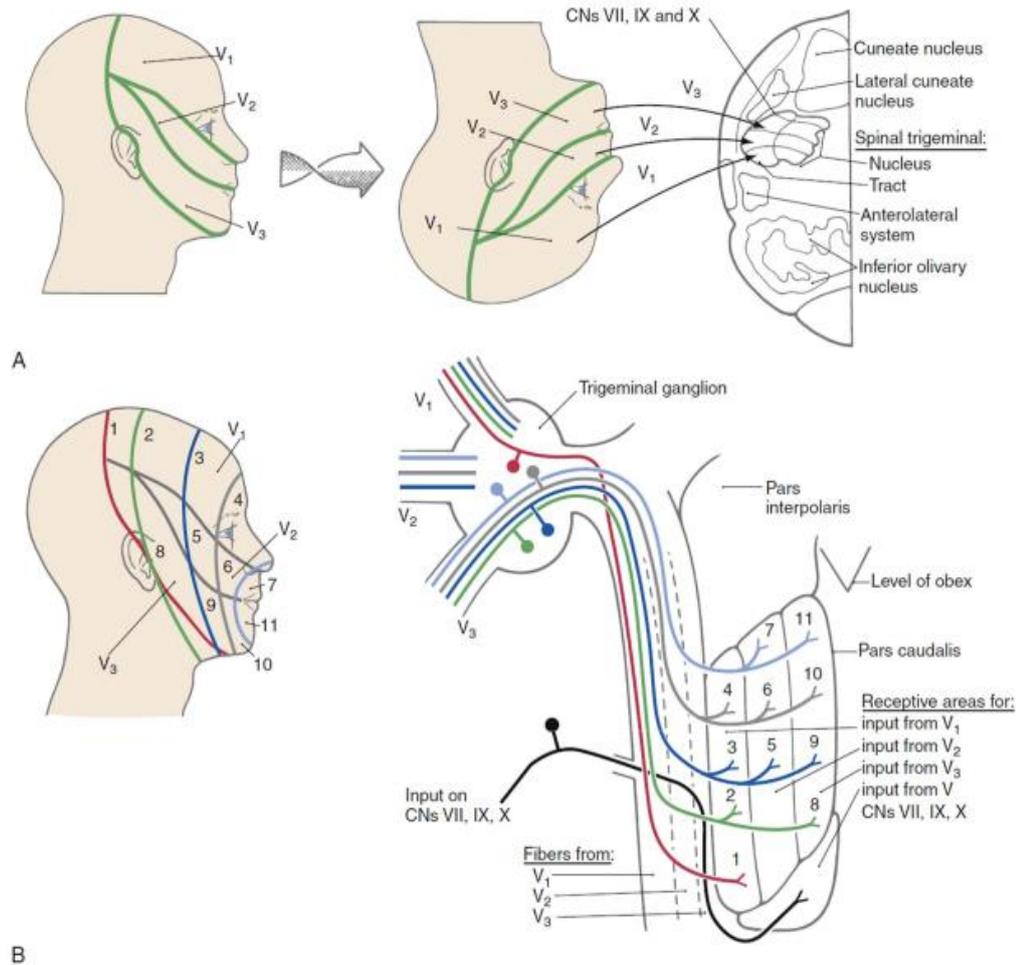


Abbildung 3: Somatotopie des N. trigeminus auf Hirnstammebene. A, Darstellung der peripheren Verteilung trigeminaler Nerven sowie der zugehörigen Projektion im STN und trigeminalen Trakt (spinal). B, Dermatomie des Gesichtes (Abb. nach Warren et al., 2018)

Wie anfänglich erwähnt, besteht der TN aus dem ersten Ast N. ophthalmicus (V₁) sowie dem N. maxillaris (V₂) und dem (dritten Ast) N. mandibularis (V₃), wobei V₁ und V₂ ausschließlich allgemein-somatosensible Fasern führen (Williams et al., 2003) (siehe Abbildung 4). Der N. ophthalmicus und N. maxillaris verlassen nach Passage des Ganglion trigeminale den Schädel durch Passage des Sinus cavernosus (Bathla and Hegde, 2013). Ebenfalls diesen Sinus durchziehen der dritte, vierte und sechste Hirnnerv sowie die Arteria carotis interna (Schünke et al., 2020).

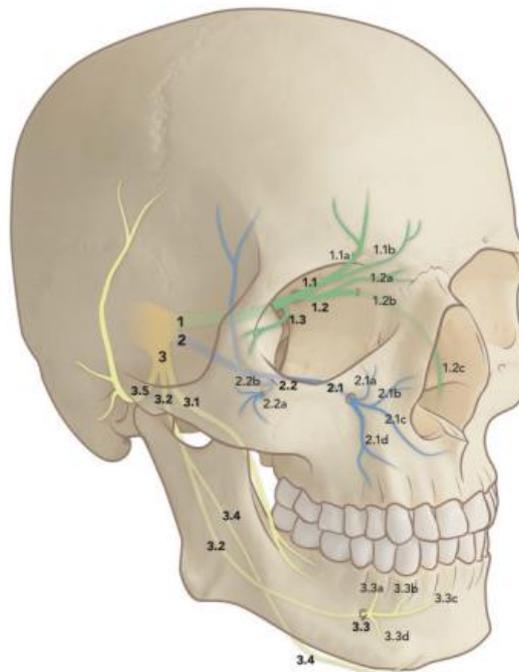


Abbildung 4: Darstellung der bedeutendsten anatomischen Gegebenheiten des N. trigeminus. Die Äste von V1 (grün) teilen sich auf in (1.1) N. frontalis, (1.2) N. nasociliares sowie (1.3) N. lacrimalis. Der N. maxillaris (blau) unterteilt sich in (2.1) N. infraorbitalis und (2.2) N. zygomaticus. Im Innervationsgebiet von V3 (beige) erfolgt eine Unterteilung in (3.1) N. buccalis, (3.2) N. alveolaris inferior, (3.3) N. mentalis, (3.4) N. mylohyoideus sowie (3.5) N. auriculotemporalis (Abb. nach von Arx et al., 2017).

Im Folgenden trennt sich der gemeinsame Verlauf des ersten und zweiten Astes. Der N. ophthalmicus gibt seinen Ast als R. meningeus ab und verläuft anschließend durch Passage der Fissura orbitalis superior in die Orbita. Nach seinem Durchtritt teilt er sich in seine vier Unteräste auf, welche als Ramus tentorius, N. frontalis, N. lacrimalis sowie N. nasociliares bezeichnet werden (Bathla and Hegde, 2013; Schünke et al., 2020).

Der N. maxillaris gibt ebenfalls einen Ramus meningeus ab und durchzieht dann das Foramen rotundum, um sich anschließend in der Fossa pterygopalatina in seine Unteräste aufzuteilen. Dazu zählen die Rami ganglionares, N. zygomaticus und der N. infraorbitalis (Bathla and Hegde, 2013; Schünke et al., 2020).

Der N. mandibularis unterscheidet sich von den anderen beiden Hauptästen dadurch, dass er zusätzlich zur somatosensiblen Versorgung des unteren Gesichtsdrittels ebenfalls motorische Fasern führt, welche die Kaumuskuatur sowie Teile der Mundbodenmuskulatur innervieren. Nach Durchtritt durch das Ganglion trigeminale und Passage des Foramen ovale, teilt sich der Nerv in seine Unteräste auf: Der Ramus meningeus zieht, zusammen mit der Arteria meningea media, unter Durchtritt des Foramen spinosum zurück in die Schädelhöhle und innerviert sensibel die Hirnhäute. Weitere Abgänge, welche zur

Innervation der Kaumuskulatur dienen, stellen der N. massetericus, N. pterygoideus mediales und lateralis sowie Nervi temporales profundi dar. Zur sensiblen Versorgung des unteren Gesichtsdrittels sind die Abgänge N. buccalis, N. auriculotemporalis, N. lingualis sowie der N. alveolaris inferior zu nennen (Trepel, 2017).

1.3 Untersuchungsmethodik des Studiendesigns

1.3.1 Stimulationsmethodik: Capsaicinoide

Aufgrund des bereits beschriebenen, unzureichenden Wissensstandes zur Physiologie des Nervus trigeminus und den damit assoziierten neurologischen Erkrankungen, wie der Migräne, ist eine weitere Untersuchung des trigemino-nozizeptiven Systems von hoher Relevanz. Durch anhaltende Forschung kann vermutet werden, dass nozizeptive Afferenzen des trigeminalen Systems, durch trigemino-vaskuläre Kopplung, maßgeblich an der Entstehung von Migräne beteiligt sind. Insbesondere der pathophysiologische Mechanismus für den ersten Ast konnte nachgewiesen werden (Goadsby et al., 2017a). Um weitere Erkenntnisse in Bezug auf das trigemino-nozizeptive System gewinnen zu können, sind verschiedenste Optionen zur Stimulation entwickelt worden. Unter Berücksichtigung der besonders sensiblen Areale des Gesichts, sind die multiplen, etablierten Optionen zur Stimulation der sich in der Haut befindlichen Nozizeptoren zu überdenken. Bedingt durch die unter 1.1 beschriebenen Veränderungen des kapillaren Blutflusses bei Stimulation der Nozizeptoren ist ein Rückschluss auf die Physiologie des TN bei Messung der Durchblutungsveränderung im Gesicht möglich.

Im Wesentlichen ist die Stimulation mittels Laser, Hitze, elektrischer Impulse oder Capsaicin bekannt. Durch Nutzung eines hochenergetischen Lasers erfolgt eine Schmerzinduktion mit dem Vorteil des Vermeidens einer epikritischer Stimulation. Dem gegenüber steht der Nachteil der (relativen) Invasivität des Verfahrens (Alemzadeh-Ansari et al., 2019; Rosenberger et al., 2020). Insbesondere im Rahmen des geplanten Studiendesigns, welches eine Stimulation im Gesicht vorsieht, ist diese Methodik nicht Mittel der ersten Wahl.

Bei Hitze als Stimulationsmethodik kann mittels einer Thermode eine lokale Applikation erfolgen (Khalili et al., 2001; Neubert et al., 2005). Ein wesentlicher Vorteil dieser Methodik besteht in der guten Durchführbarkeit einer standardisierten Reizgabe. Dem

gegenüber steht allerdings, dass eine Messung der Trophik bei aufgesetzter Thermode nur schwer zu realisieren ist. Zudem ist die Fixierung von Thermoden aufwendig und insbesondere im Bereich des Kopfes in der Realisierung komplex.

Die Veränderung der Hautdurchblutung wäre zudem durch Gabe elektrischer Impulse zu erreichen (Döring et al., 2015; Kokotis et al., 2017; Petrini et al., 2014). Obwohl theoretisch eine Stimulation möglich ist, überwiegen die Nachteile. Insbesondere könnte ein elektrischer Impuls aufgrund des zeitlich schnell einschließenden Reizes mit starker Intensität in einer Bewegung der Probandinnen resultieren, woraufhin eine schlechte Bildqualität während der Datenerhebung resultieren würde. Daraus folgt, dass im Rahmen des Studiendesigns auch von dieser Methodik abzusehen ist.

Als vierte wesentliche Möglichkeit zur Stimulation der Nozizeptoren gilt die Applikation von Chemikalien oder vor allem Injektion von Capsaicin (Serra et al., 1998). Dieses ist die aktive Komponente der Chilischote, sie gehört zur Gattung des Capsicums und somit zu den Nachtschattengewächsen. Es zählt in seiner Untergattung zu den Capsaicinoiden, welche als sekundäre Metabolite der Paprikagewächse zu interpretieren sind (Srinivasan, 2016). Chemisch betrachtet ist reines Capsaicin ein Vanillylamid der Fettsäure trans-8-Methyl-6-nonsäure sowie ein Alkaloid (Abbildung 5) und in seiner Eigenschaft hydrophob und farblos (Bode and Dong, 2011).

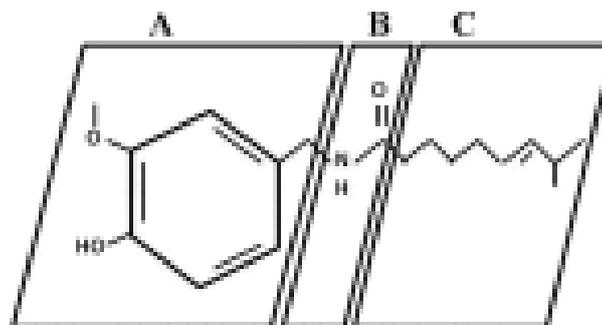


Abbildung 5: Strukturformel von Capsaicin. Dargestellt sind die verschiedenen Bereiche des Moleküls, diese lassen sich einteilen in A (aromatischer Ring), B (Amidbindung) sowie C (Seitenkette) (Abb. nach Reyes-Escogido et al., 2011)

Die Schärfe von Capsaicinoiden wird in der Scoville-Skala (Scoville Heat Units, SHU) angegeben, wobei Capsaicin ebenso wie Dihydrocapsaicin die höchste Schärfeeinheit aller Capsaicinoide mit 16.000.000 Scoville-Einheiten aufweist. Die SHU sind als dimensionslose Einheit zu betrachten. Weitere häufige Capsaicinoide sind Homocapsaicin, Nordihydrocapsaicin sowie Homohydrodicapsaicin. Diese weisen eine vergleichsweise geringe Schärfeeinheit im Bereich von ungefähr 8.000.000 bis 9.000.000 SHU auf und sind

aufgrund dessen nicht von der selben Relevanz für die medizinische Forschung (Korel et al., 2002; Othman et al., 2011; Ramalho et al., 2020). Der wesentliche Vorteil in der Stimulation mittels Capsaicin besteht im Allgemeinen in seiner Biokompatibilität und der daraus resultierenden Konsequenz, langfristige Schäden an den Probandinnen auszuschließen. Dieses bezieht sich auf die im Rahmen von Studien verwendeten Konzentrationen. Capsaicin wird bereits seit den 1950er Jahren im Rahmen verschiedener wissenschaftlicher Grundlagenstudien eingesetzt und gilt als gut verträglich (Jancsó et al., 1967; Jancsó-Gábor et al., 1970; Toh et al., 1955). Ein weiterer vorteiliger Aspekt ist die Darreichungsform. Diese ist möglich mittels einer Creme oder als Lösung in Ethanol.

1.3.2 PeriCam PSI System

Die Bildgebung mittels PeriCam PSI System (Perimed AB, Järfälla, Schweden) ermöglicht die indirekte Messung der Gewebedurchblutung in der Mikrozirkulation mittels Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) (Della Rossa et al., 2013; Pion et al., 2021; Ruaro et al., 2017).

Das PeriCam PSI System wird vom Hersteller in 3 unterschiedlichen Versionen angeboten, welche sich insbesondere hinsichtlich ihrer möglichen Bildauflösung unterscheiden:

- PeriCam PSI HR (High Resolution)
- PeriCam PSI NR (Normal Resolution)
- PeriCam PSI Z (Zoom Lens)

Im Rahmen dieser Studie wurde stets die „PeriCam PSI NR“ Variante des Herstellers genutzt.

Im Vergleich dazu wäre die Nutzung des „PeriCam PSI HR“ Systems insbesondere zur Durchführung von Tierstudien bedingt durch ein kleines Messfeld (20x27mm) mit hoher Auflösung geeignet. Zu den besonderen Anwendungsgebieten gehören die Messung des zerebralen Blutflusses, beispielsweise für Schlaganfallmodelle sowie kortikale Streudepolarisierung (Le et al., 2007; Peng Miao et al., 2010; Wang et al., 2018). Das „PeriCam PSI Z“ System weist eine schnelle, motorisierte Zoom-Linse auf. Je nach Einstellung der Linse, kann entweder eine Verbesserung der Bildauflösung sowie andererseits eine Vergrößerung des möglichen Messfeldes (bis zu 25x25cm) erreicht werden. Das Anwendungsgebiet des Systems überschneidet sich damit mit dem des

„PeriCam PSI HR“, jedoch mit dem Vorteil, das jeweilige Messfenster sowie die Auflösung während der Messung modifizieren zu können (Miao et al., 2009; „PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,“ n.d.).

Zu den Vorteilen der Methode „PeriCam PSI Cam“ zählt unter anderem die Möglichkeit, nicht-invasiv und ohne Gefährdung des Probanden Rückschlüsse auf die jeweilige Gewebedurchblutung bzw. die Mikrozirkulation ziehen zu können (Domoki et al., 2012; Koletsos et al., 2020; Ragol et al., 2015; Unal-Cevik, 2018). In diversen Studien konnte bereits die ausgezeichnete Test-Retest Reliabilität belegt werden (Cutolo et al., 2018; Roustit et al., 2010; Sandker et al., 2014; Vaz et al., 2016). Somit bietet LASCA neue Möglichkeiten der Bildgebung verschiedenster Areale des menschlichen Körpers in Bezug auf die Erfassung oberflächlicher Gewebedurchblutung. Dieses ermöglicht neue Forschungsansätze, wie beispielsweise das nähere Verständnis der Migränepathophysiologie (Unal-Cevik and Yilmaz, 2020).

Das sogenannte Speckle-Muster entsteht durch Beleuchtung eines Objektes mit Laserlicht (Gonik et al., 2002). Mit einer Wellenlänge von 785 nm im roten bis infraroten Bereich ist der Laser für das menschliche Auge unsichtbar. Das Licht wird zurückgestreut und ein Muster aus hellen und dunklen Bereichen entsteht (Abbildung 6). Das jeweilige Speckle-Muster wird durch die Anwendung einer 1388x1038-Pixel „Charge Coupled Device“ (CCD) Kamera visualisiert. Diese ermöglicht bis zu 100 Aufnahmen pro Sekunde. Die jeweilige Gewebepfusion wird dabei durch eine Analyse der Varianz im Speckle-Muster wiedergegeben. Veränderungen im Speckle-Muster ergeben sich, sobald Bewegungen zu verzeichnen sind, wie zum Beispiel Zellwanderungen. Abhängig von der Häufigkeit der Bewegung resultiert eine Unschärfe. Wenn wenig Bewegung vorhanden ist, entsteht eine Erhöhung im Specklekontrast, denn die Unschärfe nimmt ab und die Standardabweichung wird ebenfalls geringer. Umgekehrt führt eine Erhöhung der Bewegungsaktivität zu einer Steigerung der Unschärfe und der Specklekontrast wird geringer (Briers, 2001; „PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,“ n.d.).

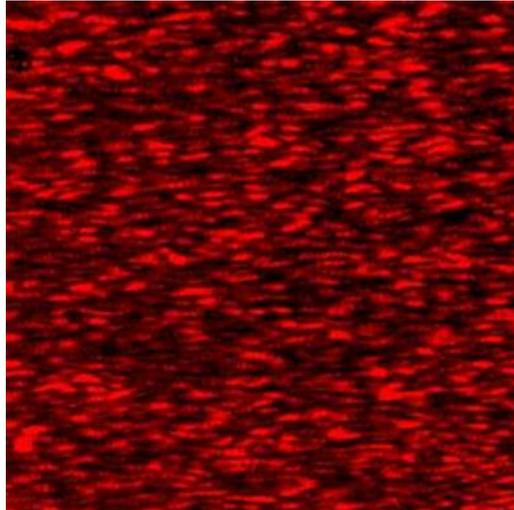


Abbildung 6: Darstellung eines Speckle-Musters. Rein physikalisch gesehen ist die beleuchtete, nicht plane Fläche als Streuzentrum zu interpretieren. Von diesem werden verschiedene Wellen reflektiert, woraus sich das Muster bildet (Abb. nach "PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA," n.d.)

Zudem arbeitet das Gerät mit einem weiteren Laser, der sichtbar ist (650nm). Dieser wird dazu benötigt, um den genauen Messbereich sowie den Abstand des Geräts vom Messobjekt festzulegen. Während der Messung schaltet sich dieser Laser automatisch aus, sodass die Aufnahme nicht durch das Laserlicht beeinträchtigt wird. Beide verwendeten Laser sind vollkommen frei von Risiken, sodass die Messung ohne einen speziellen Schutz für die Augen des Probanden durchgeführt werden kann ("PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA," n.d.).

Für Dokumentationszwecke beinhaltet das System außerdem eine separate Farbkamera. Diese erstellt während der Messung kontinuierlich Aufnahmen des jeweiligen Messbereichs als Farbfoto, sodass bei der Datenanalyse bei Bedarf auf diese zurückgegriffen werden kann. Dies ist insbesondere nützlich, um Rückschlüsse auf das Bewegungsverhalten des Probanden während der Messung ziehen zu können. Die Abstände, in denen diese separaten Fotos erstellt werden, lassen sich dabei komplett frei wählen (höchstmöglich ist 1 Foto pro Sekunde) ("PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA," n.d.).

Die jeweilige Größe des Aufnahmegebietes kann bei dem in der Studie gewählten PeriCam PSI System NR bis hin zu 24x24 cm gewählt werden. Laut Herstellerangaben weist das System hinsichtlich der Präzision bei Bewegungen in der Mikroperfusion eine Abweichung von +/- 4% auf. Bei nichtvorhandener Bewegung von Partikeln ist eine Genauigkeit von +/- 3 Perfusionseinheiten (PU) angegeben. Die Bildauflösung des Geräts ist mit 100 µm/Pixel angegeben. Die einzelnen Kameraauflösungen sind mit 1388x1038

Pixel für die messende Kamera sowie 752x580 Pixel für die Dokumentationskamera (Farbe) beschrieben (siehe Abbildung 7). Der Abstand, zwischen der jeweiligen Region des Probanden und dem Messgegenstand wird jeweils automatisch berechnet und kann zwischen 10-40 cm variieren. Dasselbe gilt für eine Hintergrundkompensation, welche automatisch einmalig pro Sekunde stattfindet (“PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.).



Abbildung 7: Darstellung des zugehörigen Scannerkopfes. Bestehend aus den beschriebenen zwei Lasern sowie den zwei verschiedenen Kameras. Der für die Erstellung des Speckle-Musters befindliche Laser ist oben links. Laut Laser-Sicherheitsanforderungsklassifikation (IEC 60825-1; 2007) erfolgte eine Einstufung beider Laser in Klasse 1, woraus resultiert, dass diese ohne zusätzlichen Augenschutz angewandt werden dürfen. Die beiden Kameras unterteilen sich in die Detektorkamera (unten rechts) sowie die Dokumentationskamera (oben rechts) (Abb. nach “PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.).

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist ein Kalibrieren des Systems vor jeder Messung obligatorisch, insbesondere die Einbeziehung der vorherrschenden Raumtemperatur ist von hoher Relevanz für eine adäquate Datenerhebung (“PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.).

Die Präsentation der semiquantitativen Messung der Mikrozirkulation wird durch die zugehörige Software PIMSoft (PeriMed AB, Järfälla, Schweden) dargestellt. Diese nutzt Windows (Microsoft, Redmond, USA) als Betriebssystem. In der Software lässt sich die genaue Größe von Veränderungen in der Gewebedurchblutung anhand verschiedener Messfunktionen erfassen. Dazu zählt insbesondere die Möglichkeit, verschiedene Bereiche von Interesse (Region of Interest (ROI)) zu definieren sowie die Option, Zeitpunkte von Interesse (Time of Interest ((TOI)) festzulegen. Die Einheit der Software, die

Perfusionseinheit, stellt eine speziell für das Gerät erstellte semiquantitative Größe dar und beläuft sich insgesamt auf einen möglichen Wert zwischen 0-3000 (siehe Abbildung 8). Mithilfe verschiedener Funktionen lassen sich die erstellten Video- und Bildersequenzen aus dem Programm herauskopieren (“PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.).



Abbildung 8: Darstellung des PeriCam PSI NR Systems (Normal Resolution). Im Einzelnen besteht das Gerät aus einem Desktop-Computer, zudem beinhaltet es den Scannerkopf, welcher die Maße 22x15x20cm aufweist und 2,4 kg schwer ist (Abb. nach "PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA," n.d.).

1.4 Vergleich Laser Doppler Technik (LDT) und LASCA

Der unter 1.3.2 beschriebenen, neuartigen Möglichkeit zur Visualisierung des oberflächlichen Blutflusses mittels PeriCam PSI System unter Nutzung der LASCA-Technik, steht die Methode der Laser Doppler Technik gegenüber (Fredriksson and Larsson, 2016). Diese lässt sich in Laser Doppler Flowmetry (LDF), sowie deren Weiterentwicklung, das Laser Doppler Imaging (LDI), unterscheiden (Seifalian et al., 1994). Beide beruhen auf dem physikalischen Prinzip des Doppler-Effektes (siehe Abbildung 9) und erlauben, ebenso wie die LASCA-Methode, die nichtinvasive, optische Bildgebung des superfiziellen Blutflusses der Haut sowie anderer vaskularisierter Gewebe. Erstmals angewandt wurde die Methode im Jahr 1972, zum heutigen Zeitpunkt gilt sie als klinisch etabliert (Frerichs and Feuerstein, 1990; Humeau et al., 2007; Humeau-Heurtier et al., 2012; Micheels et al., 1984). Es gibt Studien, welche die gute Reliabilität der Laser Doppler Technik belegen (Ashton and Jones, 2019; Roeykens et al., 2016; Seifalian et al., 1994).

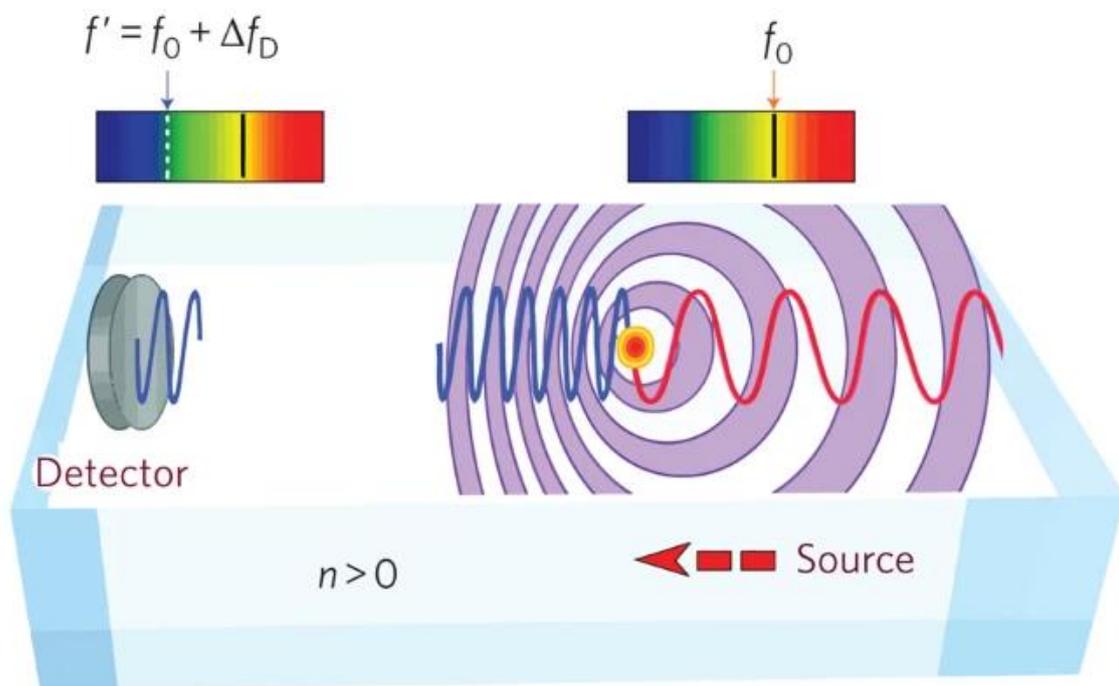


Abbildung 9: Darstellung des Doppler-Effekts. Er bezeichnet die Dehnung sowie Stauchung von Signalen bei Veränderung des jeweiligen Abstandes, zwischen dem jeweiligen Ausgangspunkt und dem Ort des Interesses (bei andauerndem Signal) (Gan et al., 2017). Als Ausgangspunkt der Grafik kann der eingezeichnete Sender („Source“) interpretiert werden. Vom Schallkopf aus, wird der Ultraschall der Frequenz f_0 ausgesendet. Nach Einstrahlung in die kutane Region, kommt es zum Kontakt mit den jeweiligen Erythrozyten, welche sich stets vom Sender weg bewegen. In der Folge resultiert die Streuung des Schalls zum Detektor, welcher die Veränderungen in der Wellenlänge (f') interpretiert. Diese ist physikalisch definiert als Ausgangsfrequenz des Ultraschalls (f_0), addiert mit der vom Detektor empfangenen Frequenz (Δf_D) (Abb. nach Chen et al., 2011).

Die besonderen Indikationen der Laser-Doppler Technik sind einerseits dermatologisch, beispielsweise zur Quantifizierung von inflammatorischen Prozessen (Eun, 1995; Micheels et al., 1984; Schabauer and Rooke, 1994). Die Verlaufskontrolle von Wundheilungsprozessen ist ebenfalls ein häufig praktiziertes Anwendungsgebiet (Hop et al., 2016; Park et al., 1998). Weiterhin ermöglicht die Laser-Doppler Technik die Beurteilung von Angiogeneseprozessen bei Tumoren sowie die Untersuchung neurowissenschaftlicher (Änderungen im zerebralen Blutfluss) und intraoperativer (bei viszeralen Ischämien) Fragestellungen (Allen et al., 2020; Bolognese et al., 1993). Zudem sind multiple zahnmedizinische Indikationen gegeben, wie zur Beurteilung endodontischer sowie parodontaler, pathologischer Prozesse (Ghouth et al., 2019; Kouadio et al., 2018).

Obwohl verschiedenste Hersteller etabliert sind, ist der prinzipielle Aufbau der Technik stets ähnlich. Das System besteht aus einem monochromatischen Laser und die davon ausgehende Strahlung wird mithilfe eines herstellereigenen Teilers in zwei Strahlen getrennt. Es folgt der Durchtritt beider Strahlen durch eine konvergierende Linse. Infolgedessen kommt es zur Überschneidung der beiden kohärenten Strahlen (in relativ kleinem Winkel). Diese interferieren in ihrem ellipsoiden Überschneidungsvolumen, woraus die Entstehung eines Interferenzmusters resultiert. Zusätzlich besteht das System aus einem Photodetektor, welcher die Partikel des Musters detektiert und in Kombination mit diesem ein Streulichtsignal erzeugen kann. Die Frequenz des Signals ist proportional zu den Geschwindigkeitskomponenten (Tamura et al., 2014, Rajan *et al.*, 2009; Sutherland, Rabie and Buchan, 2014). Zusätzlich bieten viele Systeme eine Farbkamera, welche Aufnahmen des Patienten oder Probanden während der Messung zur Visualisierung der gescannten Seite erstellt. Die Angabe der Strömungsgeschwindigkeit erfolgt jeweils in arbiträren Einheiten, den Perfusionseinheiten (Chu et al., 2017; Le Bars et al., 2016; Mongkolpun et al., 2020; Sakr et al., 2010). Diese variieren zwischen den Herstellerfirmen und sind als relative und auch semi-quantitative Einheiten zu betrachten, welche untereinander nicht direkt verglichen werden können.

Im direkten Vergleich der Systeme zeigt sich, dass beide zur Erhebung der relativen Gewebepfusion sowie dessen Veränderung verwendet werden können (Fredriksson and Larsson, 2016). Die derzeitige Studienlage zum Vergleich beider Methoden zeigt eine grundsätzliche Vergleichbarkeit zwischen den Systemen (Millet et al., 2011). Nichtsdestotrotz ist diese im direkten Vergleich als kritisch zu betrachten, denn es gibt keinen linearen Zusammenhang zwischen den erhobenen Daten beider Systeme (Binzoni et

al., 2013). Neue Studien zeigen, dass sowohl LDT als auch LASCA eine gute Reliabilität aufweisen, wobei Letztere weniger Variationen aufweist. Eine direkte Vergleichbarkeit der absoluten Einheiten der erhobenen Daten ist aufgrund der systematischen Unterschiede nicht gegeben (Cyr et al., 2019). Der Vergleich beider Methoden zeigt auf, dass sie als verschiedene Optionen zur Betrachtung der selben Fragestellung definiert werden können (Briers, 2001).

Der wesentliche Vorteil des LASCA System ist vor allem die hohe Auflösung des Bildes, während bei der LDT lediglich eine Auflösung von 100 μm erreicht werden kann. Die Bildauflösung ist ebenfalls korreliert mit der Tiefe des Eindringens (Petrig et al., 1999). Dem gegenüber steht der Unterschied in der Größe der Messfenster, wobei das im Rahmen dieser Studie genutzte PeriCam PSI System NR in seinen Ausmaßen kleiner ist und ein größtmögliches Messfenster von 25x25 cm aufweist (PeriCam PSI System NR, Perimed, Järfälla, Schweden). Die Laser Doppler Technik ermöglicht, je nach Fabrikat, ein größeres Messfenster von bis zu 50x50 cm (Moor LDI2, Moor Instruments, Köln, Deutschland).

1.5 Motivation und Zielsetzung

Wie oben dargestellt, ist das trigemino-nozizeptive System entscheidend, um primäre Kopfschmerzen zu erklären. Allerdings sind die funktionellen Unterschiede zwischen den drei Hauptästen des TN nicht hinreichend bekannt, um zu erklären, warum nicht-neuralgiforme attackenartige Schmerzen nur im ersten Ast auftreten (May and Svensson, 2017). Als zentrale Frage soll in dieser Dissertation die Frage behandelt werden, ob es einen Unterschied in der peripheren CGRP Freisetzung bei gleichzeitiger Stimulation von V1, V2 und V3 gibt, da CGRP ein wichtiger Modulator bei Kopfschmerzen darstellt und Unterschiede obige Frage beantworten könnten. Als zweite Fragestellung soll untersucht werden, ob die trigeminalen Areale Unterschiede in ihrer Reaktion auf den CGRP-freisetzenden Stimulus im Vergleich zu einem somatischen Areal (hier beispielhaft: Arm) aufweisen. Die Herangehensweise soll dabei aus einer Stimulation der sich in den jeweiligen Regionen befindlichen Nozizeptoren bestehen, um Rückschlüsse auf vorliegende Physiologien ziehen zu können. Die Nozizeptoren stehen in direktem Zusammenhang mit vasoaktiven Substanzen. Insbesondere erfolgt bei Stimulation ein Release von CGRP und eine Vasodilatation mit Erhöhung des lokalen peripheren Blutflusses resultiert. Die relative Gewebepfusion kann durch Nutzung einer geeigneten

Technik detektiert werden und so einen sinnvollen Beitrag zur weiteren Untersuchung der trigeminalen Physiologie leisten.

2. Material und Methoden

2.1 Stichproben

Untersucht wurden insgesamt 30 Studienteilnehmerinnen. Diese sind gesunde Probandinnen, bei denen durch ein telefonisches Gespräch insbesondere der Ausschluss von primären Kopfschmerzerkrankung nach ICHD-3-Kriterien sichergestellt werden sollte.

Ein positives Ethikvotum liegt vor (2020-10101.BO-ff). Die Studie wurde nach den aktuellen ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung am Menschen durchgeführt. Alle Teilnehmerinnen unterschrieben eine Einwilligungserklärung vor dem Start der Studie.

Nach Beendigung der Studie erhielt jede Probandin eine Zahlung in Höhe von 20 Euro per Banküberweisung als Aufwandsentschädigung für die etwa einstündige Teilnahme an der Studie.

Das Kollektiv der gesunden Probandinnen wurde über das Jobportal „Stellenwerk“ (<https://www.stellenwerk-hamburg.de>) sowie Aushänge in der Universität Hamburg rekrutiert. Jede Bewerberin zur Studienteilnahme wurde dabei im Vorfeld ausführlich über die Studie informiert. Im Gespräch mit den potenziellen Probandinnen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme ausführlich besprochen.

Die Einschlusskriterien der Probandinnen waren:

- weibliches Geschlecht
- gesund
- vollendetes 18. Lebensjahr
- Rechtshändigkeit

Bei Zutreffen einer der folgenden Bedingungen durften die Studienbewerber nicht teilnehmen:

- männliches Geschlecht
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Diagnose von chronischen internistischen, neurologischen oder psychologischen Erkrankungen

- Primäre oder sekundäre Kopfschmerzdiagnosen bei potenziellen Probandinnen oder bei deren Verwandten 1. Grades (z.B. Cluster, Migräne, Spannungskopfschmerz, Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)
- Diagnose dermatologischer Erkrankungen (insbesondere Rosacea)
- regelmäßige Medikamenteneinnahmen (außer hormonelle Empfängnisverhütung und Medikamente bei Hypothyreose, sollten die Schilddrüsenwerte konstant im Normalbereich liegen)
- Missbrauch von Alkohol oder Drogen

2.2 Propädeutische Vorbereitungen

2.2.1 Aufklärung

Mindestens 24 Stunden vor der Studiendurchführung wurde jede Probandin in einem Einzelgespräch ausführlich über den geplanten Ablauf, den zeitlichen Rahmen sowie den Nutzen und die Risiken aufgeklärt. Diese Gespräche fanden entweder telefonisch oder in einer persönlichen Unterredung statt. Am Tag der Durchführung erfolgte eine Wiederholung der Aufklärung, wobei jede Probandin erneut die Möglichkeit erhielt, ausführlich Rückfragen zur Studiendurchführung zu stellen. Nachdem sämtliche Nachfragen der Probandinnen beantwortet waren und sich die Teilnehmerin endgültig zur Studienteilnahme einverstanden erklärt hatte, unterschrieben sowohl Probandin als auch Studienleiterin die schriftliche Einverständniserklärung. Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde den jeweiligen Studienteilnehmerinnen ausgehändigt. Ebenso wurde jeder Probandin mitgeteilt, dass die erhobenen Daten der Schweigepflicht unterliegen und stets nur pseudonymisiert gespeichert werden. Mehrfach wurde betont, dass ein Abbruch der Studie zu jedem Zeitpunkt möglich ist und dieses auch ohne Angaben von Gründen erfolgen kann.

2.2.2 Fragebögen

Vor der Durchführung des Versuchs wurde jede Teilnehmerin gebeten, den institutsinternen Fragebogen „PeriCaps“ auszufüllen. Der Fragebogen ist Bestandteil des

Ethikvotums. Zum einen werden damit soziodemografische Informationen erhoben, zum anderen die Häufigkeit der Kopfschmerztag sowie das (theoretische) Auftreten migränetypischer Begleitsymptome (unter anderem Osmo-, Photo- oder Phonophobie). Im Rahmen der Fragestellung war es von besonderer Bedeutung, Probandinnen mit Migräne aus dem Kollektiv der Studienteilnehmerinnen auszuschließen. Dies ist zu begründen mit möglichen Unterschieden in der Funktion des trigeminovaskulären Systems im Vergleich zu den Teilnehmerinnen ohne Migräne (Edvinsson et al., 2018; Gaul et al., 2017; Goadsby et al., 2017a; Goadsby and Holland, 2019). Zusätzlich wurde das Auftreten von Sehstörungen in Kombination mit Kopfschmerzen erfragt, um Probandinnen mit isoliert oder in Kombination mit einer Migräne auftretenden Auren nicht in die Studie zu inkludieren (Fraser et al., 2019). Das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese in Bezug auf Kopfschmerzerkrankungen wurde erfragt, da eine genetische Prädisposition für die Migräneerkrankung zu bestehen scheint (Børte et al., 2019; de Boer et al., 2019; Gormley et al., 2018). Aufgrund der bislang nicht umfassend bestehenden Studienlage zur Perfusionmessung mittels des PeriCam PSI System in Kombination mit Medikamenteneinnahmen ist die Studiendurchführung insbesondere kontraindiziert bei Probandinnen, welche 48 Stunden vor dem jeweiligen Termin Analgetika eingenommen haben. Schlussendlich wurde nach der letzten Menstruation sowie der Regelmäßigkeit des Zyklus gefragt, da eine menstruationsassoziierte Veränderung der Trophik sowie der Hautdurchblutung belegt ist (Gazerani et al., 2005).

Zusätzlich zu dem Fragebogen wurde von jeder Probandin während der Messung die Schmerzintensität, bedingt durch die Auftragung des Capsaicins, erfasst. Als Maß der Intensität wurde die Numerische Ratingskala (NRS) eingesetzt. Diese kann als Skala zur Erhebung subjektiver Schmerzen eingesetzt werden. Die Probandin wurde dabei zu einem festgelegten Zeitpunkt der Studie nach ihrer subjektiven Schmerzintensität befragt. Die Einordnung erfolgte auf einer Skala zwischen 0-10, wobei 0 für „kein Schmerz“ steht und 10 für „stärkste vorstellbare Schmerzen“ (Bahreini et al., 2015; Karcioğlu et al., 2018; Williamson and Hoggart, 2005).

2.3 Versuchsaufbau

Die Datenerhebung erfolgte stets in demselben Raum, der durch eine Klimatisierung eine konstante Temperatur von 20 Grad Celsius (± 1 Grad Celsius) sowie eine unveränderte Luftfeuchtigkeit aufwies.

Zu Studienbeginn wurde die Probandin darum gebeten, sich mit dem Rücken auf eine Liege zu legen und ihren Kopf auf einem speziellen Kissen zu platzieren, welches Bestandteil der Ausstattung des PeriCam PSI Systems ist (siehe Abbildung 10). Dieses dient zur Verbesserung der Bildqualität, da die Umgebung des jeweiligen Messbereiches so besser resorbiert werden kann. Zusätzlich erfolgte durch das Kissen eine Stabilisierung, sodass während der Aufnahme insgesamt weniger Bewegungsartefakte entstanden sind. Die Probandin wurde zusätzlich gebeten, ihren Kopf nach rechts zu drehen, da sich die Durchführung der Studie auf die linke Gesichtshälfte beschränkt.

In einem nächsten Schritt wurde die Haut in der linken Gesichtshälfte punktuell entfettet. Danach wurde jeweils ein rundes Elektrodenbefestigungspflaster (Hellige) (Innendurchmesser 8mm) sowie ein mittig darauf platzierter Metallring (Innendurchmesser 8mm) in die jeweiligen Regionen der drei Hauptäste des N.trigeminus aufgebracht (siehe Abbildung 11). Selbiges Procedere wurde an der Innenseite des linken Unterarms vorgenommen, mit dem Unterschied, dass hier nur ein Elektrodenbefestigungspflaster mit zugehörigen Ringen befestigt wurde.

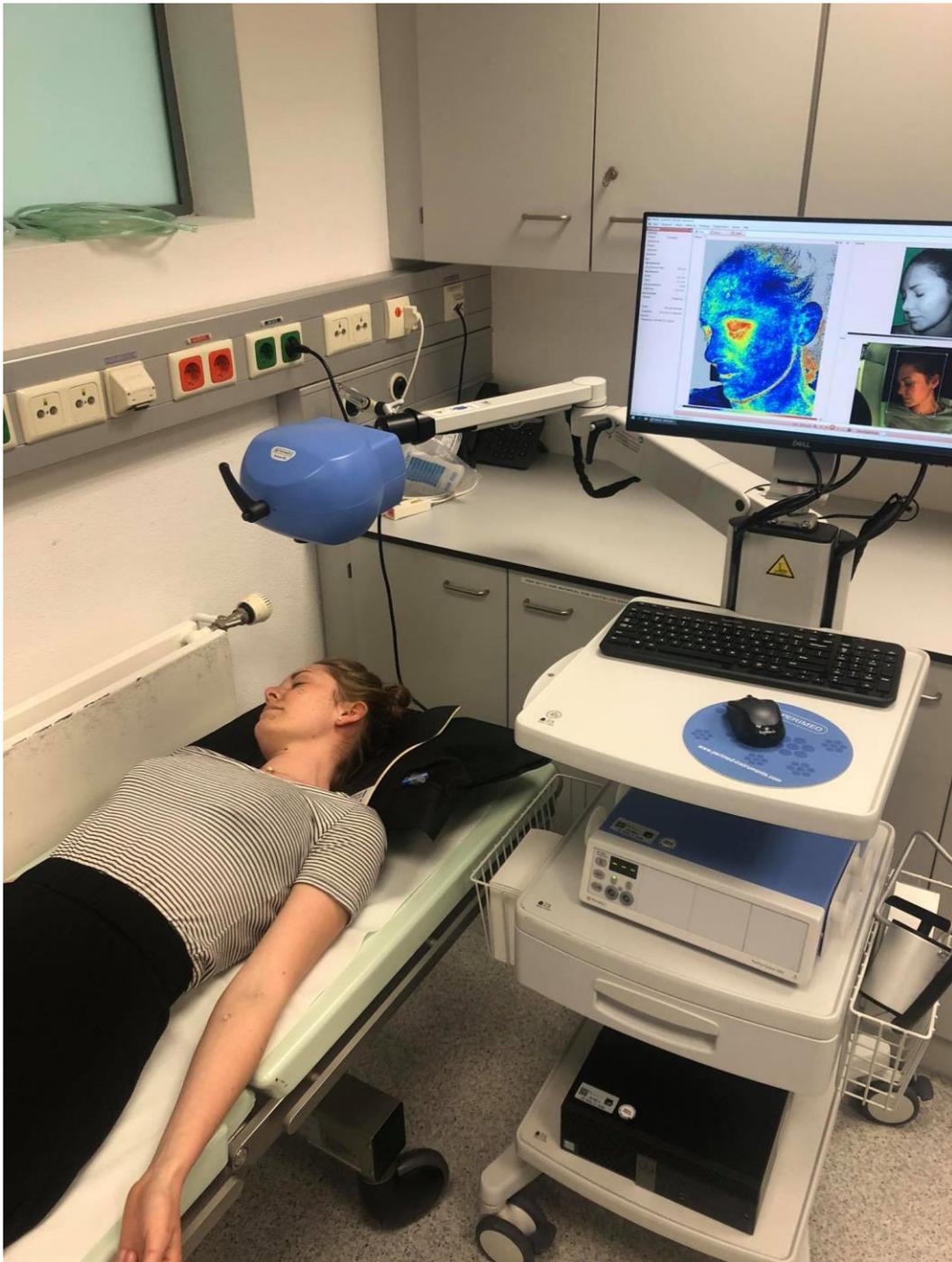


Abbildung 10: Die Darstellung zeigt eine Probandin nach Beendigung der Studienvorbereitungen. Der Scannerkopf des PeriCam PSI NR Systems ist auf das Gesicht der Probandin ausgerichtet. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass der gewählte Einstrahlwinkel eine höchstmögliche Parallelität zum Gesicht aufweisen sollte. Dieses garantiert eine regelrechte bildliche Aufnahme des darzustellenden Bereiches. Ebenso muss bei der Einstellung auf die exakte Einhaltung des standardisiert festgelegten Abstands zwischen Messgerät und Messfeld geachtet werden.

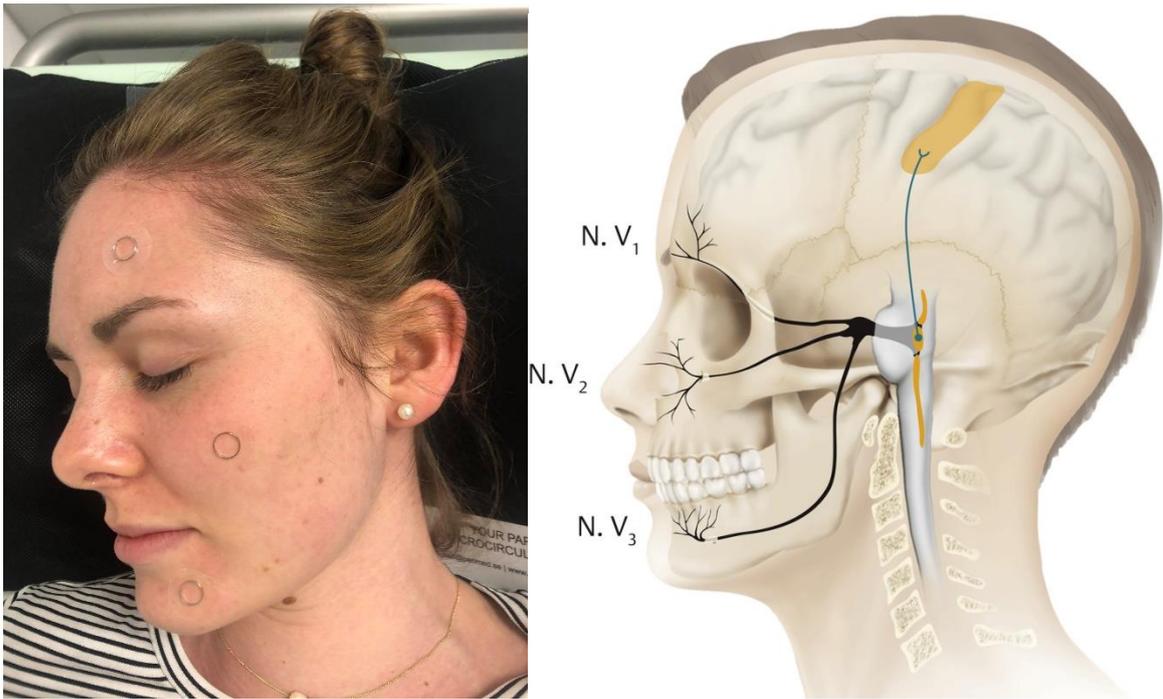


Abbildung 11: Darstellung des Studiendesigns im Gesicht sowie direkte Gegenüberstellung zu den anatomischen Grundlagen des N. trigeminus (Abb. nach Masuhr et al., 2013)

Jeder Studienteilnehmerin wurden im Rahmen des Versuchsaufbaus drei Elektrodenbefestigungspflaster mit dazugehörigem Metallring im Gesicht befestigt, wobei jeweils die Befestigung eines Kleberings in die entsprechende Region eines der drei Hauptäste des N. trigeminus erfolgte.

2.4 Versuchsdurchführung

Um die Durchblutung der Probandin vor Gabe des Stimulus reproduzieren zu können, wurde sowohl von der linken Gesichtshälfte als auch von dem linken Unterarm jeweils eine einminütige, sequenzielle Bildaufnahme erstellt. Dabei wurden standardisierte Einstellungen gewählt: Der Abstand zum jeweiligen Bereich des Interesses sollte dabei genau 25 cm betragen, woraus sich eine Bildauflösung von 0,22 Megapixel ergab.

Vor Beginn der Aufnahme musste der Aufnahmebereich festgelegt werden. Dieser wurde stets so groß gewählt, dass das Gesicht vollständig abgebildet war, um sämtliche Auswirkungen durch den Stimulus aufzuzeichnen.

Nach Beendigung der Ruheaufnahmen folgte die Auftragung eines 0,6% Capsaicin-Ethanol (70%)- Gemisches im Gesicht. Dieses erfolgte stets nach demselben standardisierten Versuchsprotokoll. Dazu wurden mittels einer Pipette jeweils 2 Tropfen des Capsaicin Gemisches pro Ring eingebracht, wobei dies möglichst schnell und in randomisierter Reihenfolge (V1/V2/V3/Arm) erfolgte.

Mit Beginn der Capsaicinauftragung im Gesicht wurde eine Stoppuhr betätigt. Nach genau fünf Minuten erfolgte das Aufbringen des Capsaicins in den Ring des linken Unterarms. Die Notwendigkeit eines fünfminütigen Abstandes zwischen der Capsaicinapplikation im Gesicht und dem Unterarm ergab sich aus der maximalen Größe des Aufnahmebereichs als limitierender Faktor. Demnach war eine gleichzeitige Datenerhebung am Arm und Gesicht nicht möglich. Nachdem alle Stimuli appliziert wurden, galt es die Veränderungen in der Gewebedurchblutung durch das PeriCam PSI NR System zu dokumentieren.

Jeweils 15 und 30 Minuten nach Applikation des Stimulus erfolgte die Aufnahme der einminütigen Videosequenz des Gesichts. Dasselbe Procedere galt für den Arm (siehe Abbildung 12). Die Kameraeinstellung sollte dabei möglichst ähnlich wie bei den Ruhemessungen justiert sein, um eine hohe Qualität der Aufnahme zu garantieren.

Die Kleberinge sowie das Capsaicin wurden gründlich entfernt und die Probandin entlassen.

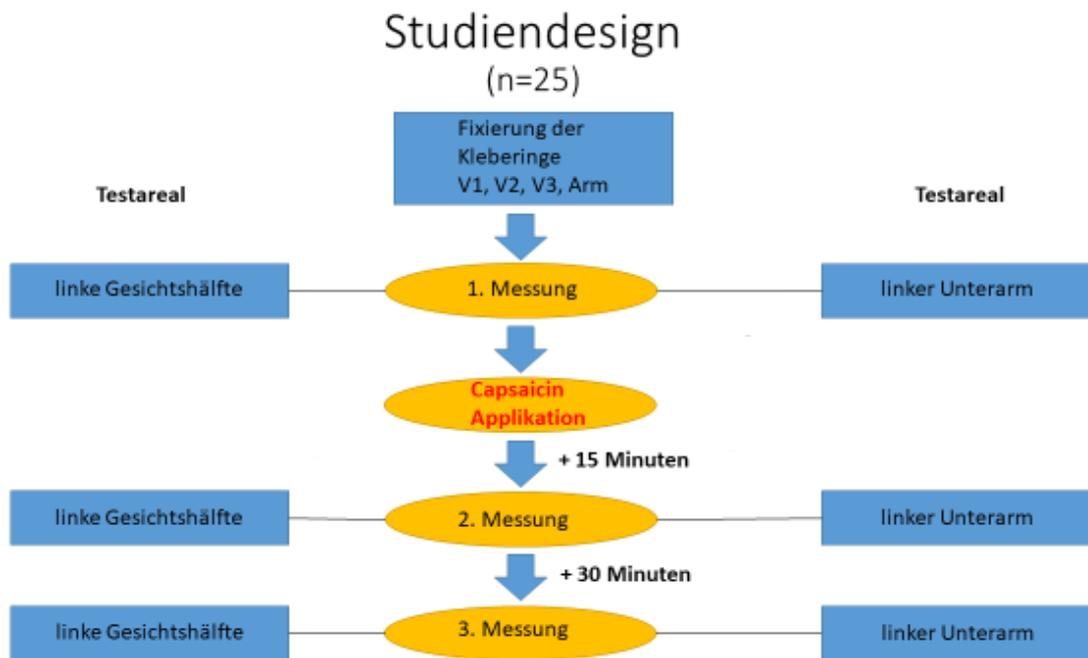


Abbildung 12: Darstellung des Studiendesigns. Nachdem die Kleberinge fixiert waren, erfolgte die Erhebung der Baseline Messung. Danach wurde das Capsaicin appliziert, jeweils standardisiert 2 Tropfen. Es folgte die Messung der Durchblutung der Areale des Interesses 15 sowie 20 Minuten nach Applikation.

2.5 Datenverarbeitung

Im Rahmen der Studie war insbesondere der Bereich von Interesse, welcher durch Capsaicin in seiner Durchblutung verstärkt beziehungsweise verändert werden konnte. Dieser ist im Rahmen der Studie definiert als jegliche Veränderung in der Gewebepfusion im Vergleich zur Baseline bzw. Ruhemessung. Dieser Bereich ist ausdrücklich nicht als „Flare“ zu benennen, da nicht von einem linearen Zusammenhang zwischen der visuell wahrnehmbar entstehenden „Rötung“ im Gesicht und der mittels PeriCam PSI System gemessenen Mikrozirkulation ausgegangen werden kann und folglich von der Verwendung des Begriffs abgesehen werden sollte (Costa et al., 2019; Cross et al., 2017; Kirby et al., 2019; Myasoedova et al., 2019; Petri et al., 1999). Stattdessen wird der Begriff „Gewebepfusion“ benutzt.

Zur Auswertung der Bildsequenzen war eine genaue Betrachtung der Baseline Aufnahmen wegen der großen interindividuellen Varianz der Durchblutung der verschiedenen Gesichter (sowie deren Arme) zunächst unerlässlich. Dies ist anhand des Beispiels in Abbildung 13 nachzuvollziehen.

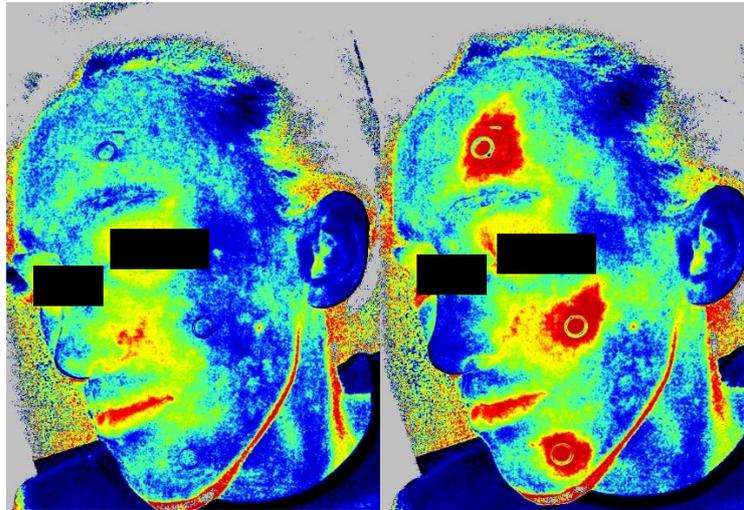


Abbildung 13: Darstellung eines beispielhaften Baseline-Bildes (links) im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Capsaicinapplikation (rechts). Die Datenerhebung „Baseline“ zeigt auf, dass bereits vor Gabe des Stimulus eine Varianz in der peripheren Gewebepfusion bestand. Diese war, im Falle der rötlichen Färbungen, zu erklären durch lokale Papeln. Im Hinblick auf die gelbe, grüne sowie blaue Färbung im Gesicht fällt auf, dass diese nicht homogen war und somit von hoher Abweichung geprägt. Würde zur Festlegung des von Capsaicin veränderten Bereichs von einer speziellen Perfusionsseinheit ausgegangen werden, ab welcher eine Veränderung besteht, würde in der Folge eine Verfälschung der Datensätze resultieren. Folglich war es notwendig, die durch Capsaicin erzielten Durchblutungsveränderungen unabhängig von genormten Perfusionsseinheiten und jeweils interindividuell, aber nicht intraindividuell, zu bestimmen.

Die zugehörige Software des Gerätes (PIMSoft) erlaubte, wie oben beschrieben, eine Markierung von Arealen, die von Interesse sind. Es konnten damit sowohl die Größe der Ringe als auch die in ihrer Durchblutung veränderten Areale errechnet werden. Zur Berechnung der Größen waren im Falle dieser Studie die oben genannten Komponenten zu markieren, woraufhin durch die Software automatisiert die Größe der jeweiligen Areale berechnet wurde.

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics 27, New York, USA).

2.6 Problemstellungen der Datenerhebung und –verarbeitung

Obwohl die zugehörige Software rein theoretisch die Möglichkeit bietet, die Größe des veränderten Bereiches zu berechnen, sollte in dieser Studie die automatisierte Berechnung kritisch betrachtet werden.

Dies ist insbesondere dadurch zu begründen, dass die Software PIMSoft die jeweiligen Größen in der Annahme berechnet, dass alle Flächen plan zu betrachten sind. Da die

Messung im Gesicht sowie auch am Unterarm stattfindet, ist rein anatomisch gesehen keine plane Fläche möglich. Insbesondere das Gesicht weist verschiedene Neigungswinkel auf, die zusätzlich große interindividuelle Unterschiede aufweisen. Daraus resultiert folglich, dass die alleinige Berechnung mit der Software als nicht exakt genug betrachtet werden muss.

Zur Lösung dieser Problemstellung ist der Einsatz der bereits beschriebenen Metallringe sinnvoll. Diese sind in ihrer Größe standardisiert (Innendurchmesser Metallring 8mm, Elektrodenbefestigungspflaster 8mm). Durch die Kenntnis über die im Messbereich befestigten Ringgrößen lassen sich die in PIMSoft berechneten Werte korrigieren.

Der Ablauf zur Berechnung der jeweiligen Größen strukturiert sich in der Studie daher wie folgt:

- 1.) Zunächst erfolgt in PIMSoft zum einen das detaillierte Umkreisen des Metallringes, sowie zum anderen des gesamten Bereiches, der durch Capsaicin in seiner Durchblutung verändert werden konnte.
- 2.) Infolgedessen berechnet die Gerätesoftware automatisch die jeweiligen Größen der Bereiche.
- 3.) Das weitere methodische Vorgehen zur Korrektur der durch die Software errechneten Größen erfolgt durch Anwendung der folgenden Formel:

$$\text{Korrekturfaktor (der Abweichung)} = \frac{\text{Ringgröße [PIMSoft]}}{\pi * (\text{reeller Ringgrößen Radius})^2}$$

- 4.) Als Zwischenergebnis erhält man einen Korrekturfaktor, der nach folgender Formel angewandt werden kann:

$$\text{von Capsaicin veränderter Bereich} = \frac{\text{Größe des Bereiches, von PIMSoft errechnet}}{\text{Korrekturfaktor (der Abweichung)}}$$

Folglich kann nach Umrechnung automatisiert errechneter Werte mittels Korrekturfaktor von einer korrekteren Abbildung der Flächengröße ausgegangen werden, da unter Berücksichtigung des Flächeninhaltes auch gewisse Verzerrungseffekten berücksichtigt wurden.

An dieser Stelle ist explizit zu erwähnen, dass die standardisierte Befestigung der Metallringe durch farblose Elektrodenbefestigungspflaster erfolgt ist, deren innerer Durchmesser exakt auf den der Metallringe abgestimmt wurde. So konnte stets sichergestellt werden, dass ein Herauslaufen des Capsaicins aus dem Ring ausgeschlossen ist. Zudem konnte durch mehrfache Pilotmessungen vor Beginn der Datenerhebung sichergestellt werden, dass die PeriCam die Elektrodenbefestigungspflaster aufgrund ihrer sehr geringen Dicke durchdringen kann.

3. Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Probandinnen

Insgesamt konnten von den 30 Studienteilnehmerinnen 25 in die finale Datenanalyse eingeschlossen werden. Der Ausschluss der übrigen Studienteilnehmerinnen ist durch eine zu hohe Anzahl an Kopfschmerztagen im Monat (zwei Probandinnen) sowie Bewegungsartefakte (drei Probandinnen) zu begründen. Der Mittelwert des Alters beträgt 25,48 Jahre, bei einer Standardabweichung (SD) von $\pm 4,408$ Jahren. Die mittlere Schmerzintensität laut NRS 15 Minuten nach Capsaicin Auftragung wurde mit $4,92 \pm 1,552$ angegeben.

	Gesunde Studienteilnehmerinnen
Anzahl der Studienteilnehmerinnen	30 (weiblichen Geschlechts)
Anzahl der Probandinnen, welche in die Datenanalyse eingegangen sind	25 (weiblichen Geschlechts)
Alter in Lebensjahren (Mittel \pm SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))	25,48 \pm 4,408 (18, 37)
Schmerzintensität laut NRS (Mittel \pm SD (Min., Max.))	4,92 \pm 1,552 (1-8)

3.2 Exemplarische Auszüge der Datenerhebung

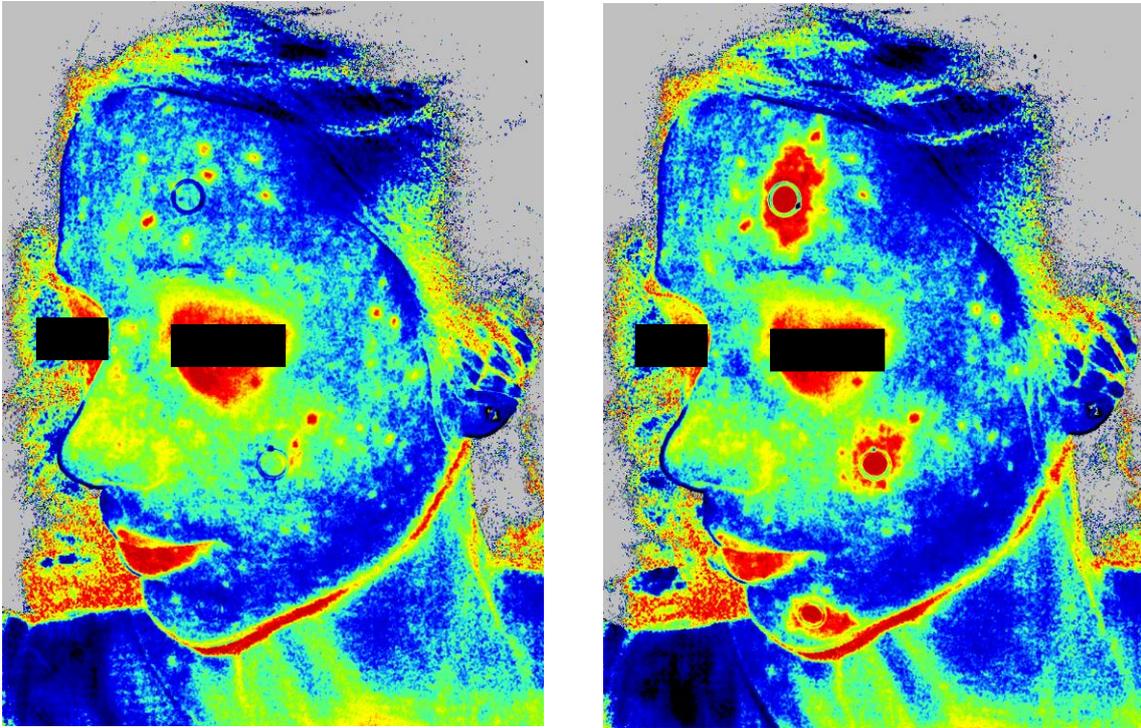


Abbildung 14: Überblick der Datenerhebung von Beispielprobandin 1

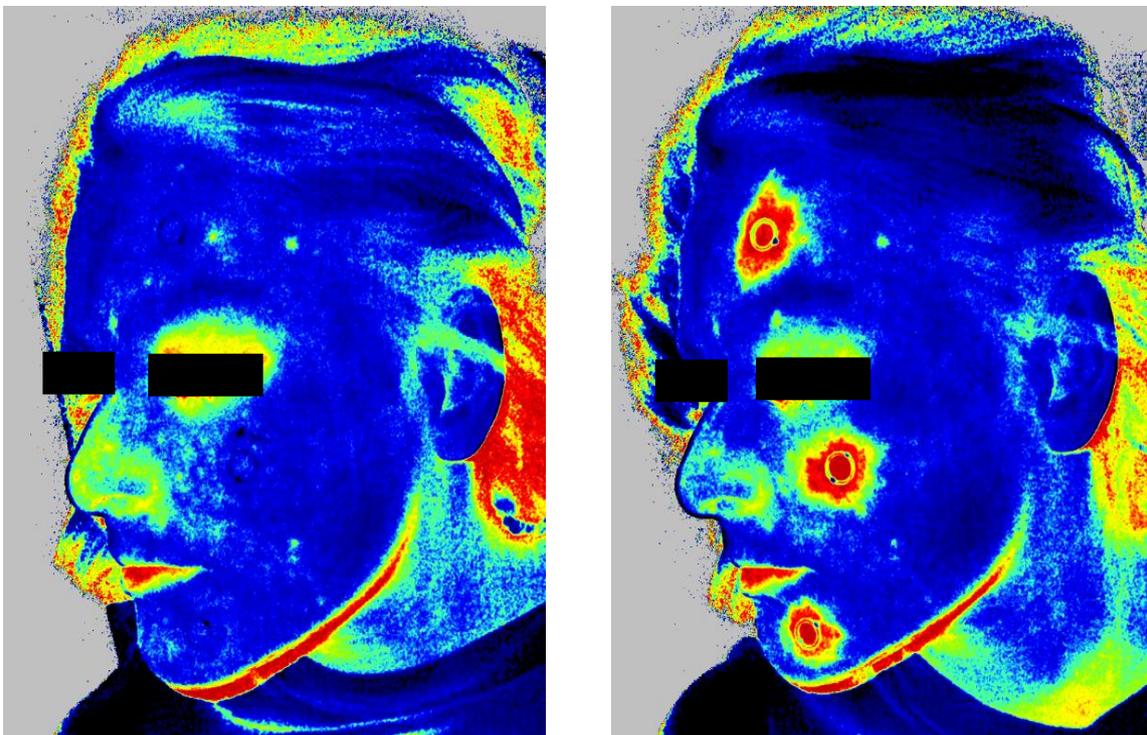


Abbildung 15: Überblick der Datenerhebung von Beispielprobandin 2

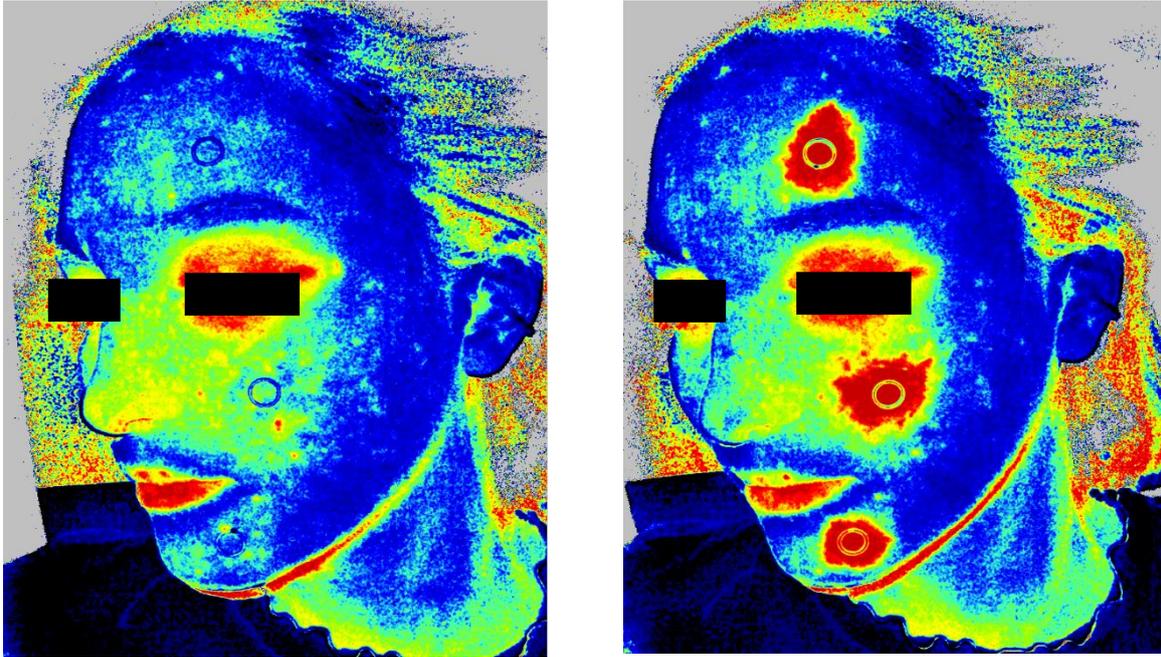


Abbildung 16: Exemplarische Datenerhebung an Beispielprobandin 3

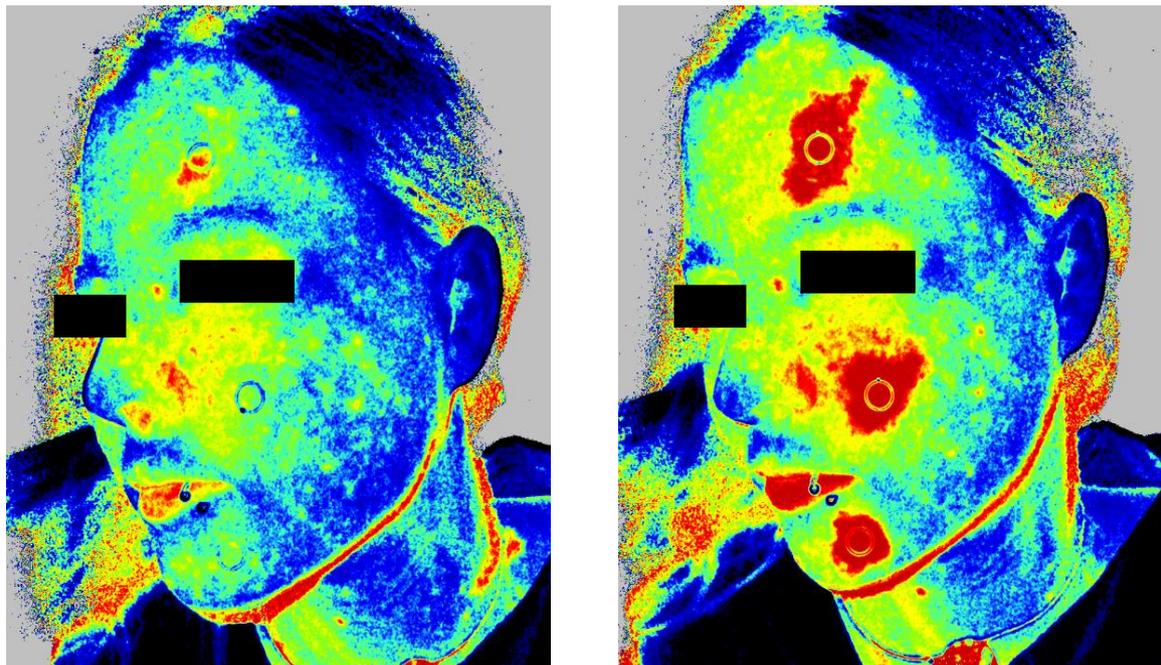


Abbildung 17: Exemplarische Datenerhebung an Beispielprobandin 4

Die linke Darstellung in den Abbildungen 14-17 zeigt jeweils das Gesicht während der Ruhemessung, unmittelbar vor der Applikation des Capsaicins. In der rechten Abbildung ist die Probandin 15 Minuten nach Gabe des Capsaicins zu sehen. Die erhaltenen Sequenzen werden durch 60-faches Smoothing überlagert. Smoothing beschreibt im Allgemeinen eine Technik, mit der „Noise“ beziehungsweise Signal-Rauschen, also störende Signale, aus den erhobenen Daten mittels Gauß'schem Filter über eine Sequenz

von Aufnahmen herausgefiltert werden können. In Bezug auf die Bildsequenzen, die mittels PeriCam PSI System erhoben werden, bezieht sich der Begriff auf die Anwendung im zweidimensionalen Bereich. Es resultiert eine Reduktion der Bewegungsunschärfe und eine wesentliche Verbesserung der Bildqualität. Das dadurch entstandene Bild ist als Ergebnis der jeweils einminütigen Datenerhebung zu bewerten und kann folglich quantitativ analysiert werden. Die Bearbeitung erfolgt nach dem oben genannten Prinzip.

3.3 Ergebnisse der PeriCam PSI NR Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalyse dargestellt.

Zunächst erfolgt die diskriminative, tabellarische Darstellung über die erhobenen Daten der Messung im Gesicht. Der Tabelle 1 sind die jeweiligen Veränderungen in der Durchblutung in mm^2 zu entnehmen.

Übersicht der erhobenen Daten						
Äste N.trigeminus	Probandinnen (n)	Mittelwert	SD- Abweichung	Min.	Max.	Median
V1	25	517,101	146,607	338,57	800,54	473,03
V2	25	441,294	130,43	165,5	734,84	432,91
V3	25	282,814	87,805	156,87	467,72	264,12

Tabelle 1: Übersicht der im Gesicht erhobenen Daten. Dargestellt ist eine Unterteilung in die drei trigeminalen Äste V1-V3 sowie der jeweils erhobene Mittelwert, Standard-Abweichung sowie der Mediane. Ebenfalls in der Übersicht enthalten sind Minima und Maxima der trigeminalen Äste.

Da die Daten normalverteilt sind, erfolgte die Analyse über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung. Eine Durchführung des Friedman-Tests ist wegen der Normalverteilung der Daten nicht indiziert.

3.3.1 Statistische Berechnung der erhobenen Daten

Zunächst erfolgte die Berechnung multivariater Tests, wobei der Wilks-Lambda sowie der Pillai- Spur- Test von besonderem Interesse sind (siehe Tabelle 2). Beide zeigten bezüglich der drei trigeminalen Äste einen Signifikanzwert von $p < 0,001$ an, was auf einen statistisch signifikanten Unterschied der Äste hinweist.

	Multivariate Tests (Innersubjektdesign: Äste des N. trigeminus)					
Effekt- verschiedene trigeminal Äste	Wert	F-Test	Hypothese df	Fehler (df)	Sig	Partielles Eta- Quadrat
Wilks-Lambda	0,175	54,326	2,00	23,00	0,000	0,825
Pillai-Spur	0,825	54,326	2,00	23,00	0,000	0,825

Tabelle 2: Übersicht der multivariaten Tests für das Gesicht. Der Wilk-Lambda beträgt $\Lambda=0,175$, der Pillai-Spur Wert beträgt 0,825.

Daraufhin wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt (siehe Tabelle 3). Hier gilt es zu beachten, dass bei einem signifikanten Testergebnis nicht von Sphärizität ausgegangen werden kann.

	Mauchly-Test auf Sphärizität						
	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Äste des N.trigeminus	0,89	2,689	2	0,261	0,901	0,969	0,5

Tabelle 3: Übersicht des Tests auf Sphärizität für das Gesicht. Die Tabelle zeigt einen Mauchly-Wert von 0,89 auf, Signifikanz ist mit $p=0,261$ nicht gegeben.

Es folgten in der Berechnung verschiedene Tests der Innersubjekteffekte. Diese sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit aufgeführt.

Anschließend erfolgte post hoc der Test bei gepaarten Stichproben (siehe Tabelle 4).

Test bei gepaarten Stichproben						
	Mittelwert		Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
Differenz der trigeminalen Äste	Statistik	Standard Fehler				
V1-V2	75,807	16,619	76,06	83,093	-115,05	243,72
V1-V3	234,287	22,027	204,79	110,137	77,41	561,45
V2-V3	158,48	21,887	153,92	109,434	-28,03	495,75

Tabelle 4: Übersicht des Tests bei gepaarten Stichproben für die Datenerhebung im Gesicht. Der Median der Differenzen V1-V2 beträgt 76,06, während V1-V3 einen Wert von 204,79 aufweist. Die Differenz zwischen V2-V3 ist im Median 153,92. Der statistische Mittelwert von V1-V2 ist 75,807, wohingegen V1-V3 234,287 und V2-V3 158,48 aufweist.

Zur Testung einer Normalverteilung der Daten eignet sich die Durchführung eines Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie ergänzend des Shapiro- Wilk- Test (siehe Tabelle 5). Diese werden mit der Nullhypothese durchgeführt, sodass die Daten jeweils normalverteilt sind. Beide Tests zeigen auf, dass die Differenz der trigeminalen Äste V1-V3 keine Normalverteilung aufweist, während V1-V2 sowie V2-V3 normalverteilt sind.

Test auf Normalverteilung		
Differenz der trigeminalen Äste	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk
V1-V2	0,200	0,981
V1-V3	0,016	0,022
V2-V3	0,200	0,108

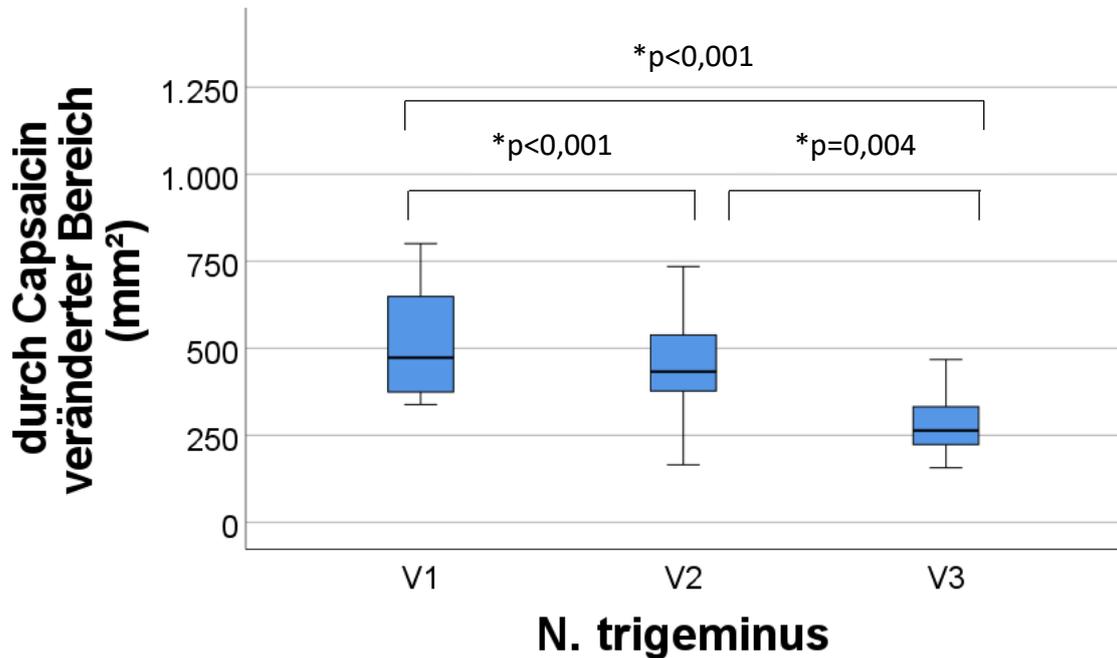
Tabelle 5: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Datenerhebung im Gesicht. Da V1-V3 nicht normalverteilt ist, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, einem nicht-parametrischen Test.

Die Analyse der Effektgrößen wurde mittels Cohen`s d sowie Hedges` Korrektur vorgenommen (siehe Tabelle 6).

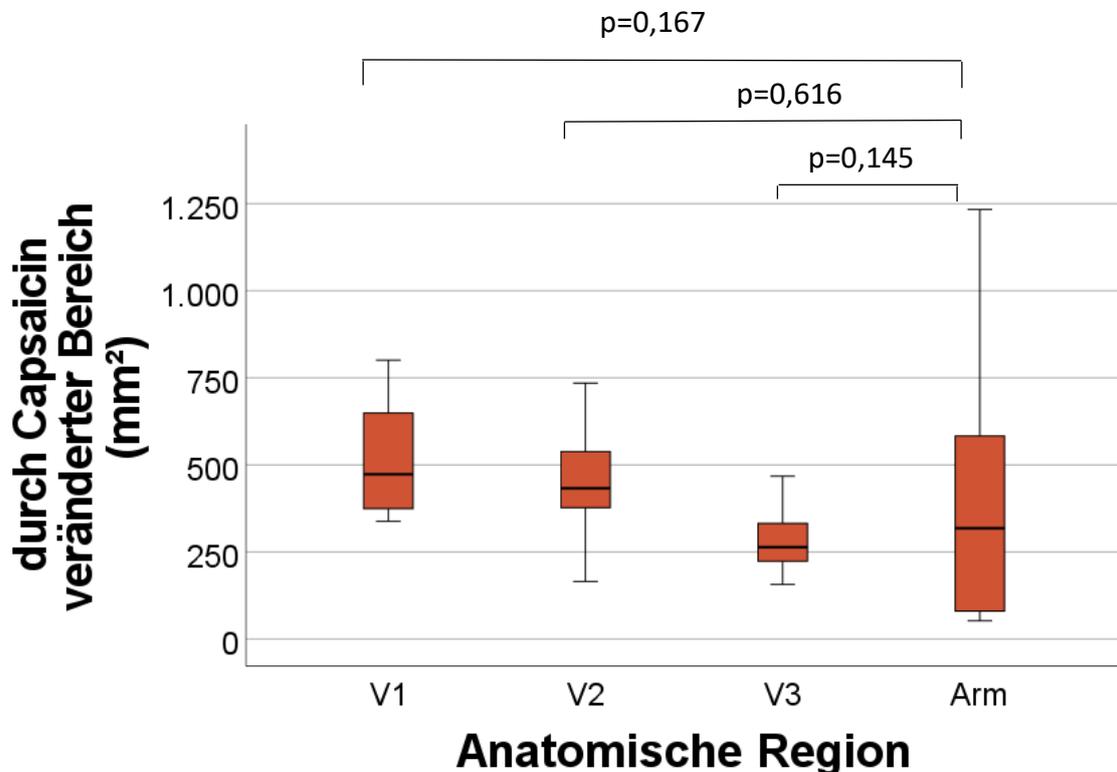
Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten				
Differenz der trigeminalen Äste	Standardisierer	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall Unterer Wert	95% Konfidenzintervall Oberer Wert
V1-V2 Cohen`s d	83,093	0,912	0,437	1,374
V1-V2 Hedges` Korrektur	84,42	0,898	0,43	1,353
V1-V3 Cohen`s d	110,137	2,127	1,405	2,835
V1-V3 Hedges` Korrektur	111,896	2,094	1,383	2,791
V2-V3 Cohen`s d	109,435	1,448	0,875	2,006
V2-V3 Hedges` Korrektur	111,183	1,425	0,862	1,975

Tabelle 6: Übersicht der jeweiligen Effektgrößen. Um die Bedeutsamkeit verschiedener Ereignisse bewerten zu können, empfiehlt sich die Errechnung von Effektstärken.

3.3.2 Graphische Übersicht im Boxplotdiagramm



Boxplotdiagramm 1: Darstellung der capsaicininduzierten Veränderung der Hautdurchblutung im Gesicht in Region der trigeminalen Austrittspunkte von V1-V3 (0,6%iges-Capsaicin-Ethanol-Gemisch): V1 ist signifikant größer als V2 und V3, zudem ist V2 signifikant größer als V3.



Boxplotdiagramm 2: Darstellung der capsaicininduzierten Veränderung der Hautdurchblutung im Gesicht und am Arm (jeweils 0,6%iges-Capsaicin-Ethanol-Gemisch): ein signifikanter Unterschied zwischen der capsaicininduzierten Durchblutung des Armes in Relation zu den einzelnen Ästen V1-3 kann nicht festgestellt werden.

3.3.3 Korrelation der erhobenen Daten mit der weiblichen Zyklusphase

Da wie oben beschrieben in einer Studie bereits Unterschiede in der bestehenden Gewebepfusion während des weiblichen Zyklus nachgewiesen wurden, soll im Folgenden die Untersuchung der erhobenen Daten in Bezug auf den Zyklustag der Messung vorgenommen werden. Dazu wurden die Probandinnen in zwei Gruppen eingeteilt, wobei Gruppe 1 alle Teilnehmerinnen in der Desquamationsphase und der Proliferationsphase (1.-14. Zyklustag) zugeteilt wurden. Zu Gruppe 2 wurden die Studienteilnehmerinnen gezählt, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Sekretionsphase (14.-28. Zyklustag) befanden. Die Zyklusdauer der Teilnehmerinnen wurde zu diesem Zweck standardisiert auf eine Dauer von 28 Tagen normalisiert.

Überblick der erhobenen Daten in Abhängigkeit zur Zyklusphase			
Gruppe 1= 1.-14. Zyklustag (Follikelphase)			
Gruppe 2= 15.-28. Zyklustag (Lutealphase)			
Äste des N. trigeminus	Studienteilnehmerinnen (n)	Mittelwert (von Capsaicin beeinflusster Bereich)	Standartabweichung
V1 (Gruppe 1)	9	524,648	132,961
V1 (Gruppe 2)	16	512,856	157,821
V2 (Gruppe 1)	9	427,831	125,632
V2 (Gruppe 2)	16	448,867	136,467
V3 (Gruppe 1)	9	311,356	95,842
V3 (Gruppe 2)	16	266,76	81,687
Arm (Gruppe 1)	9	222,298	186,167
Arm (Gruppe 2)	16	500,692	412,964

Tabelle 7: Darstellung der durch Capsaicin veränderten Bereiche in Abhängigkeit zu den Zyklusphasen.

Der Überblick der Daten in Abhängigkeit zu den Menstruationsphasen zeigt auf, dass insbesondere am Arm große Unterschiede in den durch Capsaicin veränderten Bereichen bestehen. Der Mittelwert der erhobenen Daten ist in Gruppe 1 wesentlich geringer als in Gruppe 2.

Korrelation der erhobenen Daten in Abhängigkeit zur Zyklusphase			
Gruppe 1= 1.-14. Zyklustag [normalisiert] (Follikelphase)			
Gruppe 2= 15.-28. Zyklustag [normalisiert] (Lutealphase)			
	Menstruationsphase		
Äste des N. trigeminus	n	Pearson-Korrelation	Signifikanz (2-seitig)
V1	25	-0,039	0,852
V2	25	0,079	0,707
V3	25	-0,249	0,23
Arm	25	0,369	0,07

Tabelle 8: Darstellung der Korrelation zwischen den erhobenen Daten und den Menstruationsphasen 1 und 2. Die Pearson-Korrelation stellt einen Korrelationskoeffizienten dar und damit eine Möglichkeit zur Bestimmung linearer Zusammenhänge zwischen zwei Variablen festzustellen. V2 und der Arm zeigen positive Korrelationen mit dem Menstruationszyklus auf, während V1 und V3 eine Negative darstellen.

Die Berechnung der Korrelation zwischen dem durch Capsaicin veränderten Bereich und den Zyklusphasen der Probandinnen zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Bei Betrachtung des Arms fällt jedoch auf, dass eine Tendenz für eine Korrelation zwischen diesem mit den bestehenden Menstruationsphasen besteht.

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Als Ergebnis dieser Studie lassen sich im Wesentlichen zwei Aussagen treffen.

Erstens ist zu nennen, dass das Hautareal, welches durch Capsaicin in seiner Durchblutung verstärkt werden kann, an den drei verschiedenen Messpunkten des Gesichts hinsichtlich seiner Größe Unterschiede aufweist. V1 weist die stärkste Capsaicin-induzierte Vergrößerung der Hautdurchblutung auf, gefolgt von V2. Die geringste Vergrößerung der Durchblutung ist im Areal von V3 zu verzeichnen.

Die zweite Aussage, welche im Rahmen dieser Studie getroffen werden kann, ist, dass die Veränderung der Durchblutung durch Capsaicin Applikation am Arm von einer hohen interindividuellen Varianz geprägt ist. Im Median wird im Verhältnis zu V1 sowie V2 weniger Durchblutung induziert. Im Vergleich zu V3 wird geringfügig ein erhöhter Wert gemessen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Capsaicin-induzierten Durchblutungserhöhung zwischen dem Arm und den drei trigeminalen Ästen konnte nicht festgestellt werden. Die Berechnung der Korrelation zwischen den erhobenen Daten und dem Menstruationszyklus der Probandinnen konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen. Am Arm konnte die berechnete Korrelation eine Tendenz zur statistischen Signifikanz zwischen dem in seiner Durchblutung verstärkten Bereich und der Phase des Menstruationszyklus ($p=0,07$) nachweisen.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Hypothese, dass sich die drei trigeminalen Äste in ihrer Antwort auf einen TRPV1 vermittelten Reiz funktionell unterscheiden, denn die durch Capsaicin veränderten Bereiche unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Größe zwischen den drei Versorgungsgebieten der Trigeminalen Äste. Die zweite Hypothese muss verworfen werden, denn das trigeminale System reagierte nicht anders auf den Reiz als das somatische System (Arm).

4.1 Trigeminales System

Es lassen sich mögliche Erklärungsansätze der Ergebnisse sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem finden. Die Betrachtung des in der Einleitung beschriebenen nozizeptiven Systems lässt im Wesentlichen drei Interpretationsansätze für die Peripherie zu:

- Erstens wäre eine unterschiedliche (vaskuläre) TRPV1-Rezeptordichte zwischen den trigeminalen Ästen möglich.
- Zweitens wären trigeminusspezifische Unterschiede in den neuronalen CGRP-Mengen/Ast sowie drittens eine unterschiedliche Axonmenge und/oder Faserzusammensetzung möglich.
- In Hinblick auf das zentrale Nervensystem kann eine unterschiedlich funktionelle Verbindung der 3 Äste des trigeminovaskulären Systems mit dem limbischen System/Hypothalamus und der somatosensorischen Repräsentation im Neocortex die Ursache der gefundenen Unterschiede erklären.

4.1.1 Peripheres Nervensystem

In Bezug auf die TRPV1-Rezeptordichte in den jeweiligen Dermatomen müsste man postulieren, dass pro mm³ Haut mehr Rezeptoren im Gebiet von V1 als von V2 oder V3 vorhanden sind. Physiologisch betrachtet ist ein Rezeptor ein Proteinkomplex, der bei Bindung spezifischer Liganden zur Auslösung einer Signalkaskade führt. Da in dieser

Arbeit die Perfusion in der Mikrozirkulation untersucht wurde, sind insbesondere solche Rezeptoren von Interesse, die bei Bindung mit ihrem Liganden eine Gefäßerweiterung hervorrufen. Neben dem schon genannten TRPV1-Rezeptor kommt auch der CGRP-Rezeptor in Frage. CGRP ist ein starker Vasodilatator (Sohn et al., 2020) und wird durch Capsaicin Applikation ausgeschüttet (van Oosterhout et al., 2015). Bei Aktivierung dieses G-Protein gekoppelten Rezeptors ergibt sich über die Aktivierung der verschiedenen G-Proteine sowie nachfolgend des cyclischen Adenosinmonophosphats als „second messenger“ eine Vasodilatation. Aus der theoretisch höheren Rezeptordichte in V1 würde demnach eine höhere Gewebepfusion resultieren, während eine niedrigere Dichte analog dazu eine geringere Steigerung der Durchblutung hervorrufen würde. Diese Theorie lässt sich anhand einer Forschungsarbeit untermauern, in der mittels humaner Biopsien der Nasenmucosa eine unterschiedlich hohe Rezeptordichte im Vergleich von V1 zu V2 festgestellt werden konnte (Poletti et al., 2019). Eine weitere Studie konnte ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der Rezeptordichte in den Bereichen von V1, V2 und V3 zeigen: Die Antwort auf einen elektrischen Reiz war im anterioren Anteil der Nase (1. Trigeminaler Ast) höher als in den weiter hinten liegenden Arealen, die vor allem auch von V2 innerviert werden (Scheibe et al., 2012). Es kann daher geschlussfolgert werden, dass in der Rezeptordichte der drei trigeminalen Äste Unterschiede bestehen, welche die beobachteten Ergebnisse erklären können.

Zusätzlich zu der Verteilung der Rezeptoren lässt sich als weitere Theorie eine Variation der CGRP Spiegel innerhalb der trigeminalen Äste diskutieren. Demnach wäre der höchste Anteil dieses Neuropeptids im Bereich von V1 vorzufinden. In V2 könnte von einem geringeren CGRP Spiegel ausgegangen werden als in V1, in Region von V3 wäre die geringste Menge vorzufinden. Die Begründung der Theorie findet sich erneut in der physiologischen Eigenschaft des CGRP. Dieses ist in Vesikeln gespeichert und wird bei einer überschwelligeren Depolarisation des Neurons in den synaptischen Spalt freigesetzt. Seine Funktion besteht vor allem in seiner Rolle als starker Vasodilatator. Die Gefäßerweiterung erfolgt dabei durch zwei verschiedene Mechanismen. Indirekt erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Endothel, während direkt eine Aktivierung des cyclischen Adenosinmonophosphats stattfindet. Zeitgleich mit dem CGRP Release kommt es zur Freisetzung anderer neuroinflammatorischer Neuropeptide, wie insbesondere Substanz P, dem vasoaktiven intestinalen Peptid sowie dem Pituitary adenylate cyclase-activating, die alle wie auch CGRP vasodilatatorisch wirken. Da sie allerdings eine niedrigere Potenz aufweisen, können sie für die diskutierte Fragestellung als weniger

bedeutsam als das CGRP betrachtet werden (Schlereth et al., 2016). Das Ausmaß der Gefäßdilatation und der daraus resultierenden Perfusionserhöhung im Bereich von V1-V3 ist demnach in besonderem Maße von der Menge des freigesetzten CGRP abhängig. In einer Studie wurde festgestellt, dass sich der Anteil von CGRP-positiven Zellen zwischen V1 und V3 unterscheidet (O'Connor and van der Kooy, 1988) und demnach auch das freigesetzte CGRP Trigeminasast-spezifisch sein könnte.

Wie oben diskutiert, stellen Unterschiede in der Rezeptordichte sowie in der CGRP Konzentration innerhalb der Äste V1-3 eine plausible Hypothese für die unterschiedliche Reaktion auf den in dieser Arbeit verwendeten, standardisierten Stimulus dar. Als dritten Interpretationsansatz lassen sich mögliche Abweichungen hinsichtlich der vorhandenen Axondichte der verschiedenen trigeminalen Äste nennen. Es wäre denkbar, dass die Axondichte zwischen den trigeminalen Ästen differiert. Entsprechend der bereits aufgezeigten Thesen kann im untersuchten Bereich von V1 eine höhere Axondichte vorliegen, als in den Regionen von V2 und V3. In V2 wäre demnach eine höhere Dichte vorhanden als in V3. Die Funktion des Axons besteht im Wesentlichen in der Erregungsweiterleitung. Daraus folgt, dass bei einer höheren Dichte insgesamt von einer quantitativ höheren Signaltransduktion ausgegangen werden kann. In Hinblick auf das nozizeptive System würde, bedingt durch die vermehrte zentral-vermittelte Freisetzung der jeweiligen Botenstoffe, eine vermehrte Signalweiterleitung im trigeminalen System in einer erhöhten Vasodilatation münden (sekundär zentraler Effekt). Daher könnte eine verhältnismäßig höhere Axondichte in einem trigeminalen Ast zu einer Steigerung der lokalen Gewebepfusion beitragen. Bestehende Unterschiede in der Axondichte konnten bereits zwischen den verschiedenen Ästen von V3 nachgewiesen werden (Eppley and Snyders, 1991). Im Bereich des N. lingualis wurde dabei eine geringere Dichte an Axonen festgestellt als in anderen Regionen von V3 (Eppley and Snyders, 1991). Im übertragenen Sinne scheint daher zusätzlich zu der differierenden Axonanzahl innerhalb eines Astes des TN ebenfalls eine Abweichung zwischen den trigeminalen Ästen möglich zu sein.

4.1.2 Zentrales Nervensystem

Es kann die Vermutung aufgestellt werden, dass die durch den TN erfolgende Autoregulation der zerebralen Gefäßperfusion nicht zu gleichen Anteilen von den zugehörigen Hauptästen V1-3 erfolgt. Dabei wäre von einer verhältnismäßig größeren

Potenz zur Vasodilatation der Gefäße durch V1, im Vergleich zu V2 und V3, auszugehen. Das trigeminovaskuläre System ist insbesondere aufgrund der hohen Relevanz für die zerebrovaskuläre Physiologie von Interesse (Goadsby and Duckworth, 1987). Es stellt die Innervation sämtlicher Blutgefäße der Dura sowie des Gehirns dar und beinhaltet jene Nerven, die dem TG entspringen, also Fasern des N. trigeminus (Lv et al., 2014; Mayberg et al., 1984). Das TG weist sensorische pseudounipolare Zellen auf. Der zugehörige periphere Anteil dieser Fortsätze steht dabei in direkter anatomischer Lagebeziehung zu kraniellen Strukturen sowie der Dura mater (May and Goadsby, 1999; Uddman et al., 1985). Die zentral projizierenden Fasern enden dabei hauptsächlich im kaudalen Hirnstamm sowie zu Anteilen im Zervikalmark (Goadsby and Hoskin, 1997). Im TN findet sich zudem eine weitere Besonderheit im Vergleich zu den anderen elf Hirnnerven. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Afferenzen der Dura mater sowie der zugehörigen peripheren Gefäße vom TN ausgehen (Feindel et al., 1960; Strassman et al., 2004). Diese für das trigeminovaskuläre System zuständige Fasern befinden sich in ihrer Lokalisation hauptsächlich in der Region von V1 und innervieren die jeweiligen Gefäße ipsilateral (Feindel et al., 1960; Mayberg et al., 1981, 1984). In Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass über das TG eine Regulation des Blutdrucks im Gehirn erfolgt und bei Stimulation in einer Erhöhung dessen resultiert (Lang and Zimmer, 1974). Im Tierversuch konnte nach unilateraler Ektomie des TG, sowie nachfolgender provozierter Blutdrucksteigerung, eine Reduktion in der Vasodilatation ipsilateral als Antwort festgestellt werden. Im direkten Vergleich konnten bei denselben Tieren auf der nicht ganglionektomierten Seite keine derartigen Beobachtungen getroffen werden. Zudem wurde in diesem Versuch die trigeminale Wurzel mit dem Resultat extrahiert, dass die vasodilatatorische Antwort keine Veränderung im Vergleich zur Norm aufweist. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass die beschriebene Autoregulation in hohem Maße durch das TG zu erfolgen scheint (Sakas et al., 1989). In einer nachfolgenden Studie wurden diese Erkenntnisse genutzt, um die unterschiedlichen Reaktionen von V1, V2 sowie des Beins bei Injektion von Capsaicin bezüglich nachfolgender Veränderungen im zerebralen Blutfluss zu untersuchen (May et al., 2001). Es resultierte eine Vasodilatation der großen, kranialen Gefäße bei Capsaicininjektion im Bereich von V1, wohingegen bei selbigem Procedere in der Region von V3 sowie in der des Beins keine Veränderung in der zerebralen Zirkulation festgestellt werden konnte (May et al., 2001). Bei der Injektion in die rechte Stirnseite konnte auf der ipsilateralen Seite eine Erhöhung der zerebralen kranialen Gefäßquerschnittsfläche von durchschnittlich 40% erreicht werden. Kontralateral

erfolgte eine Vergrößerung der Querschnittsfläche von durchschnittlich 15%. Als Schlussfolgerung kann resümiert werden, dass von einer hochgradigen vorliegenden Somatotopie der Innervation der zerebralen Blutgefäße durch den TN ausgegangen werden kann, wobei insbesondere V1 eine besondere Rolle bei der Regulation der Gefäßdurchblutung zu spielen scheint (May et al., 2001).

Die erste das zentrale Nervensystem betreffende Erklärung der Befunde der vorliegenden Arbeit würde demnach von einer höheren vasodilatatorischen Potenz von V1 bei der zerebralen Perfusion ausgehen. Eine weitere These betrifft die funktionelle Konnektivität, vor allem die des ersten trigeminalen Astes mit dem limbischen System und hier genauer dem Hypothalamus. Die These ist, dass der Hypothalamus insbesondere den N. ophthalmicus in seiner Aktivität reguliert, während die restlichen trigeminalen Hauptäste nicht in demselben Maße der Regulation unterliegen sind. Der Hypothalamus ist Teil des Diencephalons und aufgrund seiner Aufgabe als potentiell zentrale Steuerzentrale des N. trigeminus von Interesse (Daniel, 1976; Kim et al., 2020). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die direkte Projektion vom Hypothalamus stärker zum kaudalen Teil des STN (wo V1 konvergiert) im Vergleich zum rostralen Teil des STN (wo V3 konvergiert) ist. Daher scheint die Regulation vom Hypothalamus V1 zu bevorzugen (Abdallah et al., 2013). Durch Neuroimaging konnten der Hirnstamm und das Diencephalon als potenziell die Migräne steuernde oder generierende Strukturen identifiziert werden. Insbesondere kurz vor Beginn einer Migräneattacke konnte eine funktionelle Konnektivität zum Hypothalamus festgestellt werden (Schulte and May, 2016). Weiterhin scheint es so, dass komplexe Netzwerke zwischen dopaminergen Netzwerken, Hypothalamus und Hirnstamm bestehen, welche bei geringfügigen Veränderungen der jeweiligen Schwellen zum Beginn beziehungsweise zur Beendigung einer Migräneattacke führen (May and Burstein, 2019; Schulte and May, 2017). Eine direkte Übertragung dieser Erkenntnisse auf den durch Capsaicin veränderten Bereich bei V1-3 lässt sich nicht herstellen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass Kopfschmerzen die einzigen nicht-neuralgiformen attackenartigen Schmerzen des Menschen sind (May, 2018b) und, dass solche Attacken auch nicht in der gleichen Häufigkeit im Gesicht gefunden werden (Ziegeler and May, 2019). Da der Hypothalamus als Generator dieser Kopfschmerzattacken diskutiert wird (Schulte et al., 2020b, 2020a, 2017), muss man davon ausgehen, dass die funktionelle Kopplung des Hypothalamus zum ersten Ast des TN höher ist, als zum Zweiten oder Dritten, oder des somatischen Systems. Diese Koppelung ist physiologisch vermutlich so wichtig, weil der erste Ast des N. trigeminus eine direkte Verbindung zur kraniellen Vaskulatur hat, neben

der afferenten auch eine efferente Aufgabe hat und zum Beispiel die intrakranielle Autoregulation mit bedingt (May and Goadsby, 1999).

In der Verbindung des zentralen Nervensystems mit dem intrakraniellen Gefäßbaum scheint dementsprechend ein Alleinstellungsmerkmal von V1 zu bestehen. Dies ist hinsichtlich seiner Beteiligung an der zerebralen Autoregulationsperfusion sowie der Aktivitätssteuerung durch den Hypothalamus zu argumentieren (Abdallah et al., 2013; May et al., 2001).

Zuletzt ergibt sich aus den oben genannten Befunden und Diskussionspunkten die Frage, ob die anatomische Einteilung der Äste als ein Hirnnerv im Rahmen der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse möglicherweise diskutiert werden sollte. Der derzeitige Stand des Wissens besagt, dass der TN anatomisch gesehen ein einziger Nerv ist (Bičanić, 2019; Schünke et al., 2020; Warren et al., 2018). Die differierende Reaktion der Äste V1-3 auf denselben Stimulus könnte möglicherweise bestehende, funktionelle Unterschiede zwischen diesen verdeutlichen. Im Rahmen dessen würde die Frage aufgeworfen werden, ob es sich demnach um drei Nerven handelt, welche in ihrem Ursprung und dem Beginn zwar gemeinsam verlaufen, aber isoliert zu betrachten sind. Ein Hinweis darauf lässt sich bei der näheren Betrachtung der Somatotopie des TN von Säugetieren feststellen. Im Ganglion trigeminale besteht eine somatotopische Organisation in mediolateraler Reihenfolge, welche die Anordnung von V1-3 widerspiegelt. Infolgedessen besteht die somatotopische Anordnung in Form von V1 mit Lokalisation anteromedial sowie V3 posterolateral. Der N. maxillaris ist dabei jeweils mittig zwischen V1 und V3 positioniert (Aigner et al., 2000; Chai et al., 2014; Kerem et al., 2005; Marfurt, 1981; Marfurt and Echtenkamp, 1988). Die Betrachtung der den TN betreffenden Somatotopie zeigt auf, dass diese in Bezug auf den Nerven fast ohne Ausnahme gilt und beginnend mit dem Ganglion trigeminale stets zwischen den Arealen von V1-3 persistiert (Arvidsson, 1982; Kerfl et al., 1968). Ein weiterer Ansatzpunkt wäre, den TN zwar weiterhin als einen Hirnnerv zu betrachten, der aufgrund seiner funktionellen Unterschiede allerdings in „funktionelle Einheiten“ unterteilt werden könnte. Insbesondere der erste Ast des TN würde aufgrund seiner Besonderheit (s.o.) als eigene funktionelle Einheit betrachtet werden. Dies ist durch Betrachtung pathophysiologischer Vorgänge zu begründen, welche sich auf unterschiedliche Äste des TN beschränken. Als Beispiel der Wahl soll im Folgenden die Migräne dienen. Diese ist aus heutiger Sicht zwar nicht vollständig verstanden, allerdings wird, wie oben beschrieben, pathophysiologisch von einer wesentlichen Beteiligung des

trigeminovaskulären Systems ausgegangen (Charbit et al., 2009; Hoskin et al., 1996). Dieses wird, wie schon erläutert, in besonderem Maße mit dem N. ophthalmicus assoziiert. Eine wesentliche Beteiligung an der Pathologie der Migräne kann für den N. maxillaris sowie den N. mandibularis hingehend ausgeschlossen werden (Goadsby and Edvinsson, 1994). Aus einer Abgrenzung der trigeminalen Äste sowie daraus resultierender Einteilung in „funktionelle Einheiten“ könnte daher ein leichteres Verständnis der komplexen Physiologie des TN resultieren. Ebenfalls wäre die Pathologie komplexer neurologischer Erkrankungen, wie der Migräne, in einfacherem Rahmen einzugrenzen und daher aus akademischer Sicht sinnvoll.

Die Ergebnisse dieser Studie würden sich auch durch eine unterschiedlich große Repräsentation der trigeminalen Äste im STN erklären lassen. Der STN ist Teil des trigeminozervikalen Komplexes und dabei zuständig für die Verarbeitung nozizeptiver Informationen aus dem trigeminovaskulären System, zudem enthält er CGRP-Bindungsstellen (Inagaki et al., 1986). Eine Kommunikation innerhalb der verschiedenen Bereiche des STN sowie zu anderen Strukturen, wie dem Ganglion trigeminale, dem periaquäduktalen Grau, Hypothalamus, rostrale ventrolaterale Medulla und dem Thalamus konnte in verschiedenen Grundlagenstudien belegt werden (Bohár et al., 2013; Eftekhari et al., 2016; Serrao et al., 2010). Durch Stimulation mittels Capsaicin erreichen nozizeptive Afferenzen das Ganglion trigeminale. Von dort erfolgt die Übertragung in den trigeminozervikalen Komplex. Dessen Neuronen sind zwischen peripheren Afferenzen und zentraler Schmerzmodulation zwischengeschaltet. Während der primären Hyperalgesie eine Sensibilisierung der Nozizeptoren zugrunde liegt, entsteht die sekundäre Hyperalgesie durch die Sensibilisierung spinaler multirezeptiver Neuronen (Serra et al., 1998). Die primäre Hyperalgesie wäre in dieser Studie demzufolge in allen drei Bereichen des Gesichts gleich groß, während die sekundäre Hyperalgesie in ihrer Größe abhängig von der Repräsentation der trigeminalen Äste innerhalb des STN differieren könnte. Sollte eine solche primäre und sekundäre Reaktion in Form der Perfusionsveränderungen bestehen, wäre für weitere Studien nach selbigem Stimulationsprotokoll in jedem Fall weiterhin das Bestehen einer randomisierten Capsaicinapplikation von Bedeutung. Andernfalls könnte die größere Reaktion auf Capsaicin in V1 durch eine STN-vermittelte zentrale Sensibilisierung und daraus resultierendem größeren Bereich der Mikroperfusion im Vergleich der Äste V2 und V3 zu erklären sein.

4.2 Vergleich des trigeminalen Systems zum Arm

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zusätzlich untersucht, ob sich die Äste V1, V2 und V3 im Vergleich zum Arm in ihrer Reaktion auf Capsaicin unterscheiden. Die Arbeitshypothese war dabei, dass das trigeminale System grundlegend anders als das somatische System reagiert- siehe Argumentation bezüglich des Auftretens nicht neuralgiformer Attacken weiter oben. Da keine statistisch signifikante Abweichung zwischen den Teststellen festgestellt werden konnte, lassen sich zwei mögliche Vermutungen aufstellen. Erstens wäre es möglich, dass die anfängliche Hypothese der Andersartigkeit des trigeminalen Systems im Vergleich zur Kontrollstelle falsch ist. Eine zweite Option würde sich auf das angewendete Stimulationsprotokoll beziehen, welches ein Detektieren der Unterschiede noch nicht möglich gemacht hat. Bei Betrachtung des oben abgebildeten Boxplotdiagramms wird ersichtlich, dass die Varianz im Messbereich des Arms sehr hoch ist. Demnach ist es wahrscheinlicher, dass die Ergebnisse in Folge des verwendeten Stimulus-Protokolls entstanden sind. Die Reaktion der Probandinnen auf den Stimulus in diesem Bereich weist eine hohe interindividuelle Varianz auf. Während bei etwa einem Drittel der Studienteilnehmerinnen nach 30 Minuten keine Veränderung in der Mikrozirkulation festgestellt werden konnte, reagierten andere Probandinnen mit einer starken Erhöhung. Ein möglicher Erklärungsansatz dazu lässt sich unter Einbeziehung der jeweiligen Menstruationsphasen der Probandinnen darstellen. In einer Studie konnte bereits dargelegt werden, dass der durch Capsaicin veränderbare Bereich in gewissem Maße von der jeweiligen Zyklusphase abhängig zu sein scheint (Gazerani et al., 2005). In den Ergebnissen dieser Arbeit konnte zwar keine signifikante Korrelation zwischen Zyklusphase und Veränderung der Mikroperfusion festgestellt werden, dennoch ist eine Tendenz für die Messstelle „Arm“ nachweisbar. Damit würde der Zykluszeitpunkt eine mögliche Erklärung für die interindividuellen Varianzen am Arm darstellen.

Im Vergleich zu der Messstelle „Arm“, kann im Bereich der trigeminalen Äste eine wesentlich geringere Varianz nachgewiesen werden. Die Problematik im Stimulus-Protokoll scheint sich demnach in besonderem Maße auf das Areal des Arms zu beziehen. Da sich das Probandinnenkollektiv, welches nach 30 Minuten nicht auf den Stimulus am Arm reagierte, lediglich auf ein Drittel der Teilnehmerinnen bezieht, scheint die Ursache auf interindividuelle Ursachen basiert zu sein. Im Rahmen dessen lassen sich selbige Diskussionspunkte, wie unter 4.1.1. für das trigeminale System im peripheren Nervensystem argumentieren. Dementsprechend lassen sich in der Rezeptordichte oder der

vorhandenen Menge an vasodilatatorischen Botenstoffen Unterschiede zwischen den einzelnen Probandinnen im Bereich des Arms vermuten. Weiterhin könnte analog zu den oben genannten Punkten eine Variation bezüglich der Axondichte oder der Nervenfaserszusammensetzung bestehen. Insgesamt wäre ebenfalls eine Kombination der genannten anatomischen und physiologischen Aspekte als Erklärung der interindividuellen Abweichungen möglich. In Hinblick auf zukünftige Studiendurchführungen könnte eine Anpassung des Stimulationsparadigmas erwogen werden. Im Wesentlichen wären dabei zwei Ansätze zu diskutieren: Erstens könnte die Konzentration des verwendeten Capsaicin-Ethanol-Gemisches erhöht werden. Während in dieser Studie 0,6%iges Capsaicin appliziert wurde, sind in anderen Forschungsarbeiten wesentlich höhere Konzentrationen verwendet worden (Backonja et al., 2010; Kennedy et al., 2010). In einer weiteren Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass für verschiedene Areale des Körpers unterschiedlich hohe Capsaicin-Konzentrationen zur Erzeugung einer Durchblutungssteigerung notwendig sind (Helme and McKernan, 1985). Die Nutzung einer höheren Dosierung des Capsaicins am Arm könnte demnach in einer Verstärkung der lokalen Mikroperfusion resultieren. Trotzdem sollte zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der zu testenden Stellen bedacht werden, dass eine standardisiert gleiche Konzentration für alle Areale zu bevorzugen ist. Als zweiter Verbesserungsvorschlag des Studiendesigns könnte eine längere Dauer der Datenerhebung erfolgen. Der jeweilige Bereich könnte 60, beziehungsweise 90 Minuten nach Stimulus-Gabe erneut gemessen werden. In verschiedenen Studien zur Mikrozirkulation wurde dies bereits umgesetzt (Sinclair et al., 2010). Zusammenfassend könnte das Stimulationsparadigma in Bezug auf den Arm durch eine oder beide der genannten Möglichkeiten in der Zukunft potenziell verbessert werden.

4.3 Fazit

Die Ergebnisse der Studie zeigen auf, dass durch Nutzung der LASCA- Technik ein bislang unbekannter, funktioneller Unterschied der 3 trigeminalen Äste gezeigt werden kann. Die Arbeit erlaubt nicht den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Unterschiedes zu verifizieren. Allerdings sind verschiedene Ansätze denkbar, welche in periphere, sowie zentrale Erklärungsansätze eingeteilt werden können.

In zahlreichen Forschungen der trigeminalen Anatomie konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ästen festgestellt werden (Bičanić, 2019; Joo et al., 2014;

Messlinger, 2019; Zheng et al., 2014). Im Verhältnis dazu besteht eine deutlich schlechter ausgeprägte Studienlage zur trigeminalen Physiologie sowie insbesondere der Unterschiede bezüglich V1, V2 und V3 (Edvinsson et al., 2020; Klein, 2019). Die gefundenen funktionellen Unterschiede zwischen den drei Ästen des Trigeminus sind am besten mit zwei Besonderheiten des ophthalmischen Astes des trigeminalen Nervs zu erklären: Zum einen der direkten funktionellen Modulierung der intrazerebralen Durchblutung durch den ersten Ast und zum anderen durch die spezifische Attacken Generierung (Kopfschmerzen) des limbischen Systems und hier besonders des Hypothalamus, der eine besondere funktionelle Konnektivität zwischen dem ersten trigeminalen Ast und dem Hypothalamus voraussetzt. Vermutlich sind diese Eigenschaften die Ursache für eine andere Besonderheit des trigeminalen Systems, welche in einer höheren CGRP-Rezeptordichte, möglicherweise einer höheren CGRP Konzentration und damit höherer Reaktivität des ersten Astes, gegenüber den anderen beiden trigeminalen Ästen resultiert.

5. Zusammenfassung/Abstract

Kopfschmerzen beruhen in Ihrer Pathophysiologie auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei eine maßgebliche Beteiligung des trigemino-nozizeptiven Systems in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte (Goadsby et al., 2017a). Der Neurotransmitter CGRP hat eine potente vasodilatatorische Wirkung und ihm kommt eine (patho-)physiologische Rolle bei der neurovaskulären Kopplung zu. Im Zuge der Migräneforschung konnte insbesondere CGRP als wesentlicher Einflussfaktor der Migräne identifiziert werden (Edvinsson, 2019). Es resultierte die Zulassung verschiedener CGRP-Antikörper, welche direkt in die Entstehungskaskade eingreifen (Goadsby et al., 2017b). Eine zentrale Fragestellung für die weitere Forschung ist daher, inwiefern ein Unterschied hinsichtlich der trigeminalen Versorgungsgebiete besteht. Verschiedene Forschungsarbeiten legen nahe, dass vor allem dem ersten Ast eine besondere Rolle im System zukommen könnte (May, 2018a; May et al., 2001). Zur weiteren Untersuchung bietet sich folglich ein Studiendesign mit punktueller, peripher-kutaner Stimulation von V1, V2 und V3 mittels Capsaicin bei gesunden Probandinnen an. Ein CGRP-Release kann durch Stimulation des TRPV1-Rezeptors, Capsaicin- oder hitzeinduziert, erreicht werden (Helme and McKernan, 1985). Die Nutzung des PeriCam PSI Systems erlaubt beruhend auf der LASCA-Technik aufgrund ihrer guten Reliabilität eine semiquantitative Bestimmung der Hautdurchblutung (Roustit et al., 2010). Das Ergebnis der Datenerhebung zeigt einen signifikanten Unterschied der trigeminalen Äste hinsichtlich ihrer Reaktion auf den Stimulus Capsaicin auf, wobei V1 die höchste Steigerung der peripheren Gewebepfusion gefolgt von V2 und zuletzt V3 aufweist. Dies zeigt auf, dass ein funktioneller Unterschied der trigeminalen Äste besteht. Der Unterschied kann potenziell auf anatomische oder physiologische, periphere oder zentrale Mechanismen zurückgeführt werden. Da das Verständnis des trigeminale Systems, wie beschrieben, in besonderem Maße für eine adäquate Weiterentwicklung pharmakologischer Therapeutika von Bedeutung ist, sollten weitere Studien zur Erforschung der trigeminalen Äste erfolgen.

The pathophysiology of headache is based on complex interactions of various factors, and a significant involvement of the trigemino-nociceptive system has been illustrated in multiple studies (Goadsby et al., 2017a). The neurotransmitter CGRP has a potent vasodilatory effect and it has a (patho-) physiological role in neurovascular coupling. In migraine research, especially CGRP could be identified as a major influencing factor to migraine (Edvinsson, 2019). Therefore, various CGRP antibodies were developed that directly modulate the signal cascade (Goadsby et al., 2017b). Consequently, a central question for further research is whether and to what the ophthalmic branch of the trigeminal nerve differs functionally from the other two branches. (May, 2018a; May et al., 2001). For further investigation, a study design with punctate, peripheral-cutaneous stimulation of V1, V2, and V3 using capsaicin in healthy subjects seems to be reasonable. Stimulation of the TRPV1 receptor, capsaicin- or heat-induced, leads to CGRP release (Helme and McKernan, 1985). The use of the PeriCam PSI system allows a semi quantitative determination of skin blood flow, based on LASCA technology. The reliability of this system has been proved in several studies and exhibits excellent test-retest results (Roustit et al., 2010). The result of our work showed a significant difference of the trigeminal branches regarding their response to the stimulus capsaicin, with V1 showing the highest increase in peripheral tissue perfusion, followed by V2 and lastly V3. This difference can potentially be attributed to anatomical or physiological, peripheral or central mechanisms causes. Since the understanding of the trigeminal system is of paramount importance for further understanding headache pathophysiology and development of pharmacological therapies, further studies are needed to investigate the specific functional characteristics of the three trigeminal branches.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
ATP.....	Adenosintriphosphat
CCD.....	Charge Coupled Device
CGRP.....	Calcitonin- Gene-Related Peptide
CREB.....	cAMP response element-binding protein
df.....	degree of freedom
DkTx.....	Doppelknoten-Toxin
EKR.....	extracellular regulated kinase
GDNF.....	glial-derived neurotrophic factor
HR.....	high resolution
ICHD-3.....	The International Classification of Headache Disorders 3rd edition
K+.....	Kalium-Ionen
LASCA.....	Laser Speckle Contrast Analysis
LDT.....	Laser Doppler Technik
LDF.....	Laser Doppler Flowmetry
LDI.....	Laser Doppler Imaging
Max.....	Maximum
MEK.....	Mitogen- activated protein kinase kinase
Min.....	Minimum
N.....	Nervus
n.....	Größe der Grundgesamtheit
Ncl.....	nucleus
NFAT.....	nuclear factor of activate T-cells
NGF.....	nerve growth factor
NRS.....	Numerische Ranking Skala
NR.....	normal resolution
RAF.....	rapidly accelerated fibrosarcoma
PGE2.....	Prostaglandin E2
PLA2.....	Phosholipase A2
ROI.....	Region of Interest

p.....	Signifikanzwert (probabilitas)
PU.....	Perfusion Unit
SD.....	Standardabweichung
SHU.....	Scoville Heat Unit
SP.....	Substanz P
STN.....	spinal trigeminal nucleus
TG.....	trigeminal ganglion
TN.....	trigeminal nerve
TOI.....	time of interest
TRPA.....	transient receptor potential ankyrin
TRPC.....	transient receptor potential channel
TRPM.....	transient receptor potential channel melastatin
TRPML.....	transient receptor potential channel mucolipin
TRPN.....	transient receptor potential n
TRPP.....	transient receptor potential polycystic
TRPV.....	transient receptor potential vanilloid
TOI.....	time of interest
V1.....	N. ophthalmicus
V2.....	N. maxillaris
V3.....	N. mandibularis

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Genese noxischer Substanzen, welche zur Stimulation oder Aktivierung der Nozizeptoren führen. (Abb. nach Pape et al., 2019).	9
Abbildung 2: Darstellung des TRPV1 Aufbaus sowie der zugehörigen Signalkaskade. (Abb. nach Thiel et al., 2020).	12
Abbildung 3: Somatotopie des N. trigeminus auf Hirnstammebene (Abb. nach Warren et al., 2018)	16
Abbildung 4: Darstellung der bedeutendsten anatomischen Gegebenheiten des N. trigeminus. (Abb. nach von Arx et al., 2017).	17
Abbildung 5: Strukturformel von Capsaicin. (Abb. nach Reyes-Escogido et al., 2011) ...	19
Abbildung 6: Darstellung eines Speckle-Musters. (Abb. nach “PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.)	22
Abbildung 7: Darstellung des zugehörigen Scannerkopfes. (Abb. nach “PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.)	23
Abbildung 8: Darstellung des PeriCam PSI NR Systems (Normal Resolution). (Abb. nach “PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA,” n.d.)	25
Abbildung 9: Darstellung des Doppler-Effekts. (Abb. nach Chen et al., 2011).	26
Abbildung 10: Die Darstellung zeigt eine Probandin nach Beendigung der Studienvorbereitungen.	34
Abbildung 11: Darstellung des Studiendesigns im Gesicht sowie direkte Gegenüberstellung zu den anatomischen Grundlagen des N. trigeminus (Abb. nach Masuhr et al., 2013)	35
Abbildung 12: Darstellung des Studiendesigns.	37
Abbildung 13: Darstellung eines beispielhaften Baseline-Bildes (links) im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Capsaicinapplikation (rechts)	38
Abbildung 14: Überblick der Datenerhebung von Beispielprobandin 1	42
Abbildung 15: Überblick der Datenerhebung von Beispielprobandin 2	42
Abbildung 16: Exemplarische Datenerhebung an Beispielprobandin 3	43
Abbildung 17: Exemplarische Datenerhebung an Beispielprobandin 4	43

8. Literaturverzeichnis

- Abdallah, K., Artola, A., Monconduit, L., Dallel, R., Luccarini, P., 2013. Bilateral Descending Hypothalamic Projections to the Spinal Trigeminal Nucleus Caudalis in Rats. *PLoS ONE* 8, e73022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073022>
- Ahern, G.P., 2005. Extracellular Cations Sensitize and Gate Capsaicin Receptor TRPV1 Modulating Pain Signaling. *J. Neurosci.* 25, 5109–5116. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0237-05.2005>
- Aigner, M., Lukas, J.R., Denk, M., Ziya-Ghazvini, F., Kaider, A., Mayr, R., 2000. Somatotopic Organization of Primary Afferent Perikarya of the Guinea-pig Extraocular Muscles in the Trigeminal Ganglion: a Post-mortem Dil-tracing Study. *Exp. Eye Res.* 70, 411–418. <https://doi.org/10.1006/exer.1999.0828>
- Alemzadeh-Ansari, M.J., Ansari, M.A., Zakeri, M., Haghjoo, M., 2019. Influence of radiant exposure and repetition rate in infrared neural stimulation with near-infrared lasers. *Lasers Med. Sci.* 34, 1555–1566. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02741-4>
- Allen, L.A., Terashvili, M., Gifford, A., Lombard, J.H., 2020. Evaluation of Cerebral Blood Flow Autoregulation in the Rat Using Laser Doppler Flowmetry. *J. Vis. Exp.* 60540. <https://doi.org/10.3791/60540>
- Amadesi, S., Cottrell, G.S., Divino, L., Chapman, K., Grady, E.F., Bautista, F., Karanjia, R., Barajas-Lopez, C., Vanner, S., Vergnolle, N., Bunnett, N.W., 2006. Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase C ϵ - and A-dependent mechanisms in rats and mice: PAR₂-mediated TRPV1 sensitization. *J. Physiol.* 575, 555–571. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111534>
- Amaya, F., Shimosato, G., Nagano, M., Ueda, M., Hashimoto, S., Tanaka, Y., Suzuki, H., Tanaka, M., 2004. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia: Trophic factor and inflammatory TRPV1 induction. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2303–2310. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03701.x>
- Apkarian, A.V., 2018. Nociception, Pain, Consciousness, and Society: A Plea for Constrained Use of Pain-related Terminologies. *J. Pain* 19, 1253–1255. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.05.010>
- Armstrong, S.A., Herr, M.J., 2020. Physiology, Nociception, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Arvidsson, J., 1982. Somatotopic organization of vibrissae afferents in the trigeminal sensory nuclei of the rat studied by transganglionic transport of HRP. *J. Comp. Neurol.* 211, 84–92. <https://doi.org/10.1002/cne.902110108>
- Ashton, J., Jones, P.A., 2019. The Reliability of Using a Laser Device to Assess Deceleration Ability. *Sports* 7, 191. <https://doi.org/10.3390/sports7080191>
- Backonja, M.M., Malan, T.P., Vanhove, G.F., Tobias, J.K., 2010. NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study with an Open-Label Extension. *Pain Med.* 11, 600–608. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00793.x>
- Bahreini, M., Jalili, M., Moradi-Lakeh, M., 2015. A Comparison of Three Self-Report Pain Scales in Adults With Acute Pain. *J. Emerg. Med.* 48, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.07.039>
- Baliki, M.N., Apkarian, A.V., 2015. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* 87, 474–491. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>
- Baranowski, R., Lynn, B., Pini, A., 1986. The effects of locally applied capsaicin on conduction in cutaneous nerves in four mammalian species. *Br. J. Pharmacol.* 89, 267–276. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb10256.x>

- Bathla, G., Hegde, A.N., 2013. The trigeminal nerve: An illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clin. Radiol.* 68, 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.05.019>
- Benítez-Angeles, M., Morales-Lázaro, S.L., Juárez-González, E., Rosenbaum, T., 2020. TRPV1: Structure, Endogenous Agonists, and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
- Bičanić, I., 2019. The Anatomy of Orofacial Innervation. *Acta Clin. Croat.* <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.05>
- Binzoni, T., Humeau-Heurtier, A., Abraham, P., Mahe, G., 2013. Blood Perfusion Values of Laser Speckle Contrast Imaging and Laser Doppler Flowmetry: Is a Direct Comparison Possible? *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 60, 1259–1265. <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2232294>
- Birnbaumer, L., Yidirim, E., Abramowitz, J., 2003. A comparison of the genes coding for canonical TRP channels and their M, V and P relatives. *Cell Calcium* 33, 419–432. [https://doi.org/10.1016/S0143-4160\(03\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S0143-4160(03)00068-X)
- Bode, A.M., Dong, Z., 2011. The Two Faces of Capsaicin: Figure 1. *Cancer Res.* 71, 2809–2814. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3756>
- Bohár, Z., Fejes-Szabó, A., Tar, L., Varga, H., Tajti, J., Párdutz, Á., Vécsei, L., 2013. Evaluation of c-Fos immunoreactivity in the rat brainstem nuclei relevant in migraine pathogenesis after electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 34, 1597–1604. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1292-1>
- Bohlen, C.J., Priel, A., Zhou, S., King, D., Siemens, J., Julius, D., 2010. A Bivalent Tarantula Toxin Activates the Capsaicin Receptor, TRPV1, by Targeting the Outer Pore Domain. *Cell* 141, 834–845. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.052>
- Bolognese, P., Miller, J.I., Heger, I.M., Milhorat, T.H., 1993. Laser-Doppler Flowmetry in Neurosurgery: *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 5, 151–158. <https://doi.org/10.1097/00008506-199307000-00004>
- Borges, A., Casselman, J., 2010. Imaging the trigeminal nerve. *Eur. J. Radiol.* 74, 323–340. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.006>
- Børte, S., Zwart, J.-A., Stensland, S.Ø., Hagen, K., Winsvold, B.S., 2019. Parental migraine in relation to migraine in offspring: Family linkage analyses from the HUNT Study. *Cephalalgia* 39, 854–862. <https://doi.org/10.1177/0333102419828989>
- Bourne, S., Machado, A.G., Nagel, S.J., 2014. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 25, 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.06.001>
- Bradshaw, H.B., Raboune, S., Hollis, J.L., 2013. Opportunistic activation of TRP receptors by endogenous lipids: Exploiting lipidomics to understand TRP receptor cellular communication. *Life Sci.* 92, 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.11.008>
- Briers, J.D., 2001. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol. Meas.* 22, R35–R66. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/22/4/201>
- Bron, R., Klesse, L.J., Shah, K., Parada, L.F., Winter, J., 2003. Activation of Ras is necessary and sufficient for upregulation of vanilloid receptor type 1 in sensory neurons by neurotrophic factors. *Mol. Cell. Neurosci.* 22, 118–132. [https://doi.org/10.1016/S1044-7431\(02\)00022-2](https://doi.org/10.1016/S1044-7431(02)00022-2)
- Caterina, M., Pang, Z., 2016. TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. *Pharmaceuticals* 9, 77. <https://doi.org/10.3390/ph9040077>
- Chai, Y., Chen, M., Zhang, Weijie, Zhang, Wenhao, 2014. Somatotopic organization of trigeminal ganglion: three-dimensional reconstruction of three divisions. *J. Craniofac. Surg.* 25, 1882–1884. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000994>
- Charbit, A.R., Akerman, S., Holland, P.R., Goadsby, P.J., 2009. Neurons of the Dopaminergic/Calcitonin Gene-Related Peptide A11 Cell Group Modulate Neuronal Firing in the Trigeminal Complex: An Electrophysiological and Immunohistochemical Study. *J. Neurosci.* 29, 12532–12541. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2887-09.2009>

- Chen, J., Wang, Y., Jia, B., Geng, T., Li, X., Feng, L., Qian, W., Liang, B., Zhang, X., Gu, M., Zhuang, S., 2011. Observation of the inverse Doppler effect in negative-index materials at optical frequencies. *Nat. Photonics* 5, 239–242. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2011.17>
- Cheng, X.-Y., Chen, C., He, S.-F., Huang, C.-X., Zhang, L., Chen, Z.-W., Zhang, Y., 2019. Spinal NGF induces anti-intrathecal opioid-initiated cardioprotective effect via regulation of TRPV1 expression. *Eur. J. Pharmacol.* 844, 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.007>
- Chu, Y.-Y., Yu, D.-Y., Chang, C.-W., Fang, F., Liao, H.-T., 2017. Determination of a threshold compromise value for the perfusion index by laser Doppler imaging after digital revascularization. *J. Hand Surg. Eur. Vol.* 42, 633–639. <https://doi.org/10.1177/1753193416680561>
- Cohen, M., Quintner, J., van Rysewyk, S., 2018. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *PAIN Rep.* 3, e634. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>
- Cook, A.D., Christensen, A.D., Tewari, D., McMahon, S.B., Hamilton, J.A., 2018. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends Immunol.* 39, 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.12.003>
- Costa, N., Ferreira, M.L., Setchell, J., Makovey, J., Dekroo, T., Downie, A., Diwan, A., Koes, B., Natvig, B., Vicenzino, B., Hunter, D., Roseen, E.J., Rasmussen-Barr, E., Guillemin, F., Hartvigsen, J., Bennell, K., Costa, L., Macedo, L., Pinheiro, M., Underwood, M., Van Tulder, M., Johansson, M., Enthoven, P., Kent, P., O’Sullivan, P., Suri, P., Genevay, S., Hodges, P.W., 2019. A Definition of “Flare” in Low Back Pain: A Multiphase Process Involving Perspectives of Individuals With Low Back Pain and Expert Consensus. *J. Pain* 20, 1267–1275. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.009>
- Cross, M., Dubouis, L., Mangin, M., Hunter, D.J., March, L., Hawker, G., Guillemin, F., 2017. Defining Flare in Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Systematic Literature Review — OMERACT Virtual Special Interest Group. *J. Rheumatol.* 44, 1920–1927. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161107>
- Cutolo, M., Vanhaecke, A., Ruaro, B., Deschepper, E., Ickinger, C., Melsens, K., Piette, Y., Trombetta, A.C., De Keyser, F., Smith, V., 2018. Is laser speckle contrast analysis (LASCA) the new kid on the block in systemic sclerosis? A systematic literature review and pilot study to evaluate reliability of LASCA to measure peripheral blood perfusion in scleroderma patients. *Autoimmun. Rev.* 17, 775–780. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.023>
- Cyr, M.-P., Pinard, A., Dubois, O., Morin, M., 2019. Reliability of vulvar blood perfusion in women with provoked vestibulodynia using laser Doppler perfusion imaging and laser speckle imaging. *Microvasc. Res.* 121, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.08.001>
- Dai, Y., 2004. Proteinase-Activated Receptor 2-Mediated Potentiation of Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1 Activity Reveals a Mechanism for Proteinase-Induced Inflammatory Pain. *J. Neurosci.* 24, 4293–4299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-04.2004>
- Daniel, P.M., 1976. Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. *J. Clin. Pathol.* s1-7, 1–7. <https://doi.org/10.1136/jcp.s1-7.1.1>
- de Boer, I., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Terwindt, G.M., 2019. Advance in genetics of migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 32, 413–421. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000687>
- Della Rossa, A., Cazzato, M., d’Ascanio, A., Tavoni, A., Bencivelli, W., Pepe, P., Mosca, M., Baldini, C., Rossi, M., Bombardieri, S., 2013. Alteration of microcirculation is a hallmark of very early systemic sclerosis patients: a laser speckle contrast analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 31, 109–114.
- Diver, M.M., Cheng, Y., Julius, D., 2019. Structural insights into TRPM8 inhibition and desensitization. *Science* 365, 1434–1440. <https://doi.org/10.1126/science.aax6672>

- Domoki, F., Zölei, D., Oláh, O., Tóth-Szűki, V., Hopp, B., Bari, F., Smausz, T., 2012. Evaluation of laser-speckle contrast image analysis techniques in the cortical microcirculation of piglets. *Microvasc. Res.* 83, 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.01.003>
- Döring, K., Best, C., Birklein, F., Krämer, H.H., 2015. Zolmitriptan inhibits neurogenic inflammation and pain during electrical stimulation in human skin: Zolmitriptan and primary nociceptive afferents. *Eur. J. Pain* 19, 966–972. <https://doi.org/10.1002/ejp.622>
- Dray, A., Perkins, M., 1993. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* 16, 99–104. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90133-7)
- Dubin, A.E., Patapoutian, A., 2010. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J. Clin. Invest.* 120, 3760–3772. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Edvinsson, J.C.A., Viganò, A., Alekseeva, A., Alieva, E., Arruda, R., De Luca, C., D’Ettore, N., Frattale, I., Kurnukhina, M., Macerola, N., Malenkova, E., Maiorova, M., Novikova, A., Řehulka, P., Rapaccini, V., Roshchina, O., Vanderschueren, G., Zvaune, L., Andreou, A.P., Haanes, K.A., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS), 2020. The fifth cranial nerve in headaches. *J. Headache Pain* 21, 65. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1>
- Edvinsson, L., 2019. Role of CGRP in Migraine. *Handb. Exp. Pharmacol.* 255, 121–130. https://doi.org/10.1007/164_2018_201
- Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., Krause, D.N., 2018. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Eftekhari, S., Edvinsson, L., 2011. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci.* 12, 112. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-112>
- Eftekhari, S., Gaspar, R.C., Roberts, R., Chen, T.-B., Zeng, Z., Villarreal, S., Edvinsson, L., Salvatore, C.A., 2016. Localization of CGRP receptor components and receptor binding sites in rhesus monkey brainstem: A detailed study using in situ hybridization, immunofluorescence, and autoradiography: CGRP Receptor Components in Monkey Brainstem. *J. Comp. Neurol.* 524, 90–118. <https://doi.org/10.1002/cne.23828>
- Eppley, B.L., Snyders, R.V., 1991. Microanatomic analysis of the trigeminal nerve and potential nerve graft donor sites. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49, 612–618. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(91\)90343-K](https://doi.org/10.1016/0278-2391(91)90343-K)
- Eun, H.C., 1995. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry. *Clin. Dermatol.* 13, 337–347. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(95\)00080-Y](https://doi.org/10.1016/0738-081X(95)00080-Y)
- Ezure, H., Goto, N., Nonaka, N., Goto, J., Tani, H., 2001. Morphometric Analysis of the Human Trigeminal Nerve. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 78, 49–53. https://doi.org/10.2535/ofaj1936.78.2-3_49
- Feindel, W., Penfield, W., McNaughton, F., 1960. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 10, 555–555. <https://doi.org/10.1212/WNL.10.6.555>
- Fraser, C.L., Hepschke, J.L., Jenkins, B., Prasad, S., 2019. Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and Treatment Options. *Semin. Neurol.* 39, 739–748. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700525>
- Fredriksson, I., Larsson, M., 2016. On the equivalence and differences between laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast analysis. *J. Biomed. Opt.* 21, 126018. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.12.126018>
- Frerichs, K.U., Feuerstein, G.Z., 1990. Laser-doppler flowmetry: A review of its application for measuring cerebral and spinal cord blood flow. *Mol. Chem. Neuropathol.* 12, 55–70. <https://doi.org/10.1007/BF03160057>
- Gan, Y., Miao, M., Zheng, L., Liu, H., 2017. Temporal Doppler Effect and Future Orientation: Adaptive Function and Moderating Conditions: Future Orientation and Doppler Effect. *J. Pers.* 85, 313–325. <https://doi.org/10.1111/jopy.12242>

- Gaul, C., Meßlinger, K., Holle-Lee, D., Neeb, L., 2017. Pathophysiologie von Kopfschmerzerkrankungen. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 142, 402–408. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111694>
- Gazerani, P., Andersen, O.K., Arendt-Nielsen, L., 2005. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain* 118, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.009>
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1997. The Somatosensory Cortex of Human: Cytoarchitecture and Regional Distributions of Receptor-Binding Sites. *NeuroImage* 6, 27–45. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0271>
- Ghouth, N., Duggal, M.S., Kang, J., Nazzal, H., 2019. A Diagnostic Accuracy Study of Laser Doppler Flowmetry for the Assessment of Pulpal Status in Children’s Permanent Incisor Teeth. *J. Endod.* 45, 543–548. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.01.017>
- Goadsby, P.J., Duckworth, J.W., 1987. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 253, R270–R274. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.253.2.R270>
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., 1994. Peripheral and Central Trigemino-vascular Activation in Cat is Blocked by the Serotonin (5HT)-1 D Receptor Agonist 311C90. *Headache J. Head Face Pain* 34, 394–399. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3407394.x>
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., 2019. Pathophysiology of Migraine. *Neurol. Clin.* 37, 651–671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S., 2017a. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* 97, 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- Goadsby, P.J., Hoskin, K.L., 1997. The distribution of trigemino-vascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J. Anat.* 190, 367–375. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19030367.x>
- Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., Sampa, S., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A., 2017b. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 377, 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
- Gonella, M., Fischbein, N., So, Y., 2009. Disorders of the Trigeminal System. *Semin. Neurol.* 29, 036–044. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124021>
- Gonik, M.M., Mishin, A.B., Zimnyakov, D.A., 2002. Visualization of Blood Microcirculation Parameters in Human Tissues by Time-Integrated Dynamic Speckles Analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 972, 325–330. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04591.x>
- Gonzalez, G., Onofrio, B.M., Kerr, F.W.L., 1975. Vasodilator system for the face. *J. Neurosurg.* 42, 696–703. <https://doi.org/10.3171/jns.1975.42.6.0696>
- González-Ramírez, R., Chen, Y., Liedtke, W.B., Morales-Lázaro, S.L., 2017. TRP Channels and Pain, in: Emir, T.L.R. (Ed.), *Neurobiology of TRP Channels*. CRC Press, Boca Raton : CRC Press, 2017., pp. 125–148. <https://doi.org/10.4324/9781315152837-8>
- Gormley, P., Kurki, M.I., Hiekkala, M.E., Veerapen, K., Häppölä, P., Mitchell, A.A., Lal, D., Palta, P., Surakka, I., Kaunisto, M.A., Hämäläinen, E., Vepsäläinen, S., Havanka, H., Harno, H., Ilmavirta, M., Nissilä, M., Säkö, E., Sumelahti, M.-L., Liukkonen, J., Sillanpää, M., Metsähonkala, L., Koskinen, S., Lehtimäki, T., Raitakari, O., Männikkö, M., Ran, C., Belin, A.C., Jousilahti, P., Anttila, V., Salomaa, V., Artto, V., Färkkilä, M., Runz, H., Daly, M.J., Neale, B.M., Ripatti, S., Kallela, M., Wessman, M., Palotie, A., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R.K., Bryc, K., Elson, S.L., Fontanillas, P., Furlotte, N.A., Huber, K.E., Kleinman, A., Litterman, N.K., McCreight, J.C., McIntyre, M.H., Mountain, J.L., Northover, C.A.M., Pitts, S.J., Sathirapongsasuti, J.F., Sazonova, O.V., Shelton, J.F., Shringarpure, S., Tian, C., Tung, J.Y., Vacic, V., Wilson, C.H., Anttila, V., Artto, V., Belin, A.C., Boomsma, D.I., Børte, S., Chasman, D.I., Cherkas, L., Christensen, A.F., Cormand, B., Cuenca-Leon, E., Davey-Smith, G., Dichgans, M., van Duijn, C., Esko, T., Esserlind, A.-L., Ferrari, M.D., Frants, R.R., Freilinger, T., Furlotte, N., Gormley, P., Griffiths, L., Hamalainen, E., Hansen, T.F.,

- Hiekkala, M., Ikram, M.A., Ingason, A., Järvelin, M.-R., Kajanne, R., Kallela, M., Kaprio, J., Kaunisto, M., Kubisch, C., Kurki, M., Kurth, T., Launer, L., Lehtimäki, T., Lessel, D., Ligthart, L., Litterman, N., van den Maagdenberg, A., Macaya, A., Malik, R., Mangino, M., McMahon, G., Müller-Myhsok, B., Neale, B.M., Northover, C., Nyholt, D.R., Olesen, J., Palotie, A., Palta, P., Pedersen, L., Pedersen, N., Posthuma, D., Pozo-Rosich, P., Pressman, A., Quaye, L., Raitakari, O., Schürks, M., Sintas, C., Stefansson, K., Stefansson, H., Steinberg, S., Strachan, D., Terwindt, G., Vila-Pueyo, M., Wessman, M., Winsvold, B.S., Wrenthall, W., Zhao, H., Zwart, J.-A., 2018. Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families. *Neuron* 98, 743-753.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.014>
- Greenspan, J.D., 1997. Nociceptors and the peripheral nervous system's role in pain. *J. Hand Ther.* 10, 78–85. [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(97\)80062-2](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(97)80062-2)
- Gross, F., Üçeyler, N., 2020. Mechanisms of small nerve fiber pathology. *Neurosci. Lett.* 737, 135316. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135316>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018. . *Cephalalgia* 38, 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Helme, R.D., McKernan, S., 1985. Neurogenic flare responses following topical application of capsaicin in humans. *Ann. Neurol.* 18, 505–509. <https://doi.org/10.1002/ana.410180414>
- Hop, M.J., Stekelenburg, C.M., Hiddingh, J., Kuipers, H.C., Middelkoop, E., Nieuwenhuis, M.K., Polinder, S., van Baar, M.E., 2016. Cost-Effectiveness of Laser Doppler Imaging in Burn Care in The Netherlands: A Randomized Controlled Trial. *Plast. Reconstr. Surg.* 137, 166e–176e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001900>
- Hoskin, K.L., Kaube, H., Goadsby, P.J., 1996. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine: A c-Fos and electrophysiological study. *Brain* 119, 249–256. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.249>
- Humeau, A., Steenbergen, W., Nilsson, H., Strömberg, T., 2007. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches. *Med. Biol. Eng. Comput.* 45, 421–435. <https://doi.org/10.1007/s11517-007-0170-5>
- Humeau-Heurtier, A., Buard, B., Mahe, G., Abraham, P., 2012. Laser speckle contrast imaging of the skin: interest in processing the perfusion data. *Med. Biol. Eng. Comput.* 50, 103–105. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0856-6>
- Inagaki, S., Kito, S., Kubota, Y., Girgis, S., Hillyard, C.J., Macintyre, I., 1986. Autoradiographic localization of calcitonin gene-related peptide binding sites in human and rat brains. *Brain Res.* 374, 287–298. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90423-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90423-3)
- Iyengar, S., Johnson, K.W., Ossipov, M.H., Aurora, S.K., 2019. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache J. Head Face Pain* 59, 659–681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
- Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J., 1967. DIRECT EVIDENCE FOR NEUROGENIC INFLAMMATION AND ITS PREVENTION BY DENERVATION AND BY PRETREATMENT WITH CAPSAICIN. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 31, 138–151. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x>
- Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J., Jancsó, N., 1970. Stimulation and desensitization of the hypothalamic heat-sensitive structures by capsaicin in rats. *J. Physiol.* 208, 449–459. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1970.sp009130>
- Joo, W., Yoshioka, F., Funaki, T., Mizokami, K., Rhoton, A.L., 2014. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve: Microsurgical Anatomy of the Trigeminal Nerve. *Clin. Anat.* 27, 61–88. <https://doi.org/10.1002/ca.22330>
- Kaneko, Y., Szallasi, A., 2014. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective: Clinical perspective on TRPs. *Br. J. Pharmacol.* 171, 2474–2507. <https://doi.org/10.1111/bph.12414>

- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, Ozgur, Dikme, Ozlem, 2018. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am. J. Emerg. Med.* 36, 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- Kennedy, W.R., Vanhove, G.F., Lu, S., Tobias, J., Bley, K.R., Walk, D., Wendelschafer-Crabb, G., Simone, D.A., Selim, M.M., 2010. A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Effects of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, on Epidermal Nerve Fiber Density and Sensory Function in Healthy Volunteers. *J. Pain* 11, 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.019>
- Kerem, G., Yoshimoto, M., Yamamoto, N., Yang, C.-Y., Xue, H.-G., Ito, H., 2005. Somatotopic Organization of the Trigeminal Ganglion Cells in a Cichlid Fish, *Oreochromis (Tilapia) niloticus*. *Brain. Behav. Evol.* 65, 109–126. <https://doi.org/10.1159/000082980>
- Kerfl, F.W.L., Kruger, L., Schwassmann, H.O., Stern, R., 1968. Somatotopic organization of mechanoreceptor units in the trigeminal nuclear complex of the macaque. *J. Comp. Neurol.* 134, 127–143. <https://doi.org/10.1002/cne.901340202>
- Khalili, N., Wendelschafer-Crabb, G., Kennedy, W.R., Simone, D.A., 2001. Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. *Pain* 91, 241–250. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00444-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00444-9)
- Kim, D.W., Washington, P.W., Wang, Z.Q., Lin, S.H., Sun, C., Ismail, B.T., Wang, H., Jiang, L., Blackshaw, S., 2020. The cellular and molecular landscape of hypothalamic patterning and differentiation from embryonic to late postnatal development. *Nat. Commun.* 11, 4360. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18231-z>
- Kirby, J.S., Moore, B., Leiphart, P., Shumaker, K., Mammis-Gierbolini, A., Benhadou, F., del Marmol, V., 2019. A narrative review of the definition of ‘flare’ in hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* bjd.18035. <https://doi.org/10.1111/bjd.18035>
- Klein, A.H., 2019. The orotrigeminal system, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 205–216. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00013-7>
- Kokotis, P., Schmelz, M., Papagianni, A.E., Zambelis, T., Karandreas, N., 2017. Decreased Axon Flare Reaction to Electrical Stimulation in Patients With Chronic Demyelinating Inflammatory Polyneuropathy: *J. Clin. Neurophysiol.* 34, 101–106. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000294>
- Koletsos, N., Gkaliagkousi, E., Lazaridis, A., Triantafyllou, A., Anyfanti, P., Dolgyras, P., Dipla, K., Galanopoulou, V., Aslanidis, S., Douma, S., 2020. Skin microvascular dysfunction in systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular risk factors. *Rheumatology* keaa722. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa722>
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H.E., Wahren, L.K., 1994. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 117, 579–591. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.579>
- Korel, F., Bağdatlioğlu, N., Balaban, M.Ö., Hişil, Y., 2002. Ground Red Peppers: Capsaicinoids Content, Scoville Scores, and Discrimination by an Electronic Nose. *J. Agric. Food Chem.* 50, 3257–3261. <https://doi.org/10.1021/jf010537b>
- Kouadio, A.A., Jordana, F., Koffi, N.J., Le Bars, P., Soueidan, A., 2018. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Arch. Oral Biol.* 86, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.11.009>
- Lang, R., Zimmer, R., 1974. Neurogenic control of cerebral blood flow. *Exp. Neurol.* 43, 143–161. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90138-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90138-1)
- Lawson, S.N., Fang, X., Djouhri, L., 2019. Nociceptor subtypes and their incidence in rat lumbar dorsal root ganglia (DRGs): focussing on C-polymodal nociceptors, A β -nociceptors, moderate pressure receptors and their receptive field depths. *Curr. Opin. Physiol.* 11, 125–146. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.10.005>
- Le Bars, P., Niagha, G., Kouadio, A.A., Demoersman, J., Roy, E., Armengol, V., Soueidan, A., 2016. Pilot Study of Laser Doppler Measurement of Flow Variability in the Microcirculation of the Palatal Mucosa. *BioMed Res. Int.* 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/5749150>

- Le, T.M., Paul, J.S., Al-Nashash, H., Tan, A., Luft, A.R., Sheu, F.S., Ong, S.H., 2007. New Insights into Image Processing of Cortical Blood Flow Monitors Using Laser Speckle Imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 26, 833–842. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.892643>
- Ledowski, T., 2019. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br. J. Anaesth.* 123, e312–e321. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.024>
- Legrain, V., Mancini, F., Sambo, C.F., Torta, D.M., Ronga, I., Valentini, E., 2012. Cognitive aspects of nociception and pain. Bridging neurophysiology with cognitive psychology. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 42, 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.003>
- Liao, M., Cao, E., Julius, D., Cheng, Y., 2013. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature* 504, 107–112. <https://doi.org/10.1038/nature12822>
- Lloyd, D.M., McGlone, F.P., Yosipovitch, G., 2015. Somatosensory pleasure circuit: from skin to brain and back. *Exp. Dermatol.* 24, 321–324. <https://doi.org/10.1111/exd.12639>
- Luo, L., Wang, Y., Li, B., Xu, L., Kamau, P.M., Zheng, J., Yang, F., Yang, S., Lai, R., 2019. Molecular basis for heat desensitization of TRPV1 ion channels. *Nat. Commun.* 10, 2134. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09965-6>
- Lv, X., Wu, Z., Li, Y., 2014. Innervation of the cerebral dura mater. *Neuroradiol. J.* 27, 293–298. <https://doi.org/10.15274/NRJ-2014-10052>
- Mandadi, S., Tominaga, T., Numazaki, M., Murayama, N., Saito, N., Armati, P.J., Roufogalis, B.D., Tominaga, M., 2006. Increased sensitivity of desensitized TRPV1 by PMA occurs through PKCε-mediated phosphorylation at S800. *Pain* 123, 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.016>
- Marfurt, C.F., 1981. The somatotopic organization of the cat trigeminal ganglion as determined by the horseradish peroxidase technique. *Anat. Rec.* 201, 105–118. <https://doi.org/10.1002/ar.1092010113>
- Marfurt, C.F., Echtenkamp, S.F., 1988. Central projections and trigeminal ganglion location of corneal afferent neurons in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J. Comp. Neurol.* 272, 370–382. <https://doi.org/10.1002/cne.902720307>
- Masuhr, K.F., Masuhr, F., Neumann, M. (Eds.), 2013. *Neurologie*, 7th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-003-106487>
- May, A., 2018a. The exceptional role of the first division of the trigeminal nerve. *Pain* 159 Suppl 1, S81–S84. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001239>
- May, A., 2018b. The exceptional role of the first division of the trigeminal nerve. *Pain* 159, S81–S84. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001239>
- May, A., Büchel, C., Turner, R., Goadsby, P.J., 2001. Magnetic Resonance Angiography in Facial and other Pain: Neurovascular Mechanisms of Trigeminal Sensation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 1171–1176. <https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00005>
- May, A., Burstein, R., 2019. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia* 39, 1710–1719. <https://doi.org/10.1177/0333102419867280>
- May, A., Goadsby, P.J., 1999. The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 115–127. <https://doi.org/10.1097/00004647-199902000-00001>
- May, A., Svensson, P., 2017. One nerve, three divisions, two professions and nearly no crosstalk?: Cephalalgia. <https://doi.org/10.1177/0333102417704605>
- Mayberg, M., Langer, R., Zervas, N., Moskowitz, M., 1981. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 213, 228–230. <https://doi.org/10.1126/science.6166046>
- 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. *J. Comp. Neurol.* 223, 46–56. <https://doi.org/10.1002/cne.902230105>

- McGlone, F., Wessberg, J., Olausson, H., 2014. Discriminative and Affective Touch: Sensing and Feeling. *Neuron* 82, 737–755. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.001>
- Messlinger, K., 2019. Definition von Nozizeption und Schmerz, in: Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (Eds.), *Physiologie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Miao, P., Li, M., Fontenelle, H., Bezerianos, A., Qiu, Y., Tong, S., 2009. Imaging the Cerebral Blood Flow With Enhanced Laser Speckle Contrast Analysis (eLASCA) by Monotonic Point Transformation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 56, 1127–1133. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.2006855>
- Micheels, J., Aisbjorn, B., Sorensen, B., 1984. Laser doppler flowmetry. A new non-invasive measurement of microcirculation in intensive care? *Resuscitation* 12, 31–39. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(84\)90056-X](https://doi.org/10.1016/0300-9572(84)90056-X)
- Millet, C., Roustit, M., Blaise, S., Cracowski, J.L., 2011. Comparison between laser speckle contrast imaging and laser Doppler imaging to assess skin blood flow in humans. *Microvasc. Res.* 82, 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2011.06.006>
- Mitsi, V., Zachariou, V., 2016. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience* 338, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.017>
- Mongkolpun, W., Orbegozo, D., Cordeiro, C.P.R., Franco, C.J.C.S., Vincent, J.-L., Creteur, J., 2020. Alterations in Skin Blood Flow at the Fingertip Are Related to Mortality in Patients With Circulatory Shock: *Crit. Care Med.* 48, 443–450. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004177>
- Myasoedova, E., Crowson, C.S., Giblon, R.E., McCarthy-Fruin, K., Schaffer, D.E., Wright, K., Matteson, E.L., Davis, J.M., 2019. Optimization of flare management in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. *Clin. Rheumatol.* 38, 3025–3032. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04664-5>
- Nakanishi, M., Hata, K., Nagayama, T., Sakurai, T., Nishisho, T., Wakabayashi, H., Hiraga, T., Ebisu, S., Yoneda, T., 2010. Acid Activation of Trpv1 Leads to an Up-Regulation of Calcitonin Gene-related Peptide Expression in Dorsal Root Ganglion Neurons via the CaMK-CREB Cascade: A Potential Mechanism of Inflammatory Pain. *Mol. Biol. Cell* 21, 2568–2577. <https://doi.org/10.1091/mbc.e10-01-0049>
- Nash, P.G., Macefield, V.G., Klineberg, I.J., Gustin, S.M., Murray, G.M., Henderson, L.A., 2010. Bilateral activation of the trigeminothalamic tract by acute orofacial cutaneous and muscle pain in humans. *Pain* 151, 384–393. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.027>
- Neubert, J.K., Widmer, C.G., Malphurs, W., Rossi, H.L., Vierck, C.J., Caudle, R.M., 2005. Use of a novel thermal operant behavioral assay for characterization of orofacial pain sensitivity. *Pain* 116, 386–395. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.05.011>
- Ngassapa, D.N., 1996. Comparison of functional characteristics of intradental A- and C-nerve fibres in dental pain. *East Afr. Med. J.* 73, 207–209.
- O'Connor, T., van der Kooy, D., 1988. Enrichment of a vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in the trigeminal sensory projection to the intracranial arteries. *J. Neurosci.* 8, 2468–2476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-07-02468.1988>
- Oh, U., Hwang, S., Kim, D., 1996. Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 16, 1659–1667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-05-01659.1996>
- Okada, Y., Reinach, P.S., Shirai, K., Kitano-Izutani, A., Miyajima, M., Yamanaka, O., Sumioka, T., Saika, S., 2015. Transient Receptor Potential Channels and Corneal Stromal Inflammation: *Cornea* 34, S136–S141. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000602>
- Othman, Z.A.A., Ahmed, Y.B.H., Habila, M.A., Ghafar, A.A., 2011. Determination of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in Capsicum Fruit Samples using High Performance Liquid Chromatography. *Molecules* 16, 8919–8929. <https://doi.org/10.3390/molecules16108919>
- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R., Brenner, B., Georg Thieme Verlag KG, 2019. *Physiologie*.

- Park, D., Hwang, J., Jang, K., Han, D., Ahn, K., Baik, B., 1998. Use of Laser Doppler Flowmetry for Estimation of the Depth of Burns: *Plast. Reconstr. Surg.* 101, 1516–1523. <https://doi.org/10.1097/00006534-199805000-00014>
- Peng Miao, Rege, A., Nan Li, Thakor, N.V., Shanbao Tong, 2010. High Resolution Cerebral Blood Flow Imaging by Registered Laser Speckle Contrast Analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57, 1152–1157. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2037434>
- PeriCam PSI System - a blood perfusion imager based on LASCA, n.d. . Perimed. URL <https://www.perimed-instruments.com/content/pericam-psi-nr/> (accessed 4.20.21).
- Petri, M., Buyon, J., Kim, M., 1999. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 8, 685–691. <https://doi.org/10.1191/096120399680411281>
- Petrig, B.L., Riva, C.E., Hayreh, S.S., 1999. Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am. J. Ophthalmol.* 127, 413–425. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00437-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00437-1)
- Petrini, L., Hennings, K., Li, X., Negro, F., Arendt-Nielsen, L., 2014. A human experimental model of episodic pain. *Int. J. Psychophysiol.* 94, 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.07.013>
- Phelps, C.B., Procko, E., Lishko, P.V., Wang, R.R., Gaudet, R., 2007. Insights into the Roles of Conserved and Divergent Residues in the Ankyrin Repeats of TRPV Ion Channels. *Channels* 1, 148–151. <https://doi.org/10.4161/chan.4716>
- Pinho-Ribeiro, F.A., Verri, W.A., Chiu, I.M., 2017. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol.* 38, 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
- Pion, E., Asam, C., Feder, A.-L., Felthaus, O., Heidekrueger, P.I., Prantl, L., Haerteis, S., Aung, T., 2021. Laser speckle contrast analysis (LASCA) technology for the semiquantitative measurement of angiogenesis in in-ovo-tumor-model. *Microvasc. Res.* 133, 104072. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104072>
- Poletti, S.C., Hausold, J., Herrmann, A., Witt, M., Hummel, T., 2019. Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinol. J.* 0, 0–0. <https://doi.org/10.4193/Rhin18.181>
- Prato, V., Taberner, F.J., Hockley, J.R.F., Callejo, G., Arcourt, A., Tazir, B., Hammer, L., Schad, P., Heppenstall, P.A., Smith, E.S., Lechner, S.G., 2017. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive “Silent” Nociceptors. *Cell Rep.* 21, 3102–3115. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.066>
- Ragol, S., Remer, I., Shoham, Y., Hazan, S., Willenz, U., Sinelnikov, I., Dronov, V., Rosenberg, L., Bilenca, A., 2015. Static laser speckle contrast analysis for noninvasive burn diagnosis using a camera-phone imager. *J. Biomed. Opt.* 20, 086009. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.8.086009>
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman, P.R., Ushida, T., Vader, K., 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161, 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rajan, V., Varghese, B., van Leeuwen, T.G., Steenbergen, W., 2009. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med. Sci.* 24, 269–283. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0524-0>
- Ramalho, R.R.F., da Silva, L.C., Maciel, L.I.L., Pereira, I., Nascimento, A. dos R., Simas, R.C., Vaz, B.G., 2020. Directly transferring pepper constituents to triangular papers for pungency determination by paper spray ionization mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 412, 5389–5396. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02755-w>
- Ramsey, I.S., Delling, M., Clapham, D.E., 2006. AN INTRODUCTION TO TRP CHANNELS. *Annu. Rev. Physiol.* 68, 619–647. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040204.100431>

- Reyes-Escogido, M., Gonzalez-Mondragon, E.G., Vazquez-Tzompantzi, E., 2011. Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules* 16, 1253–1270. <https://doi.org/10.3390/molecules16021253>
- Roeykens, H.J.J., Deschepper, E., De Moor, R.J.G., 2016. Laser Doppler flowmetry: reproducibility, reliability, and diurnal blood flow variations. *Lasers Med. Sci.* 31, 1083–1092. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1953-4>
- Rosasco, M.G., Gordon, S.E., 2017. TRP Channels, in: Emir, T.L.R. (Ed.), *Neurobiology of TRP Channels*. CRC Press, Boca Raton : CRC Press, 2017., pp. 1–9. <https://doi.org/10.4324/9781315152837-1>
- Rosenberger, D.C., Binzen, U., Treede, R.-D., Greffrath, W., 2020. The capsaicin receptor TRPV1 is the first line defense protecting from acute non damaging heat: a translational approach. *J. Transl. Med.* 18, 28. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02200-2>
- Roustit, M., Millet, C., Blaise, S., Dufournet, B., Cracowski, J.L., 2010. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc. Res.* 80, 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.05.012>
- Ruaro, B., Paolino, S., Pizzorni, C., Cutolo, M., Sulli, A., 2017. Assessment of treatment effects on digital ulcer and blood perfusion by laser speckle contrast analysis in a patient affected by systemic sclerosis. *Reumatismo* 69, 134. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2017.986>
- Sakas, D.E., Moskowitz, M.A., Wei, E.P., Kontos, H.A., Kano, M., Ogilvy, C.S., 1989. Trigeminovascular fibers increase blood flow in cortical gray matter by axon reflex-like mechanisms during acute severe hypertension or seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 1401–1405. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.4.1401>
- Sakr, Y., Gath, V., Oishi, J., Klinzing, S., Simon, T.-P., Reinhart, K., Marx, G., 2010. Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock: *Eur. J. Anaesthesiol.* 27, 388–394. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283349db3>
- Samways, D.S.K., Egan, T.M., 2011. Calcium-dependent decrease in the single-channel conductance of TRPV1. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 462, 681–691. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1013-7>
- Sandker, S.C., Hondebrink, E., Grandjean, J.G., Steenbergen, W., 2014. Laser speckle contrast analysis for quantifying the Allen test: A feasibility study: LASCA FOR QUANTIFYING THE ALLEN TEST. *Lasers Surg. Med.* 46, 186–192. <https://doi.org/10.1002/lsm.22213>
- Sandkühler, J., 2009. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol. Rev.* 89, 707–758. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2008>
- Schabauer, A.M.A., Rooke, T.W., 1994. Cutaneous Laser Doppler Flowmetry: Applications and Findings. *Mayo Clin. Proc.* 69, 564–574. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62249-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62249-6)
- Scheibe, M., Schmidt, A., Hummel, T., 2012. Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. *Rhinology* 50, 290–293. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.224>
- Schlereth, T., Schukraft, J., Krämer-Best, H.H., Geber, C., Ackermann, T., Birklein, F., 2016. Interaction of calcitonin gene related peptide (CGRP) and substance P (SP) in human skin. *Neuropeptides* 59, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.06.001>
- Schulte, L.H., Allers, A., May, A., 2017. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 88, 2011–2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003963>
- Schulte, L.H., Haji, A.A., May, A., 2020a. Phase dependent hypothalamic activation following trigeminal input in cluster headache. *J. Headache Pain* 21, 30. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01098-2>
- Schulte, L.H., May, A., 2017. Of generators, networks and migraine attacks. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 241–245. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000441>
- 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, 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>

- Schulte, L.H., Mehnert, J., May, A., 2020b. Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Ann. Neurol.* 87, 646–651. <https://doi.org/10.1002/ana.25697>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Georg Thieme Verlag KG, 2020. PROMETHEUS LernPaket Anatomie LernAtlas Anatomie.
- Seifalian, A.M., Stansby, G., Jackson, A., Howell, K., Hamilton, G., 1994. Comparison of laser doppler perfusion imaging, laser doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin. *Eur. J. Vasc. Surg.* 8, 65–69. [https://doi.org/10.1016/S0950-821X\(05\)80123-9](https://doi.org/10.1016/S0950-821X(05)80123-9)
- Serra, J., Campero, M., Ochoa, J., 1998. Flare and Hyperalgesia After Intradermal Capsaicin Injection in Human Skin. *J. Neurophysiol.* 80, 2801–2810. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.2801>
- Serrao, M., Coppola, G., Di Lorenzo, C., Di Fabio, R., Padua, L., Sandrini, G., Pierelli, F., 2010. Nociceptive trigeminocervical reflexes in healthy subjects. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1563–1568. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.031>
- Sharma, S.K., Vij, A.S., Sharma, M., 2013. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur. J. Pharmacol.* 720, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.053>
- Sherwood, C.C., Hof, P.R., Holloway, R.L., Semendeferi, K., Gannon, P.J., Frahm, H.D., Zilles, K., 2005. Evolution of the brainstem orofacial motor system in primates: a comparative study of trigeminal, facial, and hypoglossal nuclei. *J. Hum. Evol.* 48, 45–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2004.10.003>
- Sinclair, S.R., Kane, S.A., Van der Schueren, B.J., Xiao, A., Willson, K.J., Boyle, J., de Lepeleire, I., Xu, Y., Hickey, L., Denney, W.S., Li, C.-C., Palcza, J., Vanmolkot, F.H.M., Deprá, M., Van Hecken, A., Murphy, M.G., Ho, T.W., de Hoon, J.N., 2010. Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK-0974). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 69, 15–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03543.x>
- Sohn, I., Sheykhzade, M., Edvinsson, L., Sams, A., 2020. The effects of CGRP in vascular tissue - Classical vasodilation, shadowed effects and systemic dilemmas. *Eur. J. Pharmacol.* 881, 173205. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173205>
- Srinivasan, K., 2016. Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 1488–1500. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.772090>
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., Steiner, T., Zwart, J.-A., 2007. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia* 27, 193–210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
- Strassman, A.M., Weissner, W., Williams, M., Ali, S., Levy, D., 2004. Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat. *J. Comp. Neurol.* 473, 364–376. <https://doi.org/10.1002/cne.20106>
- Sutherland, B.A., Rabie, T., Buchan, A.M., 2014. Laser Doppler Flowmetry to Measure Changes in Cerebral Blood Flow, in: Milner, R. (Ed.), *Cerebral Angiogenesis, Methods in Molecular Biology*. Springer New York, New York, NY, pp. 237–248. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0320-7_20
- Szallasi, A., Blumberg, P.M., 1999. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 51, 159–212.
- Tajti, J., Tuka, B., Botz, B., Helyes, Z., Vecsei, L., 2015. Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in Nociception and Migraine. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 14, 540–553. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150429114234>
- Thiel, G., Backes, T.M., Rössler, O.G., 2020. Chili und der Capsaicinrezeptor TRPV1: Some like it hot – and spicy. *Biol. Unserer Zeit* 50, 246–252. <https://doi.org/10.1002/biuz.202010709>
- Tinsley, A., Rothrock, J.F., 2018. What Are We Missing in the Diagnostic Criteria for Migraine? *Curr. Pain Headache Rep.* 22, 84. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0733-1>

- Toh, C.C., Lee, T.S., Kiang, A.K., 1955. THE PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF CAPSAICIN AND ANALOGUES. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 10, 175–182. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1955.tb00079.x>
- Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.I., Julius, D., 1998. The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain-Producing Stimuli. *Neuron* 21, 531–543. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80564-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80564-4)
- Tominaga, M., Tominaga, T., 2005. Structure and function of TRPV1. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 451, 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00424-005-1457-8>
- Tracey, W.D., 2017. Nociception. *Curr. Biol.* 27, R129–R133. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.037>
- Tran, T.D., Matre, D., Casey, K.L., 2008. An inhibitory interaction of human cortical responses to stimuli preferentially exciting A δ or C fibers. *Neuroscience* 152, 798–808. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.11.050>
- Treede, R.-D., 2016. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain* 157, 1199–1204. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000499>
- Trepel, M., 2017. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 7. Auflage. ed. Elsevier, München.
- Uddman, R., Edvinsson, L., Ekman, R., Kingman, T., McCulloch, J., 1985. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci. Lett.* 62, 131–136. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90296-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90296-4)
- Unal-Cevik, I., 2018. Temporal and Spatial Quantification of Pain- Related Small Fiber Functionality Assessed Using Laser Speckle Contrast Analysis. *Pain Pract.* 18, 824–838. <https://doi.org/10.1111/papr.12679>
- Unal-Cevik, I., Yilmaz, E., 2020. Quantification of Trigeminovascular Hypersensitivity Using Laser Speckle Contrast Analysis in a Patient With Chronic Migraine. *Pain Pract.* 20, 204–210. <https://doi.org/10.1111/papr.12834>
- van Oosterhout, W., Schoonman, G., Garrelds, I., Danser, A., Chan, K., Terwindt, G., Ferrari, M., MaassenVanDenBrink, A., 2015. A human capsaicin model to quantitatively assess salivary CGRP secretion. *Cephalalgia* 35, 675–682. <https://doi.org/10.1177/0333102414553824>
- Vaz, P.G., Humeau-Heurtier, A., Figueiras, E., Correia, C., Cardoso, J., 2016. Laser Speckle Imaging to Monitor Microvascular Blood Flow: A Review. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 9, 106–120. <https://doi.org/10.1109/RBME.2016.2532598>
- Vellani, V., Kinsey, A.M., Prandini, M., Hechtfisher, S.C., Reeh, P., Magherini, P.C., Giacomoni, C., McNaughton, P.A., 2010. Protease Activated Receptors 1 and 4 Sensitize TRPV1 in Nociceptive Neurons. *Mol. Pain* 6, 1744-8069-6–61. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-61>
- von Arx, T., Abdelkarim, A.Z., Lozanoff, S., 2017. The Face – A Neurosensory Perspective. *Swiss Dent. J.* 127, 1066–1075.
- Vyklický, L., Vlachová, V., Vitásková, Z., Dittert, I., Kabát, M., Orkand, R.K., 1999. Temperature coefficient of membrane currents induced by noxious heat in sensory neurons in the rat. *J. Physiol.* 517, 181–192. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0181z.x>
- Wang, G., Zhang, Y.P., Gao, Z., Shields, L.B.E., Li, F., Chu, T., Lv, H., Moriarty, T., Xu, X.-M., Yang, X., Shields, C.B., Cai, J., 2018. Pathophysiological and behavioral deficits in developing mice following rotational acceleration-deceleration traumatic brain injury. *Dis. Model. Mech.* 11, dmm030387. <https://doi.org/10.1242/dmm.030387>
- Warren, S., Yezierski, R.P., Capra, N.F., 2018. Chapter 18 - The Somatosensory System II: Nociception, Thermal Sense, and Touch, in: Haines, D.E., Mihailoff, G.A. (Eds.), *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)*. Elsevier, pp. 258-277.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00018-9>
- Williams, L.S., Schmalzfuss, I.M., Siström, C.L., Inoue, T., Tanaka, R., Seoane, E.R., Mancuso, A.A., 2003. MR imaging of the trigeminal ganglion, nerve, and the perineural vascular plexus:

- normal appearance and variants with correlation to cadaver specimens. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 1317–1323.
- Williamson, A., Hoggart, B., 2005. Pain: a review of three commonly used pain rating scales: *Pain rating scales*. *J. Clin. Nurs.* 14, 798–804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>
- Woolf, C.J., 2000. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288, 1765–1768. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
- Woolf, C.J., Ma, Q., 2007. Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron* 55, 353–364. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016>
- Yang, F., Zheng, J., 2017. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell* 8, 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0353-7>
- Yao, X., Kwan, H.-Y., Huang, Y., 2005. Regulation of TRP Channels by Phosphorylation. *Neurosignals* 14, 273–280. <https://doi.org/10.1159/000093042>
- Zheng, J., Song, M., Zhan, X., Li, C., Zong, X., Zhang, Y., 2014. Endoscopic approach to the trigeminal nerve: An anatomic study. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 42, 674–682. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.09.014>
- Ziegeler, C., May, A., 2019. Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes. *Neurology* 93, e1138–e1147. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008124>
- Zygmunt, P.M., Högestätt, E.D., 2014. TRPA1, in: Nilius, B., Flockerzi, V. (Eds.), *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 583–630. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_23

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders herzlich bei den nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Unterstützung und motivierende Worte die Entstehung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein außerordentlicher Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Arne May für die Bereitstellung des Themas sowie die zahlreichen bereichernden Gespräche, welche einen wesentlichen Anteil zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen haben. Die verschiedenen Phasen dieser Dissertation wurden von ihm stets professionell und überaus engagiert begleitet. Dankbar anerkennen möchte ich außerdem die vielen wertvollen Ratschläge und die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens, die er mir auf geduldige und freundliche Weise näher bringen konnte.

Mein Dank gilt außerdem Dr. Hauke Basedau, der sich als Betreuer dieser Dissertation stets motiviert der Realisierung dieses Projekt gewidmet hat und mir allzeit beratend zur Seite stand. Insbesondere bin ich dankbar für die Vielzahl an bereichernden und motivierenden Gesprächen sowie seine immer währende Geduld und Hilfsbereitschaft.

Besonders danken möchte ich mich zudem bei meinen Kolleg:innen Lisa-Marie Sturm, Marlene Schellong, Dr. Kuan-Po Peng, PD Dr. Jan Mehnert und Dr. Sima Daneshkhah aus der Arbeitsgruppe „Headache and Pain“ für ihre Unterstützung. Die durchwegs freundliche Arbeitsatmosphäre wird diesen Lebensabschnitt als besonders lehrreichen und schönen in Erinnerung bleiben lassen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für die fortwährende liebevolle und bedingungslose Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und der Jahre meines Studiums, weshalb ich ihr diese Arbeit widmen möchte. Insbesondere dankbar bin ich meinem Vater Olaf Oppermann, der mir meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglicht hat.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht.

11. 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.

Datum, Unterschrift: 18.10.2021,

