

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für systemische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Arne May

Modulierende Effekte von Sumatriptan auf eine Capsaicin-induzierte trigeminale und extratrigeminale Hyperalgesie in einem humanen Schmerzmodell

Dissertation

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

vorgelegt von:

Luise Ortlieb
aus Köln

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.02.2022**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Zöllner

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

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Kopfschmerzen und Migräne	6
1.2. Das Trigeminovaskuläre System	7
1.3. Aufbau des trigeminovaskulären Systems	7
1.4. Vaskuläre Hypothese	10
1.5. Theorie der neurogenen Entzündung	11
1.6. Die Rolle von CGRP	12
1.7. Einfluss der peripheren und zentralen Sensitisierung	13
1.8. Molekulare Mechanismen der zentralen Sensitisierung.....	17
1.9. Sensitisierung im trigeminalen System	17
1.10. Die Rolle des CGRP's in der Etablierung der Sensitisierung	18
1.11. Etablierte Tiermodelle	19
1.12. Translation auf das Krankheitsbild Migräne – Vom Tier zum Mensch	20
2. Material und Methoden.....	25
2.1. Ziel der Studie und Studienaufbau	25
2.2. Ethische Grundlage	25
2.3. Probanden.....	25
2.4. Pilotstudie	27
2.5. Studienablauf Hauptstudie	27
2.6. Humanes Schmerzmodell mit Capsaicin	28
2.7. Intervention mit Sumatriptan	29
2.8. Testungen	30
2.9. Zeitlicher Ablauf	31
2.10. Messung des Flares und der sekundären Hyperalgesie	31
2.11. Quantitative sensorische Testung.....	32
2.12. Testung des thermischen Empfindens	33
2.13. Testung des mechanischen Empfindens.....	34
2.14. Auswertung.....	34
2.15. Statistik	36
3. Ergebnisse	38
3.1. Somatosensorische Profile: Ergebnisse der Baseline-Messung	38
3.2. Wärmedetektions-Schwellen nach Intervention und Sensitierungsparadigma	38

3.3. Überschwellige Hitzereize nach Intervention und Sensitiserungsparadigma	40
3.4. Sekundäre mechanische Hyperalgesie	42
3.5. Fläche der sekundären Hyperalgesie	43
3.6. Fläche des Flares	44
4. Diskussion.....	46
4.1. Die Rolle der Sensitisierung in der Migränepathophysiologie	47
4.2. Rolle des CGRPs	47
4.3. Modulation der zentralen versus peripheren Sensitisierung durch Sumatriptan	48
4.4. Trigeminales versus Extra-trigeminales System	53
4.5. Modulation der Fläche der sekundären Hyperalgesie	54
5. Zusammenfassung	56
6. Summary	58
7. Abkürzungsverzeichnis	59
8. Literaturverzeichnis.....	61
9. Danksagung	69
10. Lebenslauf.....	70
11. Eidesstattliche Erklärung.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Verlauf und Versorgungsgebiet N. trigeminus	8
Abbildung 1-2: Primäre und sekundäre Hyperalgesie.....	14
Abbildung 2-1: Experimentelles Design der Studie	28
Abbildung 2-2: Berechnung Flächeninhalt Ellipse.....	35
Abbildung 2-3: Festlegung des Maßstabs.....	36
Abbildung 3-1: Modulation der Wärmedetektionsschwelle auf der Stirn	39
Abbildung 3-2: Modulation der Wärmedetektionsschwelle auf dem Arm	40
Abbildung 3-3: Modulation der primären Hitzehyperalgesie auf der Stirn.....	41
Abbildung 3-4: Modulation der primären Hitzehyperalgesie auf dem Arm.....	42
Abbildung 3-5: Modulation der sekundären mechanischen Hyperalgesie hervorgerufen durch die PinPrick-Stimulation.....	43
Abbildung 3-6: Fläche der sekundären Hyperalgesie	44
Abbildung 3-7: Fläche des neurogenen Flares	45

1. Einleitung

1.1. Kopfschmerzen und Migräne

Kopfschmerzen gehören zu den wichtigsten neurologischen Erkrankungen der heutigen Gesellschaft. Das Headache Classification Committee der International Headache Society (IHS) klassifiziert seit 1988 Kopfschmerzen in drei Untergruppen: Primäre, sekundäre und andere Kopfschmerzen. Die Migräne zählt zu den primären Kopfschmerzen. Sie tritt episodisch auf und wird charakterisiert durch meist einseitige, pulsatile Kopfschmerzen mittlerer bis starker Intensität, die durch alltägliche körperliche Belastungen (wie Treppensteigen) aggravieren. Begleitet wird der Schmerz häufig durch Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013).

Zudem können zahlreiche weitere Symptome wie Schwindel, Nackenschmerzen und komplexe neuropsychologische Phänomene auftreten (Jurgens, Schulte, & May, 2014), sodass eine Einengung der Migräne auf den Kopfschmerz alleine zu kurz greift und stattdessen von einer facettenreichen und komplexen neurologischen Erkrankung ausgegangen werden muss (Blau, 1992).

Analog zur klinischen Manifestation jenseits des Kopfschmerzes, dem Leitsymptom der Migräne, ist die Pathophysiologie dieser Erkrankung komplex und multifaktoriell. Zahlreiche zentrale Systeme und Mechanismen sind beteiligt (Goadsby et al., 2017). Ein entscheidendes Element ist das „trigeminovaskuläre System“, welches bei Aktivierung eine fundamentale Rolle in der Entstehung des Kopfschmerzes spielt. (May & Goadsby, 1999)

1.2. Das Trigeminovaskuläre System

Das trigeminovaskuläre System spielt eine zentrale Rolle in der Kopfschmerzentstehung und reflektiert die Tatsache, dass der trigeminale Nerv und die von ihm innervierten intrakraniellen Gefäße eine funktionelle Einheit darstellen (Edvinsson & Uddman, 2005). Die Hauptaufgabe des trigeminovaskulären Systems ist die Detektion und Weitergabe nozizeptiver Informationen aus den durch den N. trigeminus innervierten Bereichen der Gesichtshaut und des Schädels. (Villanueva & Nosedá, 2013). In der Schädelhöhle werden die Blutgefäße der Dura mater, der Pia mater, der Arachnoidea, der großen venösen Sinus und der großen arteriellen Gefäße, die zum Circulus arteriosus Willisii gehören, innerviert (Edvinsson & Uddman, 2005; Limmroth, 2002; Nosedá & Burstein, 2013).

1.3. Aufbau des trigeminovaskulären Systems

Das System besteht aus hintereinander geschalteten Neuronen 1., 2. und 3. Ordnung (Tajti et al., 2015). Die First-Order-Neurone sind nozizeptive Neurone mit pseudounipolaren Fortsätzen, deren Zellkörper im Ganglion trigeminale liegen. Die nach peripher zu den Meningen führenden Anteile dieser Fasern sind vor allem unmyelinisierte C- sowie dünn myelinisierten A-delta-Fasern, die perivaskulär um die oben genannten Gefäße liegen und als primäre nozizeptive Afferenzen auf noxische Stimuli reagieren.

Als peptiderge Endigungen enthalten sie vasoaktive Neuropeptide, vor allem Calcitonin-gene-related peptide (CGRP), Substanz P und Neurokinin A, welche nach Aktivierung freigesetzt werden (May, 2003).

Der Nervus trigeminus ist ein afferenter (Sensibilität/Nozizeption) und efferenter (CGRP und Substanz P vermittelte Gefäßmodulation) Nerv (Michael Schünke, 2009). Die peripheren Äste des Nervus trigeminus (1. Ordnung) setzen sich aus drei Anteilen zusammen: V1 (N. ophthalmicus), V2 (N. maxillaris), V3 (N. mandibularis), welche auf Hirnstammebene mit nozizeptiven Fasern aus den oberen zervikalen Spinalnerven C2 und C3 funktionell konvergieren (Villanueva & Nosedá, 2013). Die Neurone, welche die parietalen Anteile der Dura mater innervieren, stammen aus dem Nervus

mandibularis sowie den Nervus spinosus (in der Ratte). Die frontalen und apikalen Bereiche der Dura mater werden durch den ersten Ast des N. trigeminus (V1) innerviert. (Goadsby et al., 2017; Nosedá & Burstein, 2013; Schueler, Messlinger, Dux, Neuhuber, & De Col, 2013)

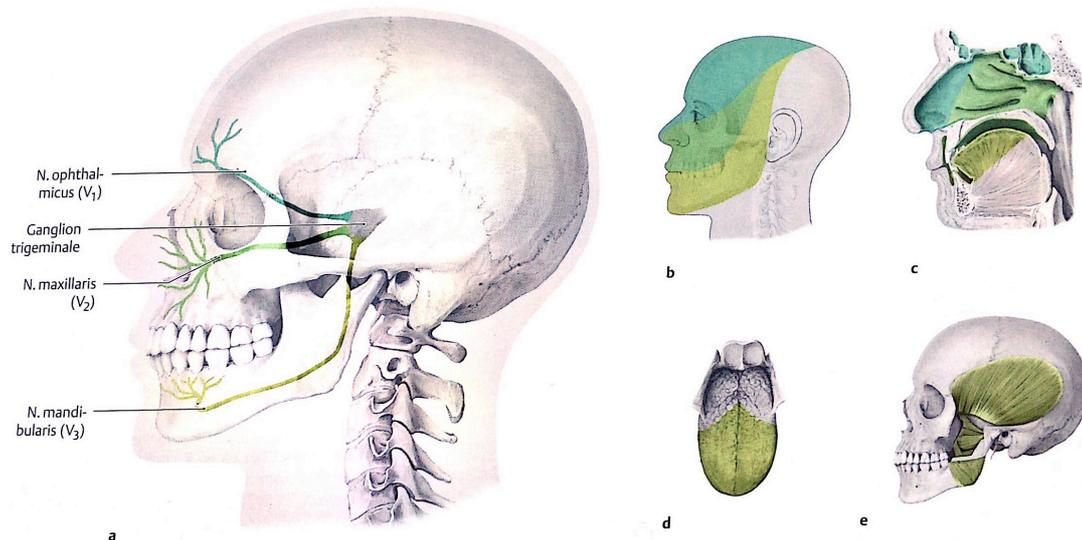


Abbildung 1-1: Verlauf und Versorgungsgebiet N. trigeminus (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll, & Wesker, 2015)

Intrakraniell innerviert der N. ophthalmicus die supratentoriell gelegenen duralen und pialen Gefäße. Die infratentoriellen Gefäße werden von Fasern aus C2 und C3 innerviert. Die Nervi maxillaris und mandibularis innervieren den Rest des Gesichts. Diese in Dermatomen organisierte Innervation durch den 5. Hirnnerv findet sich in jedem Säugetier (Villanueva & Nosedá, 2013). Vom Ganglion trigeminale läuft das trigeminale Faserbündel nach kaudal zum Hirnstamm. Hier endet es zum einen in der Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini, der sich vom medullären Hinterhorn bis zum Segment C1-C3 des spinalen Hinterhorn erstreckt und für groben Druck, Nozizeption, Thermozeption (protopathische Sensibilität) zuständig ist. Zum anderen endet es im Nucleus principalis nervi trigemini, dieser ist hauptsächlich für die epikritische Sensibilität, also feine Berührungen, Vibration sowie den Tastsinn verantwortlich. In den Nuclei erfolgt die Umschaltung von protopathischen und epikritischen Empfindungen auf die Second-Order-Neurone. (Kaiser & Russo, 2013; Villanueva & Nosedá, 2013) Die Second-Order-Neurone ziehen nun als Tractus trigeminothalamicus zum Thalamus und enden im Nucleus

ventralis posteromedialis. Die Fasern lagern sich dabei als Lemniscus trigeminalis dem Lemniscus medialis an. (Schünke et al., 2015) Neben dem Thalamus enden die Neurone ausgehend vom Nucleus spinalis n. trigeminus sowie dem Nucleus principalis n. trigeminus auch in der Amygdala, im Hypothalamus, in der Stria terminalis und im ventrolateralen Periaquäduktalen Grau (Goadsby et al., 2017; Villanueva & Nosedá, 2013).

Vom Thalamus laufen Third-Order-Neurone weiter kranial in schmerzverarbeitende Regionen des Gehirns: Zur Inselrinde und zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex, welche eine Rolle spielen in der sensorisch-diskriminativen Komponente des Schmerzes („laterales Schmerzsystem“). Außerdem laufen Fasern zum parietalen, auditorischen, visuellen und olfaktorischen Kortex. (Burstein, Nosedá, & Borsook, 2015) Das sogenannte „mediale Schmerzsystem“ (mediale Thalamuskern, cingulärer Kortex, präfrontaler Kortex, Amygdala und Nucleus accumbens) repräsentiert die affektiv-motionale Schmerzkomponente (Birgit Kröner-Herwig, 2010). Im gesamten zentralen schmerzverarbeitenden Prozess wird dem Thalamus eine Schlüsselrolle zugeschrieben.

Eine Besonderheit des trigeminalen nozizeptiven Systems ist die Konvergenz von nozizeptiven Informationen aus mehreren verschiedenen primären Afferenzen auf ein einziges zentrales Neuron. Im Hirnstamm kommt es zur Konvergenz von exterozeptiven (Haut) und interozeptiven (Muskel, Meningen) Afferenzen (Villanueva & Nosedá, 2013). Durch diese Konvergenz von Neuronen mit rezeptiven Feldern intrakraniell (im Bereich der Meningen) sowie extrakranieller Strukturen zervikookzipital auf ein zentrales Neuron zweiter Ordnung im trigemino-zervikalen Kerngebiet lässt sich erklären, warum Migränepatienten häufig über Schmerzen in diesen außerhalb des trigeminalen Innervationsgebiets gelegenen Regionen klagen und wie das Migräne-assoziierte Phänomen der „kutanen Allodynie“ entstehen kann (Bartsch & Goadsby, 2002). Hier kommt es zu einer Sensibilisierung zentraler Second-Order-Neurone (Burstein, Yamamura, Malick, & Strassman, 1998).

Durch Reizung der primären nozizeptiven Afferenzen kommt es über die Aktivierung verschiedener Systeme zum Migräne-typischen Kopfschmerz sowie zur Ausprägung Migräne-assoziiertes Begleitsymptome (May, 2003; Nosedá & Burstein, 2013). Welcher Mechanismus genau die Afferenzen reizt und damit aktiviert, ist bis heute nicht abschließend geklärt.

1.4. Vaskuläre Hypothese

Die erste Hypothese zur Entstehung des Migränekopfschmerzes wurde bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts formuliert und basierte auf der Isolation und der erfolgreichen klinischen Einführung von Ergotaminen in der Migränebehandlung (Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Im Jahr 1938 veröffentlichten Graham und Wolff eine Studie, die den Zusammenhang zwischen der Reduktion der Schmerzintensität einer Migräneattacke durch Ergotamintartrat und der Rate der tastbaren Pulsationen der A. temporalis superficialis untersuchte. Nach Gabe des vasokonstriktorisch wirkenden Medikaments verringerten sich die Pulsationen der Arterie parallel zum Rückgang der Kopfschmerzen. Daraus wurde geschlossen, dass der Mechanismus der Kopfschmerzentsstehung die Vasodilatation der kranialen Gefäße ist. (Graham & Wolff, 1938) Es folgten eine Reihe von Studien, die zeigen konnten, dass die Gabe von Substanzen wie Histamin, Stickstoffmonoxid (NO), CGRP und PACAP-38 bei Migränepatienten eine Vasodilatation extra- und intrakranieller Gefäße auslösen und gleichzeitig eine Migräneattacke induzieren können (Brennan & Charles, 2010; Iversen, Olesen, & Tfelt-Hansen, 1989; Lassen, Thomsen, & Olesen, 1995). Die Arbeitsgruppe um Messoud Ashina konnte 2011 mittels zerebraler MR-Angiographie nachweisen, dass es durch die Infusion von CGRP zu einer signifikanten Vasodilatation der A. meningea media und A. cerebri media auf Seiten des Kopfschmerzes kommt. Durch die Gabe von Sumatriptan, ein sehr effektives und häufig eingesetztes Migränemedikament (Humphrey et al., 1990), kam es zu einer Vasokonstriktion der extrakraniellen A. meningea media und zur Reduktion des Migränekopfschmerzes. Schlussfolgerung war, dass die Änderung des Gefäßdurchmessers extra- und intrakranieller Gefäße

an der Entstehung des Migränekopfschmerzes beteiligt sein muss und das trigeminovaskuläre System so aktiviert wird. (Asghar et al., 2011; Friberg, Olesen, Iversen, & Sperling, 1991) Mittlerweile gilt diese Theorie als weitgehend überholt. Es stellte sich heraus, dass in manchen Studien, die vaskuläre Veränderungen suggerieren, der eigentliche Kopfschmerz, die Aura und die Veränderung der Gefäßdurchmesser zeitlich nicht miteinander korrelieren (Olesen et al., 1990). Amin et al. konnten mittels MR-Angiographie nachweisen, dass die extrakraniellen Arterien gar nicht und die intrakraniellen Arterien nur geringfügig während einer akuten Migräneattacke dilatierten (Amin et al., 2013). Andere Beobachtungen, welche gegen vaskuläre Änderungen als einzigen Migränetrigger sprechen sind, dass die Injektion von Sildenafil (ein potenter Vasodilatator) zwar eine Migräneattacke in Migränepatienten auslösen kann, es dabei aber zu keiner signifikanten Veränderung des Blutflusses in der untersuchten kranialen A. temporalis superficialis kommt (Kruuse, Thomsen, Birk, & Olesen, 2003). Intravenös verabreichtes Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP) wiederum löst eine signifikante Vasodilatation kranialer arterieller Gefäße aus, dafür aber keinen Migränekopfschmerz bei Migränepatienten (Rahmann et al., 2008). Eine weitere Beobachtung die gegen die vaskuläre Hypothese spricht, ist das der CGRP-Antagonist Olcegepant und der 5-HT_{1F}-Rezeptor-Agonist Lasmiditan (Kuca et al., 2018) effektiv gegen den Migränekopfschmerz wirkt, es dabei jedoch nicht zu vaskulären intrakraniellen Veränderungen kommt (Goadsby et al., 2017; Petersen et al., 2005).

1.5. Theorie der neurogenen Entzündung

Im Konzept der neurogenen Entzündung führt die Freisetzung inflammatorischer Neuropeptide wie CGRP und Substanz P zu einer neurogenen Entzündung. Diese aktiviert und sensibilisiert die meningealen Nozizeptoren und führt somit zum Kopfschmerz. Als Folge der CGRP- und Substanz P-Ausschüttung kommt es zur Vasodilatation und Erhöhung der Blutgefäßpermeabilität. Zudem wird vermutet, dass es zu einer Plasmaprotein-Extravasation, einhergehend mit einer Mastzelldegranulation

und Freisetzung von sensitisierenden Neurotransmittern wie Histamin, Serotonin, Bradykinin, TNF-alpha und NO über der Dura kommt. (Burstein, Jakubowski, & Rauch, 2011; Moskowitz, 1984; Waeber & Moskowitz, 2005) Dieses im Jahr 1984 entwickelte Szenario konnte bis heute hauptsächlich anhand von Tiermodellen experimentell bestätigt werden (Goadsby, Edvinsson, & Ekman, 1988; Markowitz, Saito, & Moskowitz, 1987).

1.6. Die Rolle von CGRP

CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und wird vom „Calcitonin-Gen“ auf Chromosom 11 kodiert (Tajti et al., 2015). Es existieren zwei Unterformen: alpha-CGRP, welches vor allem im peripheren und zentralen Nervensystem exprimiert wird sowie beta-CGRP, welches im enterischen Nervensystem nachgewiesen werden kann. Die Bindung erfolgt an einen Komplex aus CLR (Calcitonin Receptor-like Receptor) und RAMP (Receptor activity-modifying proteins), wobei die genaue Zusammensetzung auch die Rezeptorspezifität entscheidet. Die Effekte werden über einen G-Protein gekoppelten Mechanismus vermittelt (Walker, Conner, Poyner, & Hay, 2010). Der CGRP-Rezeptor besteht aus CLR und RAMP1, während RAMP2 und RAMP3 im Amylin-Rezeptor nachzuweisen ist.

CGRP ist nicht nur der wichtigste Neurotransmitter im trigemino-vaskulären System sondern auch der bei weitem potenteste Vasodilatator (May, 2003). Man findet das Molekül in fast allen Regionen des Gehirns, die an der trigeminalen Schmerzverarbeitung beteiligt sind und somit eine Rolle in der Entwicklung einer Migräneattacke spielen, wie dem Ganglion trigeminale, dem Striatum, der Amygdala, dem Hypothalamus, dem Thalamus sowie dem Hirnstamm (Kaiser & Russo, 2013; May & Goadsby, 1999; Tajti et al., 2015; Walker et al., 2010). Weiterhin wird sowohl aus trigeminalen C- als auch A-delta-Fasern CGRP freigesetzt. Im Gegensatz dazu konnte Substanz P nur in C-Fasern nachgewiesen werden (Williamson & Hargreaves, 2001). Insgesamt findet sich eine höhere Dichte an CGRP-positiven Neuronen intrakraniell als extrakraniell (Messlinger, Lennerz, Eberhardt, & Fischer, 2012).

CGRP-Rezeptoren befinden sich analog dazu ebenfalls im Ganglion trigeminale, in der Amygdala, im Hypothalamus, im Thalamus, im Hirnstamm, im Cortex und an den glatten Muskelzellen der duralen Arterien. Rund um die meningealen Gefäße und im Ganglion trigeminale ist die Expression besonders hoch. (Goadsby et al., 2017; Oliver, Wainwright, Edvinsson, Pickard, & Hill, 2002; Tajti et al., 2015) Dies deutet auf eine relevante Rolle des CGRP's in der Migräneentstehung hin.

Goadsby und Edvinsson konnten zeigen, dass nur CGRP, nicht jedoch Substanz P im Blut der Jugularvene während einer Migräneattacke signifikant erhöht ist (Goadsby, Edvinsson, & Ekman, 1990). Die Gabe des 5HT_{1B/D}-Agonisten Sumatriptan führte in einer Folgestudie nicht nur zur klinischen Besserung, sondern auch zur Abnahme der CGRP-Konzentration im extrakraniellen Blut (Goadsby & Edvinsson, 1993). Zudem steigt die Konzentration von CGRP im peripheren Blut mit steigender Zahl der Kopfschmerztag im interiktalen Intervall (Ashina, Bendtsen, Jensen, Schifter, & Olesen, 2000; Cernuda-Morollon et al., 2013).

Ein weiteres wichtiges Indiz für die relevante Rolle in der Pathophysiologie der Migräne ist die Beobachtung, dass intravenös injiziertes CGRP bei Migränepatienten eine Migräneattacke mit und ohne Aura auslösen kann. Dies setzt typischerweise 3-4 Stunden nach Applikation der Substanz ein. Im Gesunden führt die intravenöse Injektion von CGRP jedoch nicht zu einer den IHS- Kriterien für eine Migräne entsprechenden Kopfschmerzattacke (Hansen, Hauge, Olesen, & Ashina, 2010). Diese Beobachtung untermauert die spezifische Rolle von CGRP in der Migränepathophysiologie noch weiter.

1.7. Einfluss der peripheren und zentralen Sensibilisierung

Mechanismen der peripheren und zentralen Sensibilisierung erklären die zeitliche Entwicklung einer Attacke und typische Charakteristika des Migränekopfschmerzes (Dodick & Silberstein, 2006). Die Beobachtung, dass im Rahmen einer Migräneattacke eine Allodynie entsteht, ist nicht neu. So beschrieb Wilhelm Busch den „Haarspitzenkatarrh“ bei Migränepatienten. Hierbei werden nichtschmerzhafte taktile Stimuli als schmerzhaft empfunden.

Ursächlich hierfür ist die zentrale Sensibilisierung (Dodick & Silberstein, 2006; Latremoliere & Woolf, 2009). Chronische Schmerzzustände werden über eine Sensibilisierung erklärt (McMahon, Dawes, Andersson, Bennett, & Bevan, 2013), zudem ist sie typisches Zeichen bei neuropathischem Schmerz. Da meningeale, zum trigeminalen System gehörende Nozizeptoren die gleichen Eigenschaften besitzen wie kutane Nozizeptoren, lässt sich die Sensibilisierung als Modell auf die Migräne übertragen (Dodick & Silberstein, 2006; Strassman, Raymond, & Burstein, 1996).

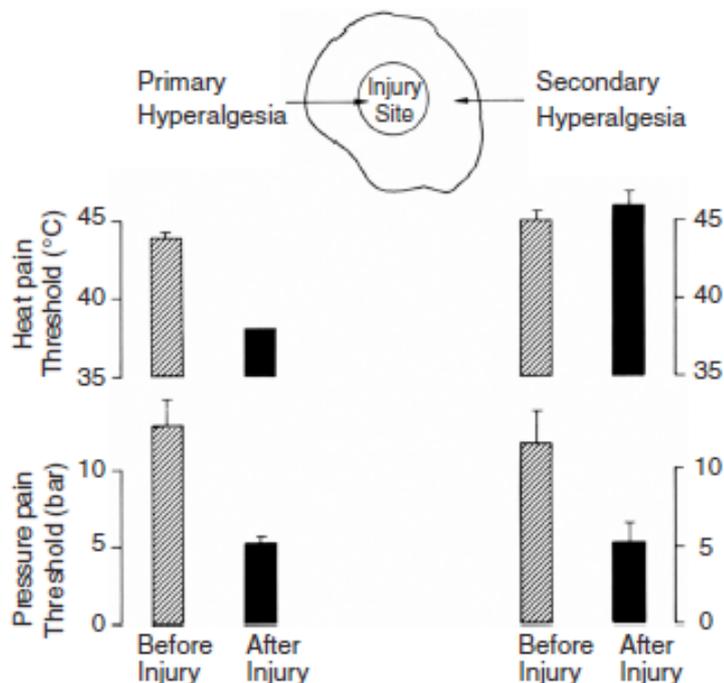


Abbildung 1-2: Primäre und sekundäre Hyperalgesie

Primäre Hyperalgesie: Erhöhte Schmerzhaftigkeit auf Reize im Bereich der verletzten Haut, umfasst eine Hyperalgesie auf thermische und auf mechanische Reize.

Sekundäre Hyperalgesie: Erhöhte Schmerzhaftigkeit auf Reize im Bereich der unverletzten Haut, umfasst eine Hyperalgesie auf mechanische Reiz. Abbildung aus: (Treede, 2006).

Korrelat der peripheren und zentralen Sensibilisierung sind die Phänomene der primären und sekundären Hyperalgesie (vgl. Abb. 1-2). Der Begriff Hyperalgesie ist definiert als eine Linksverschiebung der Stimulus-Response-Kurve, die den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Schmerzes und

der Stimulus Intensität beschreibt (Treede, Meyer, Raja, & Campbell, 1992). Das neurophysiologische Korrelat in den sensorischen Afferenzen ist eine erniedrigte Antwortschwelle auf Reize, eine erhöhte neuronale Antwort auf überschwellige Reize sowie spontane neuronale Aktivität (Ringkamp, Raja, Campbell, & Meyer, 2013). Kommt es zur Irritation der Haut (ob thermischer, chemischer oder mechanischer Art), wird die in dem Bereich des applizierten Reizes entstandene Hyperalgesie primäre Hyperalgesie genannt. Die primäre Hyperalgesie umfasst eine Hyperalgesie auf thermische und auf mechanische Reize (Treede, 2006). Der Pathomechanismus ist die Sensibilisierung peripherer sensorischer Afferenzen (Ringkamp et al., 2013; Treede, 2006). Eine primäre Hyperalgesie auf thermische Stimuli entsteht allein durch die Sensibilisierung der Endigungen nozizeptiver Afferenzen, welche durch die Bindung von Neurotransmittern und Hormonen an TRPV1-Rezeptoren auf CMH- und AMH-Typ 1 Fasern vermittelt wird (Treede, 2006; Treede et al., 1992). Diese umfassen u.a. Protonen, Purine, „nerve growth factor“, Cytokine (Bspw. Tumor-Nekrose-Faktor), Interleukine (Il-1 und 6), „leukemia inhibitory factor“, Prostaglandin E2 (PGE2), Bradykinin, Histamin, Serotonin (5-HT), Plättchen-aktivierender Faktor und Endothelin (Liang, Haake, & Reeh, 2001; Ringkamp et al., 2013). Diese Mediatoren wirken entweder direkt aktivitätsverändernd auf die Nozizeptoren oder indirekt über Änderung der Eigenschaften der TRPV-1-Kanäle, die wiederum an Second-Messenger-Kaskaden geknüpft sind (Ringkamp et al., 2013).

Die im Bereich der angrenzenden, nicht verletzten Haut entstandene Hyperalgesie wird als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet. Die sekundäre Hyperalgesie ist nur auf mechanische Reize beschränkt (Treede, 2006). Der Pathomechanismus ist die Sensibilisierung zentraler (spinaler) Neurone erster und zweiter Ordnung (Ringkamp et al., 2013; Treede, 2006). Die sekundäre Hyperalgesie auf mechanische Reize differenziert sich in eine Hyperalgesie auf leichte, normalerweise nicht-schmerzhaft Berührungen mit einem Pinsel (auch „stroking“ genannt), die als dynamische mechanische Hyperalgesie oder Allodynie bezeichnet wird. Sowie in eine Hyperalgesie auf stumpfe und spitze Stimuli, ausgelöst durch Nadelreizstimulatoren („punctuate or blunt

hyperalgesia“) und in eine Hyperalgesie auf statische und dynamische Stimuli (Ringkamp et al., 2013; Treede, 2006). Die sekundäre Hyperalgesie auf mechanische Reize (spitz, stumpf, dynamisch oder statisch) entsteht nicht durch modulatorischen Einfluss von Neurotransmittern auf Nozizeptoren, sondern durch eine verstärkte synaptische Transmission zwischen Neuronen erster und zweiter Ordnung bei gleichbleibendem afferenten Input der peripheren Nozizeptoren (= zentrale Sensitisierung). Dies ist Ausdruck synaptischer Plastizität (Ringkamp et al., 2013; Treede, 2006). Allodynie entsteht ebenfalls durch zentrale Sensitisierung. Jedoch erhalten die Neurone zweiter Ordnung in dem Fall Input durch Nozizeptoren und „low-threshold Mechanorezeptoren“ der Haut.

Experimentell kann eine primäre Hyperalgesie mit konsekutiver sekundärer Hyperalgesie im humanen Modell durch Applikation von topischem Capsaicin auf die Haut etabliert werden (Ringkamp et al., 2013).

Prinzipiell kann zwischen harm- bzw. schmerzlosen Berührungen und schmerzhaften Berührungen differenziert werden. Stimuli niedriger Intensität reizen primäre sensorische low-threshold mechanorezeptive Afferenzen, welche nur solche zentrale Leitungsbahnen aktivieren, die das Gefühl einer (harmlosen) Berührung vermitteln. Stimuli höherer Intensität hingegen reizen Nozizeptoren, die nur zentrale, schmerzvermittelnde Leitungsbahnen aktivieren und somit das Gefühl Schmerz vermitteln. Diese beiden Leitungsbahnen werden durch inhibitorische Interneurone voneinander getrennt. Nachdem eine zentrale Sensitisierung stattgefunden hat, kommt es auch nach Reizung von low-threshold mechanorezeptiver Afferenzen zu einer Aktivierung der zentralen schmerzvermittelnden Leitungsbahnen über eine verminderte inhibierende Wirkung der Interneurone sowie über eine erhöhte synaptische Plastizität. (Woolf, 2011)

1.8. Molekulare Mechanismen der zentralen Sensitisation

In der aktivitätsabhängigen Phase spielt Glutamat eine wichtige Rolle. Es bindet an verschiedene Rezeptoren auf postsynaptischen Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, wie denen für ionotropes Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionat (AMPA), N-methyl-D-Aspartat (NMDA), Kainat (KA) Rezeptoren, und zudem an verschiedene metabotrope G-Protein-gekoppelte glutamaterge Rezeptor-Subtypen (mGluR).

Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors ist ein wichtiger Schritt in der Initiierung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensitisation. NMDA-Rezeptoren erhöhen die Erregbarkeit von Neuronen, spielen aber keine relevante Rolle in der basalen Schmerzwahrnehmung. Im "normalen" Zustand ist der NMDA-Rezeptor durch ein Magnesium (Mg)-Ion blockiert. Durch die Aktivierung der Nozizeptoren wird Glutamat, Substanz P und CGRP freigesetzt und es kommt zur Depolarisation. Daraufhin wird das Mg-Ion vom NMDA-Rezeptor gelöst. Die Bindung von Glutamat an den NMDA-Rezeptor löst einen Einwärtsstrom an Calcium-Ionen in das Neuron aus. Durch den erhöhten Calcium-Einstrom werden mehrere Calcium-abhängige Kinasen aktiviert, die über verschiedene Ionenkanäle und Rezeptoren die synaptische Effizienz und Plastizität erhöhen können. (Burstein et al., 2011)

1.9. Sensitisation im trigeminalen System

Es ist bekannt, dass die Sensitisation der peripheren Neurone des Ganglion trigeminale in einer Migräneattacke 10-20 Minuten nach Reizung der Nozizeptoren einsetzt (Burstein et al., 2011). Die Neurone entladen sich in diesem Zustand sehr ausgeprägt auf nur geringe Änderungen der Druckverhältnisse im Kopf beispielsweise durch Husten oder Vornüberbeugen. Das erklärt die Zunahme des Kopfschmerzes und den hämmernden Charakter bei leichter körperlicher Anstrengung (Burstein et al., 2011). Diese Charakteristika der Migräne sind die klinische Korrelate einer Sensitisation der peripheren sensorischen Afferenzen des trigeminovaskulären Systems.

Die Sensitisation zentraler Second-Order Neurone in Laminae 1 und 5 des Nucleus spinalis n. trigeminus (Burstein et al., 2015), die Input aus

konvergenten Neuronen der Gesichtshaut und der Dura mater erhalten (Bernstein & Burstein, 2012), setzt nach 60 Minuten ein und ist nach 120 Minuten maximal ausgeprägt. Stimuli, die low-threshold Mechanorezeptoren auf trigeminalen Afferenzen reizen (bspw. Kämmen, Rasieren, kalte Luft, das Tragen von Brillen, Kontaktlinsen, Ohrringen oder Halsketten) und normalerweise als nicht schmerzhaft wahrgenommen werden, führen nach Ausbildung einer zentralen Sensitisierung zur Wahrnehmung Schmerz (Burstein et al., 2011). Dieses Phänomen nennt sich Allodynie und ist das klinische Korrelat der zentralen Sensitisierung.

Nach zwei bis vier Stunden sind dann ebenfalls die Third-Order-Neurone im Thalamus sensitisiert (Burstein et al., 2015).

Es handelt sich also um eine sequentielle Sensibilisierung peripherer und zentraler trigeminovaskulärer Neurone, beginnend an den meningealen Nozizeptoren, wenngleich unklar und wohl auch unwahrscheinlich ist, dass die Initiierung der Migräneattacke hier erfolgt (Burstein et al., 2010).

1.10. Die Rolle des CGRP's in der Etablierung der Sensitisierung

Aus Tiermodellen ist bekannt, dass von den im Rahmen einer neurogenen Entzündung freigesetzten Neurotransmittern, hauptsächlich CGRP eine Rolle in der Etablierung der peripheren und zentralen Sensitisierung spielt (Burstein et al., 2015; Hargreaves, 2007; Walker et al., 2010).

Die durch CGRP-ausgelöste Aktivierung von Mastzellen und deren Degranulation sowie die Aktivierung von Gliazellen im Ganglion trigeminale im Rahmen der neurogenen Entzündung ist ein wichtiger Bestandteil der peripheren Sensitisierung (Tajti et al., 2015; Thalakoti et al., 2007). CGRP vermittelt seine Wirkung über die G-Protein vermittelte cAMP – PKA Second-Messenger-Kaskade, die ebenfalls ein elementarer Vorgang in der Sensitisierung meningealer Nozizeptoren ist (Messlinger, Fischer, & Lennerz, 2011; Walker et al., 2010). Beispielsweise wird durch diese CGRP-initiierte Kaskade indirekt über die Steigerung der Aktivität des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) die Expression des P2X3-Gens im Ganglion trigeminale hochreguliert. P2X3 bewirkt eine Depolarisation sensorischer

trigeminaler Afferenzen und ist so Teil der nozizeptiven Signalkaskade. BDNF spielt ebenso eine wichtige Rolle in der Nozizeption und ist genauso wie CGRP während einer Migräneattacke erhöht (Russo, 2015).

Eine wichtige Rolle spielt CGRP auch bei der zentralen Sensibilisierung (Hargreaves, 2007). In einem experimentellen Tiermodell für Migräne führt die Infusion von Nitroglycerin (NTG) zu einer Hyperalgesie und zu einer Abnahme der CGRP-positiven Zellen im Nucleus caudalis trigeminus, die wahrscheinlich durch CGRP Freisetzung bedingt ist (Greco et al., 2008). Im Nucleus spinalis n. trigeminus erleichtert CGRP die nozizeptive Signalweiterleitung auf das Second-Order-Neuron, wahrscheinlich durch präsynaptische Fazilitierung durch Steigerung der Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat aus benachbarten sensorischen Fasern und vermehrter Stimulation von präsynaptischen dopaminergen Rezeptoren (Messlinger et al., 2012; Russo, 2015). Auf den postsynaptischen Neuronen des Hinterhorns ist CGRP zudem wichtig für die Entstehung und Aufrechterhaltung der durch eine Entzündung entstandenen Sensibilisierung. Dies geschieht zumindest teilweise über die Regulierung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren auf den Neuronen, die wiederum für die Modulation der Hypersensitivität durch erhöhte synaptische Übertragung dieser Neurone zuständig sind (Ebersberger, Charbel Issa, Vanegas, & Schaible, 2000).

1.11. Etablierte Tiermodelle

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die durale Exposition mit einer sogenannten "Inflammatory Soup" (IS) zu einer Sensibilisierung der primären nozizeptiven Afferenzen führt (Strassman et al., 1996). Die IS enthält inflammatorische Transmitter, die die in der Migränepathologie als relevant postulierte neurogene Entzündung initiieren sollen (u.a. Histamin, Serotonin, Bradykinin und ProstaglandinE2). In einer Folgestudie mit ähnlichem Studiendesign konnte gezeigt werden, dass die Second-Order-Neurone im trigeminozervikalen Kerngebiet nach mechanischer und thermischer Stimulation der Dura und der Gesichtshaut eine Sensibilisierung aufweisen.

Analog konnte bei Migränepatienten gezeigt werden, dass 79% der Probanden eine erhöhte Schmerzhaftigkeit auf harmlose Reize in der Gesichtsregion während einer Migräneattacke entwickelten (Burstein, Yarnitsky, Goor-Aryeh, Ransil, & Bajwa, 2000). In einer fMRT-Studie konnte eine vermehrte Aktivität der posterioren und ventromedialen Thalamuskern durch thermische und chemische Stimulation der Gesichtshaut während einer Migräneattacke nachgewiesen werden. Eine Vorläuferstudie hatte im Tiermodell gezeigt, dass durch Sensibilisierung dieser Thalamuskern eine kutane Allodynie hervorgerufen werden kann (Burstein et al., 2010; DaSilva et al., 2002). Zeitlich korreliert die Entwicklung der kutanen Allodynie im Menschen mit der Etablierung einer Sensibilisierung (Burstein, Cutrer, & Yarnitsky, 2000). Es wird also davon ausgegangen, dass die im Tiermodell nachgewiesenen zerebralen Veränderungen (Sensibilisierung) so ebenfalls im Menschen stattfinden können und die Ausprägung des klinischen Korrelates in Form einer kutanen Allodynie bedingen (Bernstein & Burstein, 2012).

1.12. Translation auf das Krankheitsbild Migräne – Vom Tier zum Mensch

Insgesamt gibt es kaum humane Modelle, die verlässlich eine neurogene Entzündung mit anschließender Sensibilisierung experimentell abbilden. Auch sind die Kenntnisse über die genauen Wirkmechanismen von Triptanen im Menschen mangels geeigneter Modelle gering. So ist unklar, ob Triptane unterschiedliche Auswirkungen auf die Schmerzverarbeitung im extra- und im trigeminalen System des Menschen haben.

Triptane sind die effektivsten und am häufigsten eingesetzten Migränemedikamente zur Behandlung der akuten und chronischen Migräne. Am besten untersucht ist Sumatriptan. Strukturell ist Sumatriptan mit Serotonin verwandt. Es wirkt selektiv agonistisch auf 5-HT₁-Rezeptoren, ein inhibitorisches Rezeptorsystem des Gehirns (Hsu, 1992; Limmroth, 2002).

Zusammen mit den Ergebnissen aus Tiermodellen und dem Einsatz von immunhistochemischen Studien mit dem Einsatz von Antikörpern gegen die Serotonin-Rezeptor Familie konnte mittlerweile recht genau definiert werden,

über welche 5-HT-Rezeptoren Triptane ihre Wirkung vermitteln. Hauptsächlich spielen 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren, zu kleineren Anteilen auch 5-HT_{1F}-Rezeptoren eine Rolle (Buzzi, Carter, Shimizu, Heath, & Moskowitz, 1991; Buzzi & Moskowitz, 1991; Jennings, Ryan, & Christie, 2004; Limmroth, 2002).

Triptane wirken peripher agonistisch auf präsynaptische 5-HT_{1B}-Rezeptoren auf meningealen Blutgefäßen, die eine Vasokonstriktion vermitteln. Ebenfalls peripher auf den Nervenendigungen der trigeminalen Fasern sind ebenfalls präsynaptische 5-HT_{1D}-Rezeptoren nachweisbar, die bei Aktivierung durch Triptane inhibierend auf den Grad der neurogenen Entzündung durch Hemmung der CGRP- und Substanz P-Ausschüttung einwirken. Sumatriptan verringert effektiv die während einer Migräneattacke erhöhte CGRP Konzentration im Blut und vermindert simultan den Kopfschmerz (Buzzi et al., 1991; Goadsby & Edvinsson, 1993; Hargreaves, 2007). Da jedoch kein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Nachlassen des Kopfschmerzes und die durch die Triptane induzierten Veränderungen im Durchmesser der kraniellen Gefäße besteht, wurde die initiale These, dass der primäre Wirkmechanismus der Triptane die Vasokonstriktion ist, verworfen (Limmroth et al., 1996).

Zentral wirken Triptane präsynaptisch auf 5-HT_{1D}-Rezeptoren auf die im trigeminalen Nucleus caudalis liegenden Endigungen der meningealen Afferenzen. Hier regulieren sie die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat und CGRP und inhibieren so die Kommunikation zwischen den First- und Second-Order-Neuronen. Somit ergibt sich neben der Inhibierung einer neurogenen Entzündung ein zweiter "Angriffspunkt" des Sumatriptans auf ein zu wesentlichen Anteilen durch CGRP vermitteltes Phänomen, die zentrale Sensitisierung (Hargreaves, 2007; Jennings et al., 2004). Dies erfolgt vor allem über den 5-HT_{1D}-Rezeptor (Hargreaves, 2007; Jennings et al., 2004; Levy, Jakubowski, & Burstein, 2004; Williamson & Hargreaves, 2001). Ebenfalls zentral finden sich 5-HT_{1F}-Rezeptoren, die bei Aktivierung die Schmerzweiterleitung auf den Nucleus caudalis verhindern bzw. die Aktivierung von Neuronen verhindern. Studien über einen selektiven 5-HT_{1F}-

Rezeptor-Agonisten zeigten, dass neben der Hemmung einer Plasmaprotein-Extravasation, die experimentell durch Stimulation des Ganglion trigeminale hervorgerufene Expression von c-fos in der Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini vermindert wird. Die Autoren schlossen daraus, dass der Hauptwirkort des Agonisten zentral sei: Und zwar über eine Hemmung in den aufsteigenden Bahnen und nicht primär über eine periphere Inhibition der neurogenen Inflammation (Hargreaves, 2007; Williamson & Hargreaves, 2001).

Zusammengefasst üben Triptane ihre Effekte über ein Zusammenspiel aus Bindung an peripheren und zentralen Anteilen des trigeminovaskulären Systems aus.

Ein überzeugendes humanes Modell zur Wirkweise der Triptane auf die Sensitisierung wurde durch Döring et al. etabliert. Die Arbeitsgruppe untersuchte an 20 Probanden die Hypothese, ob Zolmitriptan mit peptidergen nozizeptiven Afferenzen der Haut am Oberschenkel als extratrigeminaler Region, interagiert. Um eine Sensitisierung zu induzieren wurden afferente Fasern durch Mikrodialylenadeln elektrisch stimuliert. Als Maß für die quantitative CGRP-vermittelte Aktivierung der primären Afferenzen wurde die Veränderung des Flares vor und nach Intervention gemessen. Außerdem wurde die Veränderung des Blutflusses im Bereich des Flares gemessen, die Schmerzintensität der elektrischen Stimulation und die mechanische Schmerzschwelle sowie Allodynie vor und nach Stimulation und Intervention. Zolmitriptan bewirkte eine signifikante Reduktion der Größe des Flares, aber keine Veränderungen der Gefäßdurchmesser innerhalb des Flares. Zolmitriptan interagiert also modulierend mit peripheren primären peptidergen Nozizeptoren im extratrigeminalen System, möglicherweise durch Reduktion der Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP. Weiterhin kam es zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen auf elektrische Stimulation und der sekundären Hyperalgesie. Damit erscheint eine Modulation der zentralen Sensitisierung wahrscheinlich. (Doring, Best, Birklein, & Kramer, 2015)

In zwei weiteren humanen Modellen wurde mittels Applikation von topischem Capsaicin die Modulation des CGRP-vermittelten Anstiegs des dermalen Blutflusses im extratrigeminalen System durch Sumatriptan und durch den CGRP-Antagonisten Telcagepant untersucht. Beide Medikamente verringerten in diesem Modell effektiv den Anstieg des dermalen Blutflusses. Um ausschließen zu können, dass das Sumatriptan durch reine Vasokonstriktion den Blutfluss verringert wird, wurde in einer Gruppe der dermale Blutfluss mittels elektrischer Stimulation des Ganglion trigeminale erhöht. Der dermale Blutfluss wird bei dieser Methode nicht nur CGRP-vermittelt gesteigert, sondern zu großen Teilen über andere Neurotransmitter. Eine Verringerung des Blutflusses durch Sumatriptan blieb in dem Modell aus. (Ibrahimi, Danser, Terwindt, van den Meiracker, & MaassenVanDenBrink, 2017; Sinclair et al., 2010) Beide Modelle eignen sich, um den modulierenden Effekt von Medikamenten auf CGRP-vermittelte Prozesse zu untersuchen.

Zwei Vorläuferstudien, entstanden in der Arbeitsgruppe am Institut für Systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter Leitung von Prof. Dr. A. May lieferten den Hintergrund für diese klinische Studie. In einer fMRT-Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass Triptane spezifisch inhibierend auf trigeminokortikale Prozesse wirken und deswegen nicht auf andere, somatische Schmerzen außerhalb des Kopfes schmerzlindernd sind. (Kroger & May, 2015) Die zweite, noch nicht publizierte Studie, untersuchte die mittlere Schmerzhaftigkeit eines phasischen nasalen Schmerzreizes (Ammoniak (NH₃)) im Gesunden nach Sumatriptan bzw. Placeboinjektion. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Die Frage die sich daraus ergab und an die die aktuelle Studie ansetzt, ist, ob Triptane im Menschen nur wirksam sind, wenn bereits Sensitisierungsprozesse stattgefunden haben.

Konkret sollte die vorliegende Studie klären, wie die differentielle analgetische und antihyperalgetische Wirkung von Triptanen auf ein experimentelles Schmerzmodell mit Capsaicin ist, bei dem es zu einer peripheren und

zentralen Sensitisation kommt und ob diese Effekte nur auf das trigeminale Innervationsgebiet begrenzt oder auch extratrigeminal nachzuweisen sind?

2. Material und Methoden

2.1. Ziel der Studie und Studienaufbau

Die Hauptstudie hat zum Ziel, die analgetische und antihyperalgetische Wirkung von subkutan injizierten Sumatriptan auf ein vorher etabliertes Schmerzmodell mittels Capsaicin mit Entstehung einer peripheren und zentralen Sensitisierung auf das extratrigeminale und das trigeminale Nervensystem zu untersuchen, Vor Beginn der Hauptstudie wurde eine Pilotstudie zur Dosisfindung der Capsaicin-Konzentration und Einwirkdauer durchgeführt.

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie an gesunden Probanden (n=40). 20 Probanden wurden in die Interventionsgruppe randomisiert, 20 Probanden in die Kontrollgruppe. Die Studie umfasst 21 männliche und 19 weibliche Probanden im Alter zwischen 21 und 30 Jahren (mittleres Alter zum Studienzeitpunkt: 24 Jahre). Es gab keine Studienabbrecher und keine fehlenden Datensätze. In die finale Auswertung wurden die Daten aller 40 Probanden eingeschlossen.

2.2. Ethische Grundlage

Alle Probanden hatten vor Studienbeginn nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Es liegt ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Nr. PV4084) vor.

2.3. Probanden

Kriterien, die eine Studienteilnahme nicht möglich machten waren:

- Chronische Schmerz Erkrankung inkl. Kopfschmerz Erkrankung, akute Schmerz Erkrankung in den letzten 4 Wochen (z.B. Zahnschmerzen)

- Dauermedikation (orales Kontrazeptivum zulässig), gleichzeitige Einnahme von Ergotaminen/Dihydroergotaminen und anderen Triptanen/5-HT₁-Rezeptoragonisten, gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase- (MAO-)Hemmer, Schmerzmitteleinnahme innerhalb der letzten 72 Stunden
- Schwere somatische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Residualzustände neurologischer Erkrankung in der Vorgeschichte (z.B. stattgehabter Schlaganfall oder transiente ischämische Attacken)
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Koronare Herzkrankheit, mittelschwere bis schwere Hypertonie, durchgemachter Herzinfarkt, koronare Vasospasmen (Prinzmetal-Angina), periphere vaskuläre Erkrankungen)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Überempfindlichkeit gegen Sumatriptan oder andere Bestandteile des Medikamentes sowie
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Probanden bestätigten im Rahmen der Aufklärung und Einwilligung in die Studie schriftlich, dass keines der oben genannten Ausschlusskriterien auf sie zutreffend war.

Einschlusskriterien waren Abwesenheit relevanter körperlicher oder seelischer Erkrankungen sowie ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren.

Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme berichteten 17 der weiblichen Probandinnen mit Einnahme eines orales Kontrazeptivums sowie eine Probandin mit täglicher Einnahme von L-Thyroxin 100 µg.

Sämtliche mündlichen Informationen und Instruktionen zum Studienablauf wurden nach einem schriftlichen, vorher festgelegten standardisierten Protokoll gegeben. Es erfolgte vor Beginn der eigentlichen Messungen ein Probedurchlauf, um die Probanden mit dem Ablauf der Messung und den verwendeten Instrumenten vertraut zu machen.

2.4. Pilotstudie

Ziel der vorangehenden Pilotstudie war es, die Konzentration und Einwirkzeit von Capsaicin zu ermitteln, bei der sich eine möglichst maximale Sensitisierung ausbildet.

Es ist bekannt, dass eine Konzentration von 1%-igem Capsaicin mit einer Applikationsdauer von mindestens 20 Minuten im extratrigeminalen Nervensystem zu einer optimalen Sensitisierung führt (Kilo, Schmelz, Koltzenburg, & Handwerker, 1994). Zur Ermittlung der optimalen Konzentration und Applikationsdauer im trigeminalen System, führten wir eine Testreihe an 19 Probanden durch. Es ergab sich eine unseren Kriterien entsprechende Sensitisierung bei 0,25%-iger Capsaicin-Konzentration in ethanolischer Lösung bei einer Applikationsdauer von 5 Minuten. Das Studiendesign der Pilotstudie entsprach bis auf die Reihenfolge der Testungen dem der folgenden Hauptstudie. Dazu wurden die identischen Elemente des QST-Protokolls (Quantitative Sensorische Testung) zur Quantifizierung der Schmerzreize wie in der Hauptstudie verwendet (Rolke, Andrews, Magerl, & Treede, 2010). Mittlerweile existiert auch eine Studie zur Wirkung von Capsaicin im trigeminalen System. In dieser konnte gezeigt werden, dass die topische Applikation von Capsaicin auf die drei Innervationsgebiete des Nervus trigeminus im Gesicht, eine deutlich erhöhte Schmerzhaftigkeit auf mechanische- und thermische Reize in den Regionen hervor ruft (Catharina Egholm Poulsen, 2019).

2.5. Studienablauf Hauptstudie

Die Hauptstudie gliederte sich wie folgt. Zuerst erfolgte eine Baseline-Messung, um die somatosensorischen Profile der Probanden auf einen Teststimulus als Referenzwerte unter Ruhebedingungen zu erfassen. Im Anschluss erfolgte die Intervention nach einem festgelegten Ablaufprotokoll: Sumatriptan bzw. Placebo wurden subkutan injiziert. Nach einer 20-minütigen Einwirkzeit folgte die topische Applikation von Capsaicin als konditionierten Stimulus für den oben genannten Zeitraum je nach extratrigeminalen oder trigeminalen Applikationsort.

Nach der Intervention folgte eine Wiederholung der Messung, nun unter Einfluss des Sumatriptans als Intervention bzw. des Placebos.

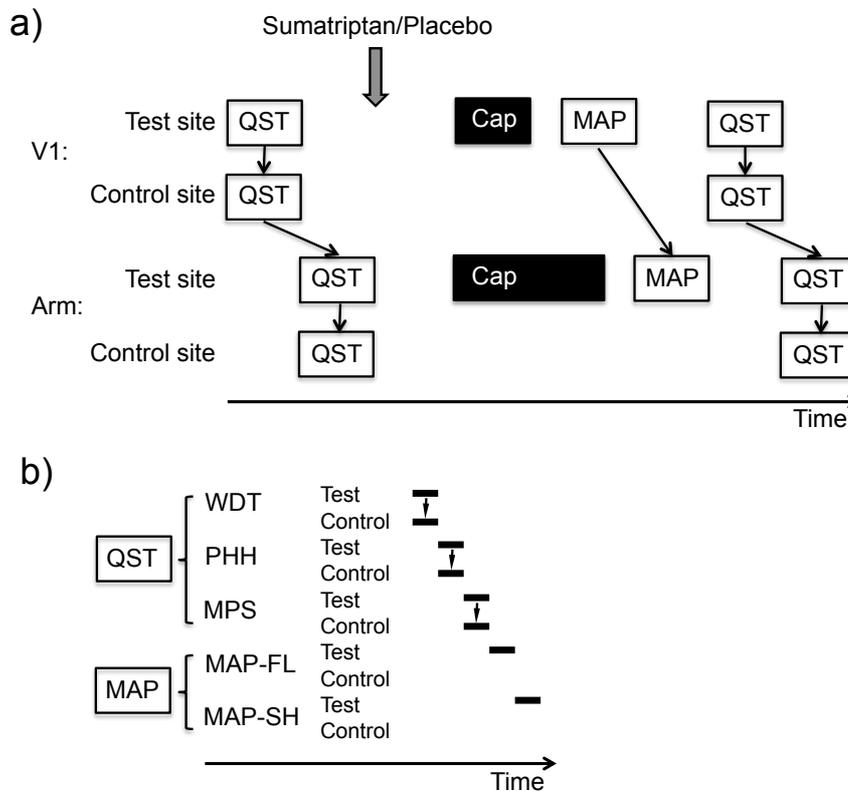


Abbildung 2-1: Experimentelles Design der Studie

a) Schema des experimentellen Designs.

b) Detaillierte Darstellung des sensorischen Testalgorithmus

Cap: Capsaicin, MAP: Mapping, MAP-FL: Mapping des Flares, MAP-SH: Mapping der sekundären Hyperalgesie, MPS: Mechanischen Schmerz sensitivität der Haut und mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen, PHH: Primäre Hitze-Hyperalgesie, QST: Quantitative sensorische Testung, V1: Innervationsgebiet des N. trigeminus an der Stirn, WDT: Wärmeschwelle.

2.6. Humanes Schmerzmodell mit Capsaicin

Als Testorte innerhalb des trigeminalen Systems wurde die Stirnhaut gewählt, innerhalb des extratrigeminalen Systems die unbehaarte Innenseite des Unterarms. Die Stirnhaut wird innerviert durch den ersten Ast des Nervus trigeminus (V1), den N. ophthalmicus mit seiner Aufzweigung in den N. frontalis. Dieser zweigt sich weiter auf in den N. supraorbitalis, der für die

Innervation der Stirnhaut zuständig ist (Schünke et al., 2015). Die Innenseite des Unterarms wird innerviert durch Äste der Pars infraclavicularis des Plexus brachialis, dem Nervus cutaneus antebrachii lateralis (aus dem N. musculocutaneus, C5-7, entspringend) sowie medialis (aus C8 und Th1 entspringend) (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll, & Wesker, 2014). Es wurden jeweils zwei symmetrische Hautareale auf der linken bzw. rechten Stirn und zwei symmetrische Areale auf dem linken bzw. rechten Unterarm als Ort der Testungen gewählt.

Zur Vergleichbarkeit und um Konstanz im Verlauf der Messungen sicherzustellen wurden die ausgewählten Hautbereiche vor Beginn der Testungen mittels einer Schablone in einer genormten Größe (ein Quadrat von 16*16mm) mittels eines Stiftes auf die Haut des Probanden aufgetragen. Die Größe der Areale entsprach der Größe der Kontaktfläche der Thermode, mit der wie nachfolgend ausgeführt, thermale Empfindungs- und Schmerzschwellen bestimmt wurden.

2.7. Intervention mit Sumatriptan

Hier wurde in der Interventionsgruppe 0,5ml Sumatriptan mit einer Wirkstoffmenge von 6mg subkutan injiziert (GlaxoSmithKline 6mg/1ml Injektionslösung Sumatriptan). Als Kontrollbedingung erhielten die Probanden 0,5ml 0,9%-ige NaCl-Lösung. Beide Substanzen wurden in eine neutrale 1ml Spritze (Firma B. Braun Melsungen, Melsungen) überführt, die nicht weiter gekennzeichnet wurden. Die Vorbereitung erfolgte durch einen approbierten Arzt, der nicht in die weitere Betreuung des Patienten eingebunden war.

Zur Reizung des trigemino-nozizeptiven Systems mit Induktion einer Sensitisierung im Bereich des V1 und zur Stimulation der extratrigeminalen Nerven am Unterarm auf der jeweiligen Testseite (=Sensitisierungsparadigma) wurde auf Grund der einfachen Anwendung und Dosierung Capsaicin-Lösung auf ethanolischer Basis gewählt. Auf der Stirnhaut wurde 0,25%-ige Lösung verwendet, auf der Unterarmhaut 1%-ige.

Die Applikationsdauer an der Stirn betrug 5 Minuten, am Unterarm 20 Minuten.

Capsaicin wurde mittels eines mit der oben beschriebenen Lösung getränkten Filterpapiers (handelsüblicher Kaffeefilter) aufgebracht. Ein mögliches Austrocknen der Filterpapiere wurde durch Abdeckung mit einem sogenannten „Uhrglasverband“ (Augenverband S-klein Pro-Optha, Fa. Lohmann & Rauscher, Neuwied) verhindert. Somit war eine gleichbleibende Capsaicin-Konzentration im Filterpapier und eine gleichmäßige Diffusion in die Haut gewährleistet.

Die Hautareale der Kontrollseite wurden mit ebenfalls 16*16mm großen, mit 70%-igem Ethanol getränkten Filterpapieren behandelt. Die Fixierung erfolgte mittels eines Fixierpflasters (Aluderm Aluplast Braunülenpflaster, Fa. Söhngen, Taunusstein) zur Abdeckung der Kontrollseite.

Die Zubereitung der Capsaicin Lösung sowie des Ethanols erfolgte durch die Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

2.8. Testungen

Die Messungen, die zur Quantifizierung der Schmerzintensität dienen, sind Teil des QST-Protokolls. Es handelt sich um eine standardisierte Testbatterie, mit der eine differenzierte Beurteilung des somatosensorischen Nervensystems einschließlich einzelner Submodalitäten, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern vermittelt werden, messbar und vergleichbar gemacht werden können.

Zwei sensorische Modalitäten sind Bestandteil der Testung:

1. Das thermische Empfinden, welche sich durch Detektion der Wärmeschwelle (WDT) und die Schmerzhaftigkeit eines überschwelligen Hitzereizes von 48°Celsius (PHH) (nicht im QST-Protokoll enthalten) definieren lässt.
2. Das mechanische Empfinden, welches durch die Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut (MPS=Mechanical Pain Sensitivity) sowie der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen

(DMA=Dynamic Mechanical Allodynia) definiert werden kann. Durch Veränderung der beiden sensorischen Modalitäten entstehen für die periphere und zentrale Sensitisation typische Konstellationen. (Treede et al., 1992)

2.9. Zeitlicher Ablauf

Die Testung der thermischen Empfindung erfolgte stets vor der mechanischen (siehe Abbildung 2-1). Die zeitliche Reihenfolge, in welcher die Hautareale untersucht wurden, war in der Baselinemessung stets identisch: zuerst erfolgte die Testung an den Armen, dann an der Stirn. Die Wahl der Seiten (ipsilateral = Testseite oder contralateral = Kontrollseite) erfolgte randomisiert. Getestet wurde die WDT sowie die PHH am Arm und an der Stirn beider Körperseiten (ipsi- und kontralateral = SIDE, ipsilateral = Körperseite mit Capsaicin-Applikation, kontralateral = Körperseite ohne Capsaicin-Applikation). Zudem wurde die Schmerzhaftigkeit der einzelnen Intensitäten der PinPrick-Stimulation am Arm und auf der Stirn auf der ipsi- und kontralateralen Testseite (= FORCE) bestimmt. Die Messungen nach der Intervention erfolgten in einer anderen zeitlichen Reihenfolge als in der Baselinemessung. Grund hierfür ist die unterschiedliche Einwirkzeit des Capsaicins am Arm und an der Stirn, bis sich eine maximale Sensitisation ausgebildet hat. Auf Grund der kürzeren Einwirkzeit an der Stirn wurde die Thermotestung sowie die mechanische Testung dort vor den jeweiligen Untersuchungen am Arm durchgeführt.

2.10. Messung des Flares und der sekundären Hyperalgesie

Direkt nach Entfernung der Filterpapiere wurde der Umfang des durch das Capsaicin verursachten neurogenen Flares (MAP-FL) festgehalten. Dafür wurde eine Klarsichtfolie auf das entsprechende Hautareal gelegt und die Umrisse der Rötung darauf mittels eines wasserfesten Stiftes übertragen. Mittels Mapping (MAP-SH) wurde zudem die Fläche der sekundären Hyperalgesie erfasst. Dazu wurde in regelmäßigen Abständen von 1cm ein

standardisiertes von Frey-Haar mit einer Intensität von 256mN auf die Haut aufgebracht. Dies erfolgte anhand eines gedachten Gitternetzes, welches ausgehend vom Mittelpunkt des viereckigen, markierten Hautareals, auf zwei im rechten Winkel zueinanderstehenden, sich im Mittelpunkt kreuzenden Achsen verlief. Dabei wurde der Proband dahingehend instruiert, die erste Berührung mit dem von Frey-Haar, die als nicht mehr schmerzhaft empfunden wurde, zu benennen. So konnten vier (auf jeder Achse zwei) Grenzen des Areals der sekundären Hyperalgesie festgehalten werden. Übertragen wurden diese ebenfalls auf Klarsichtfolie.

Die beiden Untersuchungen erfolgten auf allen vier definierten Hautarealen. Bedingt durch die frühzeitige Entfernung des Filterpapierees an der Stirn wurde hier begonnen.

2.11. Quantitative sensorische Testung

Die Ermittlung der thermischen Reizschwellen sowie die Bewertung der Schmerzhaftigkeit eines überschwelligen Hitzereizes von 48° Celsius wurden nur innerhalb des vor Beginn der Messungen markierten Hautbereichs (Viereck von 16*16mm) ausgeführt (= primäre Hitzehyperalgesie). Die mechanische Testung erfolgte nur außerhalb des definierten Bereichs (=sekundäre mechanische Hyperalgesie). Dies beruht auf Studien, die gezeigt haben, dass eine primäre Hyperalgesie mit erhöhter Sensitivität auf thermische und mechanische Stimuli einhergeht und eine sekundäre Hyperalgesie alleine eine Überempfindlichkeit auf mechanische Stimuli zeigt (Treede et al., 1992).

Die mündlichen Handlungsanweisungen an die Probanden sowie ein Standard-Formblatt zur Datenauswertung wurden ebenfalls dem QST-Protokoll entnommen.

Für die thermischen Tests wurde ein Thermal Sensory Analyzer TSA-II der Fa. Medoc, Ramat Yishai, Israel) mit dem kleinen Thermodenkopf (16*16mm) verwendet. Die Beurteilung der mechanische Modalitäten erfolgte mit einem

standardisierten Set von Nadelreizstimulatoren (Pinprick-Stimulatoren) mit aufsteigenden Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512mN) und einer Kontaktfläche von 0,2mm Durchmesser (Fa. MRC Systems GmbH, Heidelberg) gemäß QST-Protokoll (Rolke et al., 2010). Zur Messung der Allodynie wurde (wie ebenfalls im QST-Protokoll verordnet) ein Wattebausch (entspricht einer Kraft auf der Haut von 3mN), ein Watteträger (gleich einer Kraft von 100mN) und ein kalibrierter Pinsel (gleich einer Kraft zwischen 200 und 400mN) genutzt (Rolke et al., 2010).

Der genaue Ablauf der einzelnen Untersuchungen wird nun im Folgenden erklärt.

2.12. Testung des thermischen Empfindens

Zuerst wurde die WDT bestimmt. Die Basistemperatur des Thermodenkopfes beim Aufbringen auf die Haut zu Beginn der Untersuchung betrug 32°Celsius. Die Temperatur stieg im Verlauf der Messung rampenförmig an (1°Celsius/Sekunde). Durch das Drücken der Stoptaste gab der Proband an, ab wann die Kontaktfläche der Thermode zur Haut als „warm“ empfunden wurde. Die so ermittelte Temperatur entsprach der persönlichen Wärmedetektionsschwelle. Nach drei Messungen im Abstand von 10 Sekunden wurde die durchschnittliche Schwelle in Form des Mittelwerts errechnet.

Auf die WDT erfolgte die PHH (überschwelliger Schmerz) mittels der TSA-Thermode und dem kleinen Thermodenkopf bestimmt. Der auf 48 Grad Celsius vorgeheizte Thermodenkopf wurde für nur eine Sekunde auf das zu testende Hautareal aufgebracht. Es erfolgten ebenfalls drei Wiederholungen mit dazwischenliegenden Pausen für eine Dauer von 15 Sekunden auf allen vier definierten Hautbereichen.

Die Bewertung der Schmerzhaftigkeit der einzelnen Berührungen erfolgte direkt im Anschluss auf das Aufbringen der Haut durch den Probanden auf einer numerischen Rating-Skala von 0 bis 100 (0 entspricht keinem Schmerz, 100 dem „maximal vorstellbaren Schmerz“). Aus den drei Messwerten für jedes Hautareal wurde wieder jeweils der Mittelwert berechnet.

2.13. Testung des mechanischen Empfindens

Als letzter Teil folgte die Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut, sowie der dynamischen mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen (Rolke et al., 2010). Die Reize wurden in einer durch das QST-Protokoll definierten Reihenfolge um die markierten viereckigen Hautareale herum aufgetragen. Das Aufbringen der Nadelreizstimulatoren erfolgte innerhalb einer dynamischen Andruckphase von zwei Sekunden, die Stimulatoren für die mechanische Allodynie (kalibrierter Pinsel, Wattebausch, Watteträger) wurden mit einzelnen leichten streichenden Bewegungen (1-2cm Länge) über die Haut geführt (Rolke et al., 2010).

Abweichend vom Standardprotokoll wurden aus zeitlichen Gründen nur drei Wiederholungen durchgeführt. Auch hier wurde die Messung am Arm begonnen. Der Proband wurde instruiert, die einzelnen Reize auf der oben genannten numerischen Rating-Skala zu beurteilen. Zur Auswertung wurde für jede einzelne Stimulusintensität der Mittelwert berechnet. Die Werte der MPS und DMA wurden für die Auswertung in den dekadischen Logarithmus transformiert. Um einen statistischen Verlust der Schmerzstärke 0 zu verhindern, wurde gemäß den Empfehlungen des deutschen Forschungsverbandes neuropathischer Schmerzen (DFNS) vor der logarithmischen Transformation ein Punktwert von 0,1 auf jede Bewertung addiert.

2.14. Auswertung

Berechnet wurde der Flächeninhalt der Sekundären Hyperalgesie mittels der Formel $A = \pi * a * b$ für eine Ellipse. Die Variablen a und b sind jeweils die Halbachsen. Die Achsen wurden per Hand mittels eines Lineals ausgemessen, durch die Hälfte geteilt ergab sich die Länge der Halbachsen.

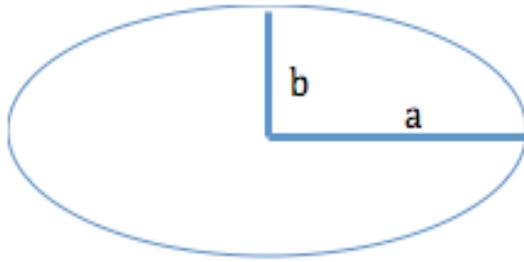


Abbildung 2-2: Berechnung Flächeninhalt Ellipse

Zur Auswertung des Umfangs des Flares wurden die Klarsichtfolien mit den skizzierten Grenzen zunächst eingescannt. Um den Flächeninhalt zu berechnen, benutzen wir das im Internet frei verfügbare Programm ImageJ (Image Processing and Analysis in Java, ImageJ 1.48, National Institutes of Health, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>), ein in Java geschriebenes und plattformunabhängiges Bildverarbeitungsprogramm.

Als ersten Schritt wurde der Maßstab festgelegt. Es ergab sich ein Maßstab von 2,824 Pixel per mm. Die von ImageJ berechneten Flächenangaben sind dementsprechend in mm^2 .

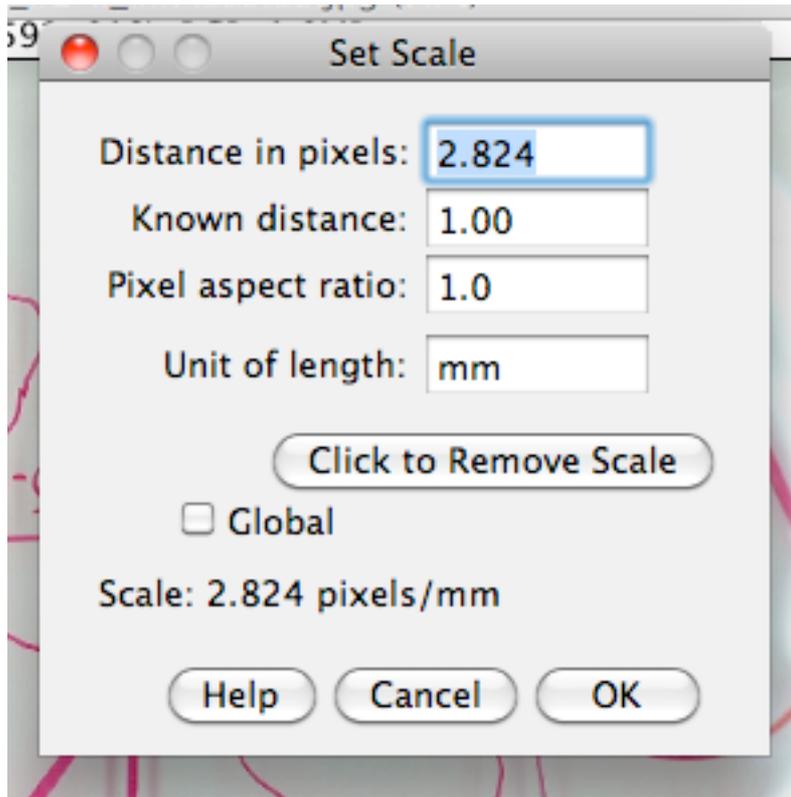


Abbildung 2-3: Festlegung des Maßstabs

Festlegung des Maßstabs im Bildbearbeitungssystem ImageJ

2.15. Statistik

Alle Daten, außer der Bewertungen für MPS und DMA wurden als Rohdaten analysiert. Die beiden genannten Ausnahmen wurden wie oben beschrieben in dekadische Logarithmen transformiert. Zur Auswertung wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (SD) berechnet.

Die entsprechenden Variablen (WDT, STR, MPS, DMA, MAP-FL, MAP-SH) wurden mit Hilfe einer „analysis of variance“ (ANOVA) mit Messwiederholungen (Repeated measures ANOVA) auf statistische Unterschiede hinsichtlich der Faktoren Intervention (Verum/Plazebo), Testort (Stirn/Unterarm) und Zeit (vor versus nach Capsaicingabe) und der entsprechenden Interaktionen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ analysiert.

Bei Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen. Zur Auswertung von post-hoc-Tests sowie

paarweiser Mittelwertvergleiche benutzen wir den T-Test. Wenn $p < 0,05$ wurde das Ergebnis als signifikant angesehen.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt, die graphischen Darstellungen der Ergebnisse mit Graph Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Somatosensorische Profile: Ergebnisse der Baseline-Messung

Die Analyse der Wärmedetektionsschwelle und der überschwelligeren Hitzereize ergaben für die Baseline-Messung keine Unterschiede zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite an Arm oder Stirn sowie der Gruppe (Placebo vs Sumatriptan = GROUP) in der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung (SIDE*GROUP in der RM-ANOVA war $p > 0,05$). Ebenso zeigten sich in der Baseline-Messung keine Unterschiede zwischen der Schmerzhaftigkeit der einzelnen Intensität der PinPrick-Stimulation (8-512mN) (FORCE). Differenzielle Effekte auf die ipsi- und kontralaterale Testseite am Arm und auf der Stirn konnten ebenfalls nicht gefunden werden (für beide: FORCE*GROUP in der RM-ANOVA $p > 0,05$).

3.2. Wärmedetektions-Schwellen nach Intervention und Sensibilisierungsparadigma

Nach Intervention, also entweder subkutaner Injektion von Sumatriptan oder Placebo, folgte nach einer 20-minütigen Einwirkzeit die topische Applikation von Capsaicin als Sensibilisierungsparadigma. Nach Applikation von Capsaicin auf die ipsilaterale Testseite nahm die WDT auf der ipsilateralen Seite am Arm und an der Stirn sowohl in der Sumatriptan- (V1: -2.1°C , -5.8% , $p < 0.01$; Arm: -1.6°C , -4.4% , $p < 0.01$) als auch in der Placebogruppe (V1: -1.8°C , -5% , $p < 0.01$; Arm: -2.5°C , -6.7% , $p < 0.01$) signifikant ab (vgl. Abb. 3-1 und 3-2). Auf der kontralateralen Seite (Seite ohne Sensibilisierungsparadigma) zeigten sich in beiden Gruppen (Sumatriptan: V1: 0.7°C , -1.9% , n.s.; Arm: -0.7°C , 1.9% , $p < 0.01$; Placebo: V1: -0.3°C , -0.8% , n.s.; arm: -0.9°C , -2.5% , n.s.) nur geringe Abfälle in der WDT an der Stirn und am Arm und somit keine signifikanten Unterschiede. In der RM-ANOVA wurden die Faktoren TIME (vor und nach der Sumatriptan/Placebo und Capsaicin-Intervention), SIDE

(ipsilateral vs contralateral) und GROUP (Placebo vs Sumatriptan) sowie die entsprechenden Interaktionen untersucht.

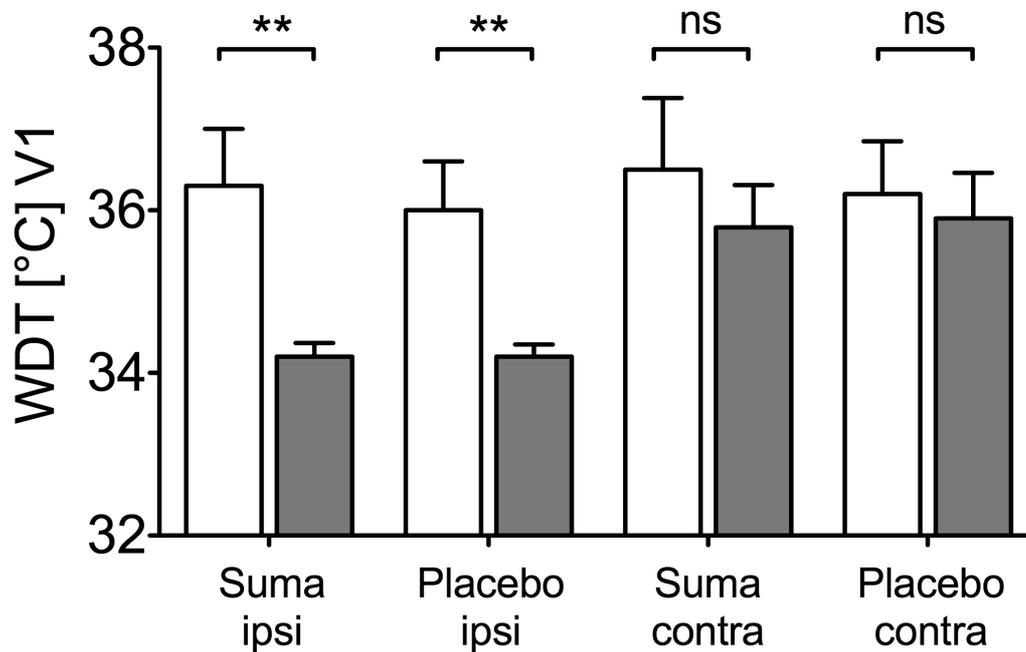


Abbildung 3-1: Modulation der Wärmedetektionsschwelle auf der Stirn

WDT auf der Stirn (V1) auf der Seite mit Capsaicin-induzierter Sensitisierung (ipsi) und ohne Capsaicin (Kontrollseite bzw. contra). Die weißen Säulen entsprechen der Baseline-Messung, die grauen Säulen zeigen die Ergebnisse nach Intervention (Suma/Placebo). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Statistische Ergebnisse der T-Tests: ** bedeutet $p < 0,01$, * bedeutet $p < 0,05$, ns bedeutet nicht signifikant.

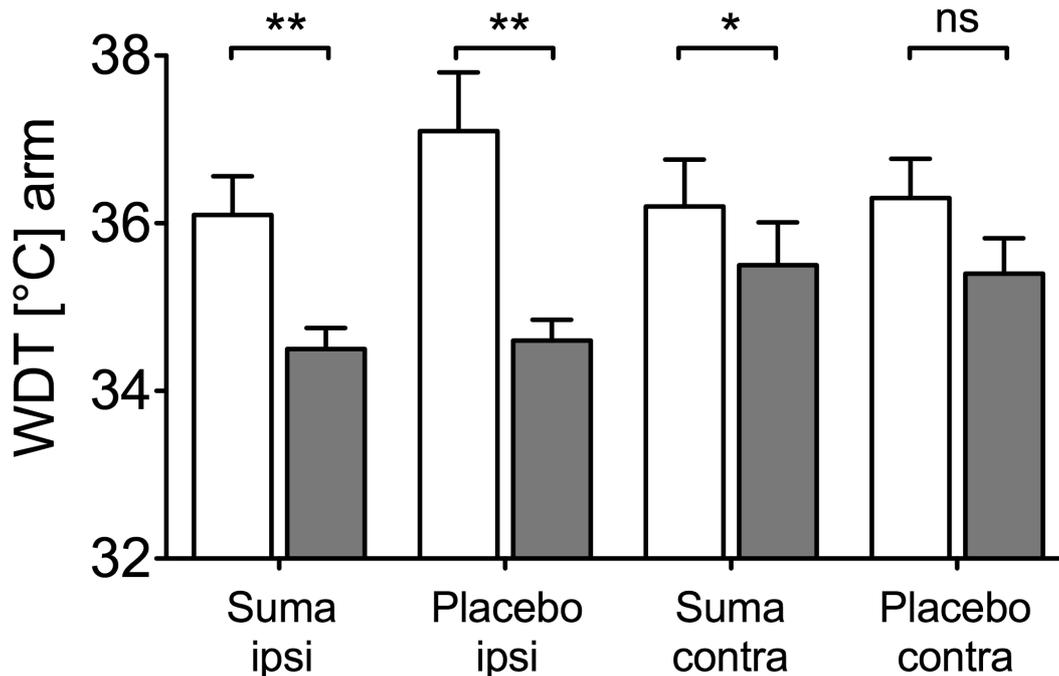


Abbildung 3-2: Modulation der Wärmedetektionsschwelle auf dem Arm

WDT auf dem Arm auf der Seite mit Capsaicin-induzierter Sensibilisierung (ipsi) und ohne Capsaicin (Kontrollseite bzw. contra). Die weißen Säulen entsprechen der Baseline-Messung, die grauen Säulen zeigen die Ergebnisse nach Intervention (Suma/Placebo). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Statistische Ergebnisse der T-Tests: ** bedeutet $p < 0,01$, * bedeutet $p < 0,05$, ns bedeutet nicht signifikant.

3.3. Überschwellige Hitzereize nach Intervention und Sensibilisierungsparadigma

In der RM-ANOVA wurden die Faktoren TIME (vor und nach der Sumatriptan/Placebo und Capsaicin-Intervention), SIDE (ipsilateral vs contralateral) und GROUP (Placebo vs Sumatriptan) sowie die entsprechenden Interaktionen untersucht.

Nach der Induktion einer Sensibilisierung mit Capsaicin (ipsilateral) wurden signifikant höhere Bewertungen der Schmerzhaftigkeit der überschwelligen Hitzereize auf dieser Seite an beiden Testorten (V1 und Arm) sowohl in der Sumatriptan- (V1: +35.8/100, +134.4%, $p < 0.001$; Arm: +38/100, +138.2%,

p<0.001) als auch in der Placebogruppe (V1: +38.1/100, +171.6%, p<0.001; Arm: +42.2/100, +189.2%, p<0.001) festgestellt (Abb.2a und 2b).

Auf der kontralateralen Seite fanden sich keine signifikanten Veränderungen in den Schmerzratings zwischen V1 und Arm und Sumatriptan (V1: -0.38/100, -1.1%, n.s.; Arm: -1.5/100, 5.6%, n.s.) und Placebo (V1: -1.5/100, -6.6%, n.s.; Arm: 0.2/100, 0.9%, n.s.).

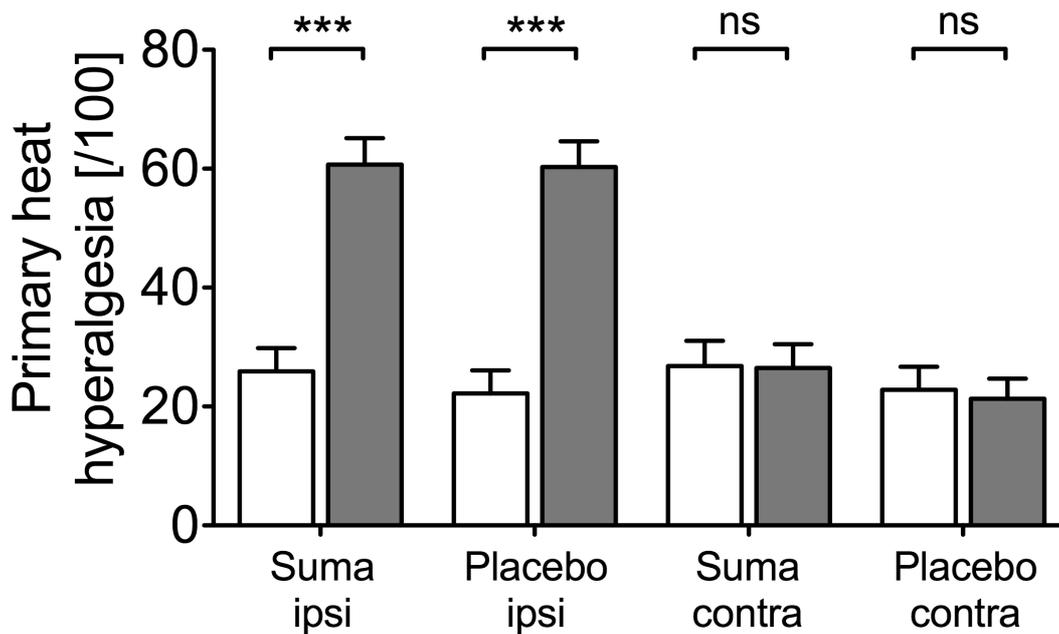


Abbildung 3-3: Modulation der primären Hitzehyperalgesie auf der Stirn

Bewertungen der Schmerzhaftigkeit der überschwelligen Hitzereize auf der Stirn (V1) auf der Seite mit etablierter Sensibilisierung durch Capsaicinapplikation (ipsi) und ohne Capsaicin (Kontrollseite bzw. contra). Die weißen Säulen entsprechen der Baseline-Messung, die grauen Säulen zeigen die Ergebnisse nach Intervention (Suma/Placebo). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Statistische Ergebnisse der T-Tests: *** bedeutet p<0,001, ns. bedeutet nicht signifikant.

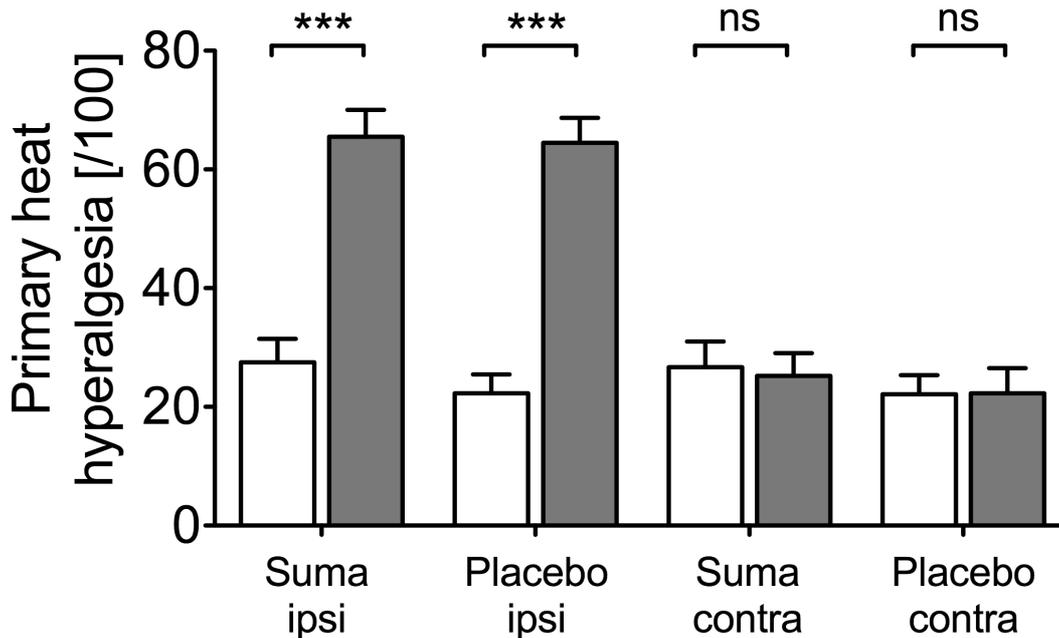


Abbildung 3-4: Modulation der primären Hitzehyperalgesie auf dem Arm

Bewertungen der Schmerzhaftigkeit der überschwelligen Hitzereize auf dem Arm auf der Seite mit etablierter Sensibilisierung durch Capsaicinapplikation (ipsi) und ohne Capsaicin (Kontrollseite bzw. contra). Die weißen Säulen entsprechen der Baseline-Messung, die grauen Säulen zeigen die Ergebnisse nach Intervention (Suma/Placebo). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Statistische Ergebnisse der T-Tests: *** bedeutet „ $p < 0,001$ “, ns. bedeutet „nicht signifikant“.

3.4. Sekundäre mechanische Hyperalgesie

Die mittlere Schmerzhaftigkeit der PinPrick-Stimulation in der Peripherie des mit Capsaicin behandelten Hautareals ist nach Capsaicinapplikation sowohl an der Stirn als auch am Arm erhöht (vgl. Abb. 3-5). Im Vergleich der Sumatriptan- mit der Placebogruppe fällt eine Reduktion der mittleren Schmerzhaftigkeit und somit der sekundären mechanischen Hyperalgesie in der Sumatriptangruppe auf der Stirn um 12,4% ($p > 0,05$), nicht jedoch am Arm (+101,8%, $p < 0,001$) auf. Sumatriptan greift also modulierend in die Vorgänge der zentralen Sensibilisierung im trigeminalen System, jedoch nicht im extratrigeminalen System ein. In der Placebogruppe kommt es wie erwartet

zu keiner signifikanten Modulation der sekundären mechanischen Hyperalgesie (V1: +81.7%, $p < 0.001$, Arm: +116.3%, $p < 0.001$).

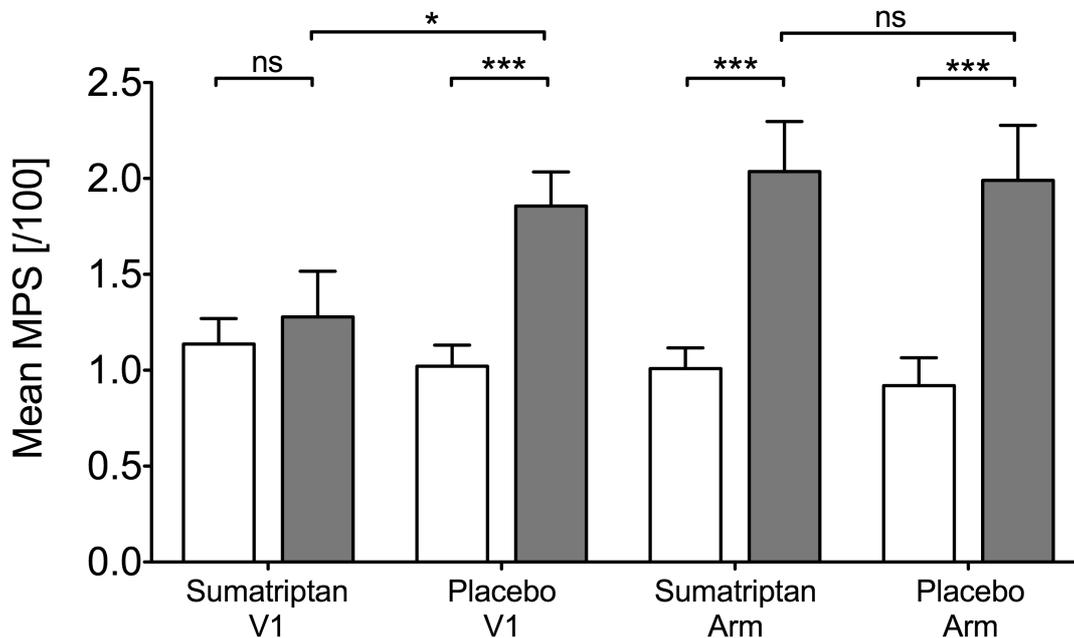


Abbildung 3-5: Modulation der sekundären mechanischen Hyperalgesie hervorgerufen durch die PinPrick-Stimulation

Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Stimulation mit PinPricks. Die Werte ergeben sich aus den Differenzen aller 7 PinPrick-Intensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) zwischen der ipsi (mit Capsaicinapplikation)- und der kontralateralen (ohne Capsaicinapplikation) Testseite. Im Vergleich vor- und nach Capsaicinapplikation in der Sumatriptan- und in der Placebogruppe, jeweils auf V1 sowie am Arm. Weiße Säulen entsprechen der Baseline-Messung, graue Säulen zeigen die Ergebnisse nach der Intervention (Sumatriptan/Placebo).

Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Es werden die statistischen Ergebnisse des abhängigen T-Test zwischen vor – und nach der medikamentösen Intervention angezeigt, sowie die Ergebnisse des unabhängigen T-Tests zwischen Sumatriptan- und Placebogruppe: * bedeutet $p < 0,05$, *** bedeutet $p > 0,001$, ns bedeutet nicht signifikant.

3.5. Fläche der sekundären Hyperalgesie

Wird die Fläche der sekundären Hyperalgesie nach Entfernung des mit Capsaicin getränkten Filterpapiers zwischen der Sumatriptan- und der Placebogruppe verglichen, zeigt sich weder an der Stirn noch am Arm ein

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sumatriptan beeinflusst also die Fläche der sekundären Hyperalgesie weder im trigeminalen noch im extra-trigeminalen System.

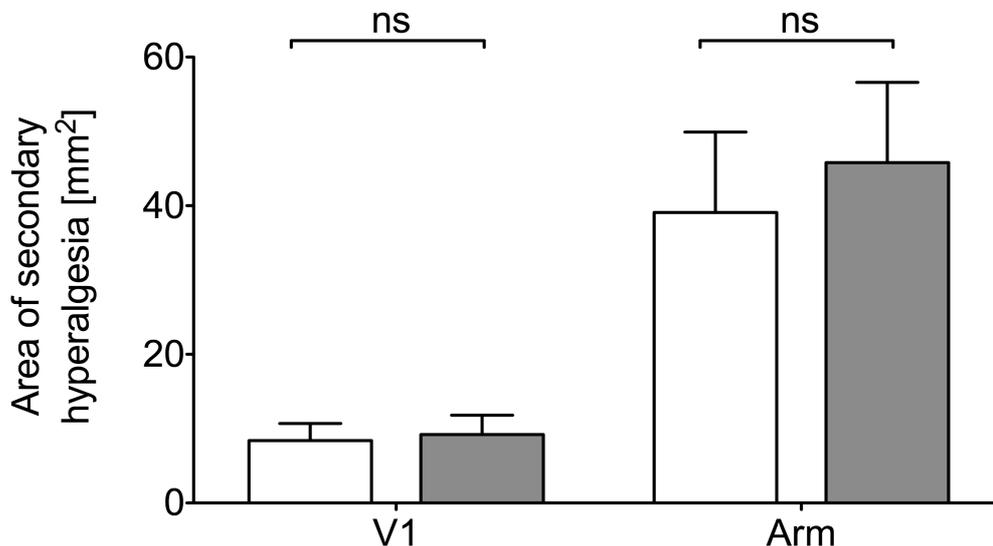


Abbildung 3-6: Fläche der sekundären Hyperalgesie

Vergleich der Fläche der sekundären Hyperalgesie nach Entfernung des mit Capsaicin getränkten Filterpapiers auf der Stirn sowie am Arm. Die weißen Säulen zeigen die Ergebnisse in der Sumatriptangruppe, die grauen Säulen die Ergebnisse der Placebogruppe. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Es werden die statistischen Ergebnisse des abhängigen T-Tests angezeigt: * bedeutet $p < 0,05$, ns bedeutet „nicht signifikant“.

3.6. Fläche des Flares

Im Vergleich des Ausmaß der Fläche (in mm^2) des Capsaicin-induzierten Flares zwischen der Sumatriptan- und der Placebogruppe auf Stirn und Arm zeigt sich eine signifikante Reduktion der Größe des Flares im Bereich von V1 in der Sumatriptangruppe. Sumatriptan moduliert also effektiv die Größe des neurogenen Flares, jedoch erneut nur im trigeminalen, nicht jedoch im extratrigeminalen System.

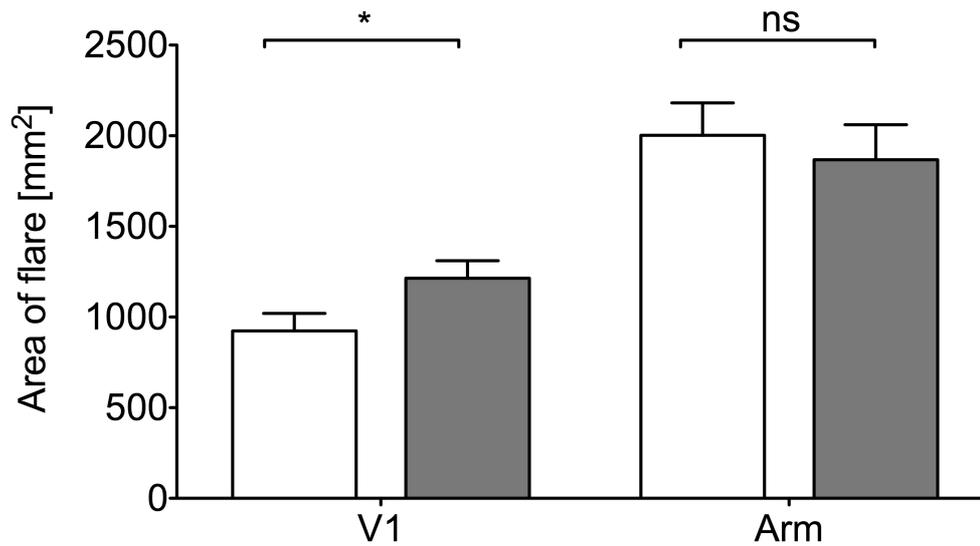


Abbildung 3-7: Fläche des neurogenen Flares

Vergleich des Ausmaßs der Flächen des neurogenen Flares nach Entfernung des mit Capsaicin getränkten Filterpapiers auf der Stirn sowie am Arm. Die weißen Säulen zeigen die Ergebnisse in der Sumatriptangruppe, die grauen Säulen die Ergebnisse der Placebogruppe. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Es werden die statistischen Ergebnisse des abhängigen T-Tests angezeigt: * bedeutet $p < 0,05$, ns bedeutet „nicht signifikant“.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine mögliche differentielle analgetische und antihyperalgetische Wirkung von Sumatriptan in einem experimentellen humanen Schmerzmodell mit Capsaicin zu untersuchen. In diesem Schmerzmodell kommt es durch topische Applikation von Capsaicin im trigeminalen wie im extra-trigeminalen System zu einer peripheren und zentralen Sensibilisierung. Mittels Elementen eines etablierten Protokolls zur quantitativen sensorischen Testung konnte der modulierende Effekt von Sumatriptan auf die capsaicininduzierte Sensibilisierung quantifiziert werden. Weiterhin wurde im Rahmen der Studie die modulierende Wirkung von Sumatriptan auf die Größe des neurogenen Flares sowie auf die Fläche der sekundären Hyperalgesie untersucht.

Ein weiteres Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob der modulierende Effekt auf Sumatriptan unterschiedlich auf das trigeminale und extra-trigeminale Innervationsgebiet wirkt. Die Applikation von topischem Capsaicin führte im trigeminalen (V1) wie im extra-trigeminalen (Unterarm) System zu einer lokalen Reaktion im Sinne einer peripheren Sensibilisierung mit herabgesetzter WDT und erhöhter PHH. Sumatriptan beeinflusste jedoch weder im trigeminalen noch im extra-trigeminalen System diese periphere Sensibilisierung direkt. In den Hautbereichen peripher der Auftragsfläche von Capsaicin kam es nach Capsaicingabe zur Ausbildung einer sekundären Hyperalgesie als klinischem Korrelat einer zentralen Sensibilisierung mit erhöhter MPS mit PinPrick-Stimulatoren. Durch Sumatriptan konnte diese sekundäre Hyperalgesie nur in V1 gehemmt werden. Im extra-trigeminalen System kam es durch Sumatriptan nicht zu einer signifikanten Beeinflussung der zentralen Sensibilisierung. Daneben reduzierte Sumatriptan die Größe des neurogenen Flares im trigeminalen, nicht jedoch im extra-trigeminalen System signifikant.

4.1. Die Rolle der Sensitisierung in der Migränepathophysiologie

Im Kopfschmerz-Modell an der Ratte konnte im Rahmen eines experimentellen Modells zur Migränepathophysiologie eine neurogene Entzündung im Bereich der Dura mater mit Sensitisierung peripherer meningealer Nozizeptoren sowie Sensitisierung zentraler Neurone des Hirnstamms und des Thalamus nachgewiesen werden (Bernstein & Burstein, 2012; Burstein et al., 1998; Strassman et al., 1996). Die sensitisierten Neurone sind, beim Menschen wie beim Tier, Bestandteil des trigemino-vaskulären Systems, welches die anatomisch-physiologische Grundlage für die Entstehung des Migränekopfschmerzes als neuronaler Erkrankung bildet (Edvinsson & Uddman, 2005). Ähnliche klinische Korrelate sind im Rahmen von Migräneattacken beim Menschen zu beobachten. Hier kommt es durch die Sensitisierung peripherer meningealer Afferenzen wohl vor allem im Ganglion trigeminale zur Entstehung schmerzhafter Wahrnehmungen im Sinne des Migränekopfschmerzes, für den u.a. auch eine Ausschüttung von CGRP aus trigeminalen C-Fasern und A-delta-Fasern verantwortlich gemacht wird (Burstein et al., 2011). Allerdings scheint CGRP selbst nicht zu einer direkten Sensitisierung peripherer duraler Nozizeptoren zu führen (Levy, Burstein, & Strassman, 2005). Gut belegt ist eine Sensitisierung zentraler Second-Order Neurone des Nucleus spinalis nervus trigeminus (Burstein et al., 2015) nach 60 bis 120 Minuten, deren klinisches Korrelat eine kutane Allodynie ist, durch die nicht-schmerzhaften Reize wie Kämmen bereits als schmerzhaft wahrgenommen werden. Die sensitisierten zentralen Second-order Neurone generieren nun unabhängig von der Aktivität der peripheren Neurone autonom die Empfindung Schmerz (Burstein et al., 2011) bzw. verstärken den heraufregulierten afferenten nozizeptiven Zufluss weiter.

4.2. Rolle des CGRPs

Der Neurotransmitter CGRP wird als Schlüsselement in der Entstehung der Migräne diskutiert. Die Ausschüttung von CGRP führt im Tierexperiment zur Ausbildung einer neurogenen Entzündung über der Dura mater (Mason et al., 2017). Zudem fasilitiert CGRP die nozizeptive Signalweiterleitung zwischen

den sensorischen Afferenzen und den First-Order-Neuronen sowie zwischen den First-Order-Neuronen und den Second-Order-Neuronen (Iyengar, Ossipov, & Johnson, 2017). CGRP ist so ein Modulator der peripheren wie der zentralen Sensibilisierung.

4.3. Modulation der zentralen versus peripheren Sensibilisierung durch Sumatriptan

Triptane verringern die CGRP-Ausschüttung aus peripheren meningealen Afferenzen über einen präsynaptischen Agonismus am 5-HT_{1B/D}-Rezeptor. Dies führt zu einer verminderten Aktivierung von CGRP-Rezeptoren und wirkt auch hemmend auf eine neurogene Entzündung (Buzzi et al., 1991; Hargreaves, 2007). Durch die verringerte CGRP-Ausschüttung kommt es zudem zu einer Hemmung der Interaktion zwischen den First- und Second-Order-Neuronen (Iyengar et al., 2017) und somit zu einer Hemmung der zentralen Sensibilisierung (Hargreaves, 2007; Jennings et al., 2004). Sumatriptan selbst kann die Blut-Hirn-Schranke vermutlich nicht in größerem Maße überwinden, ist aber sowohl klinisch in der Migräneattacke gut wirksam und auch effektiv in einer Reduktion der CGRP-Spiegel im Jugularvenenblut (Goadsby & Edvinsson, 1993). Somit erscheint naheliegend, dass Sumatriptan über die Modulation von CGRP wirkt. Vermutlich liegt der Schwerpunkt in der Modulation der peripheren trigeminalen Afferenzen und dem trigeminalen Ganglion mit nachfolgender verminderter Aktivität zentraler Elemente, wie dem spinalen Trigeminuskern im trigeminozervikalen Komplex sowie übergeordneten Strukturen, wie dem (Hypo-)Thalamus. In der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass es durch Sumatriptan nach erfolgreich etablierter zentraler Sensibilisierung in Folge einer Applikation von Capsaicin zu einer Abmilderung der MPS im trigeminalen System kommt. Das bedeutet, dass Sumatriptan in diesem Modell effektiv die sekundäre Hyperalgesie und somit die zentrale Sensibilisierung im trigeminalen, nicht jedoch im extra-trigeminalen System, modulieren kann. Weiterhin konnte die vorliegende Studie zeigen, dass es durch Sumatriptan zu einer signifikanten Reduktion der Fläche des neurogenen Flares im

trigeminalen, nicht aber im extra-trigeminalen System kommt. Die periphere Sensibilisierung kann durch Sumatriptan in dieser Studie nicht beeinflusst werden.

Auch in dem in der Einleitung bereits beschriebenen humanen Schmerzmodell mit Zolmitriptan durch Döring und Kollegen konnte das Triptan die klinische Ausprägung einer zentralen Sensibilisierung verringern. Zudem wurde durch Zolmitriptan - ebenso wie in dem vorliegenden humanen Schmerzmodell mit Sumatriptan - die Größe des neurogenen Flares reduziert, allerdings im extratrigeminalen System (Doring et al., 2015). Die Wirkung auf das trigeminale System wurde nicht untersucht, sodass sich keine Aussage zu trigeminalen Effekten von Zolmitriptan treffen lässt. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des trigeminalen sowie des extratrigeminalen Systems könnte Unterschiede im verwendeten Sensibilisierungsparadigma (Capsaicin vs. elektrische Stimulation), die unterschiedlichen Messmethoden des Flares oder aber auch Unterschiede der Physiologie der getesteten Hautareale (Stirn und Unterarm vs. Oberschenkel) sein.

Der nach Applikation von topischem Capsaicin auf die menschliche Haut entstehende Flare ist das Resultat eines über die Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren entstehenden, CGRP vermittelten Anstiegs des dermalen Blutflusses (Sinclair et al., 2010). Eine pivotale Rolle des CGRP in der Entstehung des Flares wird durch die Beobachtung gestützt, dass der CGRP-Antagonist Telcagepant den dermalen Blutfluss am Unterarm effektiv verringert (Sinclair et al., 2010). In einer 2016 publizierten Studie wurde ähnlich zum vorliegenden Modell untersucht, ob Sumatriptan in der Lage ist, den durch Capsaicin-induzierten und über CGRP vermittelten Anstieg des dermalen Blutflusses zu antagonisieren. Um ausschließen zu können, dass das Sumatriptan durch reine Vasokonstriktion den Blutfluss verringert, wurde in der Kontrollgruppe der dermale Blutfluss mittels elektrischer Stimulation der Haut induziert. Mit der Methode wird der Blutfluss nicht rein CGRP-vermittelt gesteigert, sondern zu großen Teilen über andere Neurotransmitter. Es zeigte sich, dass Sumatriptan den Capsaicin-induzierten Anstieg des dermalen Blutflusses verringerte, jedoch nicht den über elektrische Stimulation

hervorgerufenen erhöhten Blutfluss in der Kontrollgruppe. So liegt der Schluss nahe, dass Sumatriptan peripher durch Wechselwirkung mit CGRP wirkt (Ibrahimi et al., 2017).

Ob Sumatriptan ohne die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden überhaupt zentral wirken kann, ist aktuell noch nicht geklärt. Schankin und Kollegen zeigten in Ihrer Studie bei Patienten mit Migräne, dass die Blut-Hirn-Schranke während einer Migräneattacke ohne Aura zumindest für ^{11}C -Dihydroergotamin nicht permeabel ist (Schankin et al., 2016). Die Blut-Hirn-Schranke ist während einer Migräneattacke weitgehend intakt (Edvinsson & Tfelt-Hansen, 2008). Triptane, CGRP sowie der CGRP-Antagonist Olcegepant konnten im Tiermodell die Blut-Hirn-Schranke nur in geringen Konzentrationen überwinden (Edvinsson, 2015; Edvinsson & Tfelt-Hansen, 2008). Da Triptane trotzdem effektiv schmerzlindernd wirken, müssen peripher liegende Strukturen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, wie die Meningen oder das Ganglion trigeminale, weiterhin als Angriffsort diskutiert werden (Edvinsson, 2015). Auch die monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor bzw. CGRP als Liganden zeigen in zahlreichen Studien prophylaktische Effekte bei der episodischen als auch der chronischen Migräne in der Reduktion der monatlichen Migräne- bzw. Kopfschmerztage, die statistisch der Placebogabe überlegen ist (Edvinsson, Haanes, Warfvinge, & Krause, 2018). Mittlerweile ist der erste monoklonale CGRP-Rezeptor Antikörper Erenumab als Medikament in der Migräneprophylaxe in den USA sowie in Europa zugelassen. Als 150kD schwere Proteine sind sie sogenannte „large molecules“, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können. (Edvinsson, 2015; Tepper, 2018a) Dies deutet ebenfalls auf relevante periphere Mechanismen hin (Raffaelli & Reuter, 2018). Diese können im Bereich der peripheren trigeminalen Nozizeptoren aber auch des Ganglion trigeminale liegen. Neben den monoklonalen Antikörpern wirken Gepante ebenfalls sehr effektiv gegen den Migränekopfschmerz. Gepante sind „small molecules“ – hoch selektive und hoch affine CGRP Antagonisten, die wahrscheinlich aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaft ebenfalls nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (Edvinsson, 2005). Aus dieser

Gruppe wurde 2004 Olgeceptant als erstes Gepant intravenös im Menschen eingesetzt und konnte effektiv eine durch CGRP ausgelöste Migräneattacke verringern (Tepper, 2018a). An einem invasiven Tiermodell an der Ratte konnte gezeigt werden, dass es nach Injektion von Capsaicin ins Gesicht zu einer erhöhten Aktivität des nozizeptiven trigeminovaskulären Systems kommt. Durch systemisches Olgeceptant wurde effektiv die vermehrte Aktivität der Second-Order Neurone im Nucleus spinalis nervus trigeminus, aber nicht die der First-Order-Neurone im Ganglion trigeminale reduziert (Covasala, Stirn, Albrecht, De Col, & Messlinger, 2012; Sixt, Messlinger, & Fischer, 2009). Topisches, auf die Dura der Ratte aufgebracht Olgeceptant hatte keinen Effekt auf die Aktivität im trigeminalen Nucleus (Fischer, Koulchitsky, & Messlinger, 2005). In einem in vivo Modell an einer Affenart wirkten bereits kleine Dosen von 30ug Olgeceptant intravenös inhibierend auf die CGRP Effekte. Es wurde mittels antidromer Stimulation des Ganglion trigeminale eine CGRP-vermittelte Vasodilatation der Gefäße der Gesichtshaut hervorgerufen, Olgeceptant verringerte effektiv den CGRP-vermittelten dermalen Blutfluss im Gesicht der Affenart (Doods et al., 2000). In Phase 3 Studien mit Olgeceptant und Telgeceptant, kam es zu lebertoxischen Effekten, die klinischen Studien wurden daher beendet (Edvinsson, 2015). Aktuell laufen Phase 2 Studien mit Atogepant and Rimegepant. Ein großer Vorteil der Gepante im Vergleich zu den Triptanen ist die fehlende vasokonstriktorische Wirkung der Gepante. Dies macht den Einsatz von Gepanten bei Migränepatienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen möglich (Tepper, 2018b). Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder gegen den CGRP-Rezeptor liefern in den jetzigen Studien ebenfalls kaum Nebenwirkungen und werden gut vertragen (Edvinsson et al., 2018).

Eine weitere Erkenntnis zur Wirkweise der Triptane, die das Eingreifen des Medikamentes auf zentraler Ebene unterstützt, ist, dass die frühzeitige Gabe von Sumatriptan im Tiermodell (gleichzeitig mit der Auslösung der inflammatorischen Reaktion auf der Dura) erfolgreich die Ausbildung der zentralen Sensitisierung bei bereits etablierter peripherer Sensitisierung verhindert. Dies konnte so auch im humanen Modell beschrieben werden (Burstein, Collins, & Jakubowski, 2004). Eine späte Gabe von Sumatriptan

(zwei Stunden nach Auslösen der inflammatorischen Reaktion) konnte die zu dem Zeitpunkt bereits etablierte zentrale Sensitisierung teilweise modulieren, aber nicht vollständig rückgängig machen (Burstein & Jakubowski, 2004). Diesen Effekt konnten wir im vorliegenden Studiendesign verhindern durch kurzfristige Gabe des Sumatriptans vor Etablierung des Sensitisierungparadigmas. Triptane können eine bereits etablierte Sensitisierung auf zentraler Ebene modulieren, nicht aber auf peripherer. Diese Beobachtung wurde auch in der vorliegenden Studie gemacht. Nach Applikation des Capsaicins kam es zu einer herabgesetzten WDT und einer erhöhten Schmerzhaftigkeit der PHH. In der Sumatriptangruppe konnte jedoch im Vergleich zur Placebogruppe keine Modulation der WDT oder der PHH gesehen werden. Sumatriptan war weder im trigeminalem noch im extratrigeminalen System in der Lage, diese periphere Sensitisierung direkt zu modulieren.

Weiterhin lässt sich sagen, dass Sumatriptan nicht modulierend auf Schmerzreize wirkt, die ohne Etablierung einer Sensitisierung einhergehen (Levy et al., 2004). Auch eine Vorläuferstudie, ebenfalls aus dem Institut für systemische Neurowissenschaften unter der Leitung von Prof. Dr. Arne May stammend, hatte zeigen können, dass Sumatriptan auf einen nasalen Schmerzreiz der ohne Etablierung einer Sensitisierung einhergeht, nicht schmerzreduzierend wirkt. Dies unterstreicht die Aussage dass Triptan keine Schmerz- sondern Kopfschmerzmittel sind und die Hemmung der CGRP-Ausschüttung spielt bei manchen Kopfschmerzarten, nicht aber bei somatischem Schmerz eine Rolle.

Im Kontext mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich schließen, dass Sumatriptan durch eine periphere Wechselwirkung mit CGRP (zu quantifizieren anhand der Größe des neurogenen Flares) vermutlich direkt am Ganglion trigeminale außerhalb der Blut-Hirn-Schranke oder auf der Dura mater und den Meningen, wirkt, welche wiederum die Ausprägung der zentralen Sensitisierung beeinflusst (ausgedrückt durch die erfolgreiche

Modulation der Schmerzhaftigkeit der MPS, ausbleibende Modulation der WDT und der PHH).

4.4. Trigeminales versus Extra-trigeminales System

Bislang gab es kein humanes Modell, in dem direkt die Wirkung eines Triptans auf ein Sensitisierungsparadigma (Capsaicin) im trigeminalem und dem extratrigeminalen System verglichen wurde. Das CGRP in unterschiedlichen Konzentrationen im Gesicht und am Arm zu finden ist, wurde bereits 1994 beschrieben. Es wurde gezeigt, dass in Hautregionen mit einer hohen taktilen Empfindlichkeit wie der Gesichtshaut, auch höhere Konzentrationen an CGRP zu finden sind. In Hautregionen mit einer niedrigeren taktilen Empfindlichkeit, wie der Haut am Arm, ist die Konzentration an CGRP niedriger (Eedy, Shaw, Johnston, & Buchanan, 1994). Gegenläufig dazu wurde in einer 1997 publizierten Studie CGRP ebenfalls in der Haut am Unterarm sowie im Gesicht nachgewiesen, jedoch in höheren Konzentrationen am Unterarm (Schulze, Witt, Fink, Hofer, & Funk, 1997).

Trotz anzunehmender Unterschiede in der CGRP-Konzentration im Gesicht und am Arm konnte mit Durchführung der Pilotstudie im Rahmen dieses Projektes eine Vergleichbarkeit der erreichten Sensitisierung in V1 und am Unterarm durch Capsaicin sichergestellt werden. In der Pilotstudie wurde durch Variation von Einwirkzeit und Konzentration des Capsaicins an V1 und am Unterarm eine vergleichbare maximale Sensitisierung erzielt. Dies drückt sich in vergleichbaren Werten für WDT, die Schmerzhaftigkeit der PHH sowie der MPS-Ratings in V1 und am Unterarm in der Placebogruppe aus, wie in den Abbildungen des Ergebnisteils 3-1, 3-2 Placebo contra und Abbildung 3-3 Placebo Arm und Placebo V1 zu erkennen ist. Das Design der vorliegenden Studie ist demnach gut geeignet, Effekte von Triptanen auf eine erfolgreich etablierte Sensitisierung im trigeminalen wie auch im extra-trigeminalen System zu vergleichen.

Sumatriptan hatte in der vorliegenden Studie keinen nachweisbaren modulierenden Effekt auf die Größe des Flares am Unterarm. Anders als in

den Studien von Döring und Kollegen sowie Sinclair und Kollegen, die nach oraler Gabe des CGRP-Antagonisten Telcagepant eine Reduktion des dermalen Blutflusses am Unterarm zeigen konnten (Sinclair et al., 2010). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Messmethode des Flares in der vorliegenden Studie nicht die Veränderungen des dermalen Blutflusses erfasste sondern nur die sichtbare kutane Rötung. Auch wird in der durch Sinclair et al. durchgeführten Studie kein direkter Vergleich zwischen dem trigeminalem und dem extra-trigeminalem System durchgeführt.

4.5. Modulation der Fläche der sekundären Hyperalgesie

Die Fläche der sekundären Hyperalgesie wird in diesem Modell weder im trigeminalen noch im extra-trigeminalem System durch Sumatriptan verändert. Das anhand von Schmerzmodellen zur Entwicklung und Modulation der kutanen Allodynie überhaupt Rückschlüsse auf die analgetische Wirkung von Migräne-assoziierten Neurotransmittern gezogen werden kann, haben De Lugo et al. in ihrer Studie beschrieben. Neurotransmitter wie CGRP, PACAP, Histamin, PGE2 und PGI2 die im Menschen eine Migräneattacke auslösen, induzieren in der Maus eine periorbitale kutane Allodynie. (De Logu et al., 2019) Warum Sumatriptan in dem vorliegenden Schmerzmodell nicht modulierend auf die Fläche der sekundären Hyperalgesie aber auf die Größe des neurogenen Flares wirkt, kann abschließend nicht beantwortet werden. In einer Vorstudie aus dem Institut für Systemische Neurowissenschaften in Hamburg ist diese Divergenz zwischen der Größe des Flares und der Fläche der sekundären Hyperalgesie bereits beschrieben worden (Jurgens, Sawatzki, Henrich, Magerl, & May, 2014). Die unterschiedlichen Messmethoden zur Erfassung der Größe der beiden Parameter könnten eine Ursache hierfür sein. Die Größe des neurogenen Flares erfassten wir durch Übertragung der Umrisslinie der Rötung auf eine Klarsichtfolie, so konnte recht genau der Flächeninhalt bestimmt werden. Die Größe der sekundären Hyperalgesie erfassten wir mittels Mapping (siehe Material und Methoden). Hier wurde das subjektive Schmerzempfinden des Probanden als maßgeblicher Parameter zur Erfassung der Größe des Areals genutzt. Zudem

erfassten wir lediglich die Ausdehnung der sekundären Hyperalgesie auf zwei im rechten Winkel zueinanderstehenden, sich im Mittelpunkt kreuzenden Achsen. So konnten vier (auf jeder Achse zwei) Grenzen des Areal der sekundären Hyperalgesie festgehalten werden. Übertragen wurden diese ebenfalls auf Klarsichtfolie. Aus den Grenzen konnten wir den Flächeninhalt berechnen. Dass allein Meßungenauigkeiten in der vorliegenden Studie dazu führen, dass Sumatriptan keinen Einfluss auf das Ausmaß der sekundären Hyperalgesie hat, erscheint jedoch unwahrscheinlich. Zum einen zeigen sich in allen Messungen bezüglich der Modulation der sekundären Hyperalgesie in der vorliegenden Studie keine signifikanten Effekte. Zum anderen können auch andere Neurotransmitter wie in der Studie von De Lugo et al. beschrieben, eine kutane Allodynie auslösen, so dass CGRP hier nicht alleine verantwortlich zu machen ist. Die Wechselwirkungen der Triptane mit Neurotransmittern wie PACAP, Histamin, PGE2 etc. waren jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie.

5. Zusammenfassung

Im Zentrum der Entstehung des Migränekopfschmerzes steht das trigeminovaskuläre System und die Theorie der neurogenen Entzündung mit CGRP als wichtigstem Neurotransmitter. Die Theorie der neurogenen Entzündung ist eine mögliche Erklärung für die Entstehung des Kopfschmerzes. Eine Erklärung für die zeitliche Entwicklung einer Migräneattacke sowie die typischen Charakteristika des Migränekopfschmerzes ist die Entstehung einer zentralen und peripheren Sensitisierung mit dem Korrelat der primären und sekundären Hyperalgesie. Auch hier spielt CGRP eine Schlüsselrolle. Insgesamt gibt es kaum humane Modelle, die verlässlich eine neurogene Entzündung mit anschließender Sensitisierung experimentell abbilden. In der vorliegenden Arbeit gelang es, ein solches Schmerzmodell mit Hilfe topisch appliziertem Capsaicin zu erstellen. Anhand dieses Modells wurde die differentielle analgetische und antihyperalgetische Wirkung von Sumatriptan untersucht. Zudem wurde der Fragestellung nachgegangen, ob diese Effekte nur auf das trigeminale Innervationsgebiet (Stirn, V1) begrenzt sind oder auch extratrigeminal (am Unterarm) nachzuweisen sind.

Diese kontrollierte, randomisierte doppelblinde Studie umfasste 40 Probanden, 20 Probanden erhielten Sumatriptan, 20 Probandne ein Placebo, Zur Quantifizierung der Schmerzreize wurden Elemente des QST-Protokolls genutzt.

Ergebnis der Studie ist, dass Sumatriptan in diesem Modell modulierend auf die sekundäre Hyperalgesie, sprich die zentrale Sensitisierung wirkt, jedoch nur im trigeminalen System. Der Prozess der primären Hyperalgesie, also der peripheren Sensitisierung, wird weder im trigeminalen noch im extratrigeminalen System durch Sumatriptan beeinflusst. Auch die Größe des neurogenen Flares wird durch Sumatriptan nur im trigeminalen System signifikant reduziert. Wichtigster Modulator der Sensitisierung ist das CGRP. Auch die Flare-Reaktion ist CGRP-vermittelt. Der Schluss, dass Triptane ihren schmerzlindernden Effekt durch direkte oder indirekte Wirkung auf das

CGRP haben liegt also nahe. Welche Interaktion zwischen Sumatriptan und CGRP ausschlaggebend ist, kann mit dieser Studie jedoch nicht beantwortet werden. Hier bedarf es weiterer Forschung.

6. Summary

Central to the development of migraine headache is the trigeminovascular system and the theory of neurogenic inflammation with CGRP as the major neurotransmitter. The theory of neurogenic inflammation is one possible explanation for the development of headache. One explanation for the temporal development of a migraine attack and the typical characteristics of migraine headache is the development of central and peripheral sensitization with the correlate of primary and secondary hyperalgesia. Here, too, CGRP plays a key role. In the present work, we used a human pain model using topically applied capsaicin in the face (trigeminal system) and the arm (somatic system). Using this model, the differential analgesic and antihyperalgesic effects of sumatriptan were investigated. In addition, the question was addressed whether these effects are limited to the trigeminal innervation area (forehead, V1) or can also be detected extratrigeminally (on the forearm).

This controlled, randomized, double-blind study included 40 subjects, 20 subjects received sumatriptan, 20 subjects received placebo, a study specific subset of the QST protocol were used to quantify pain stimuli.

The result of the study is that sumatriptan has a modulating effect on secondary hyperalgesia, i.e. central sensitization, but only in the trigeminal system. The process of primary hyperalgesia, i.e., peripheral sensitization, is not affected by sumatriptan neither the trigeminal, nor the extra-trigeminal system. The size of the neurogenic flare is also significantly reduced by sumatriptan, but only in the trigeminal system. The most important modulator of sensitization is CGRP. The flare response is also CGRP-mediated. Thus, it is reasonable to conclude that triptans have their analgesic effect through direct or indirect action on CGRP release. However, the exact interaction between sumatriptan and CGRP cannot be answered by this study and further research is needed.

7. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
AMPA	<i>Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionat</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CGRP	<i>Calcitonin-gene related peptide</i>
CLR	<i>Calcitonin Receptor-like Receptor</i>
DFNS	<i>Deutscher Forschungsverband neuropathischer Schmerzen</i>
DMA	<i>Dynamic Mechanical Allodynia</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
Il	<i>Interleukin</i>
IS	<i>Inflammatory Soup</i>
KA	Kainat
MAO	<i>Monoaminoxidase</i>
MAP-FL	<i>Mapping-Flare</i>
MAP-SH	<i>Mapping Sekundäre Hyperalgesie</i>
Mg	<i>Magnesium</i>
mGluR	<i>glutamaterge Rezeptor-Subtypen</i>
MPS	<i>Mechanical Pain Sensitivity</i>
NH ₃	<i>Ammoniak</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-Aspartat</i>
NO	<i>stickstoffmonoxid</i>
NTG	<i>Nitroglycerin</i>
PGE	<i>Prostaglandin</i>
PHH	<i>Schmerzhaftigkeit überschwelliger Hitzereize</i>
QST	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>
RAMP	<i>Receptor activity-modifying protein</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
WDT	<i>Wärmedetektionsschwelle</i>

8. Literaturverzeichnis

- Amin, F. M., Asghar, M. S., Hougaard, A., Hansen, A. E., Larsen, V. A., de Koning, P. J., . . . Ashina, M. (2013). Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 12(5), 454-461. doi:10.1016/S1474-4422(13)70067-X
- Asghar, M. S., Hansen, A. E., Amin, F. M., van der Geest, R. J., Koning, P., Larsson, H. B., . . . Ashina, M. (2011). Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*, 69(4), 635-645. doi:10.1002/ana.22292
- Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Schifter, S., & Olesen, J. (2000). Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*, 86(1-2), 133-138. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779670>
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2002). Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*, 125(Pt 7), 1496-1509. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077000>
- Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*, 8(2), 89-99. doi:10.3988/jcn.2012.8.2.89
- Birgit Kröner-Herwig, J. F., Regine Klinger, Paul Nilges. (2010). *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (Vol. 7. Ausgabe): Springer-Verlag.
- Blau, J. N. (1992). Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet*, 339(8803), 1202-1207. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1349944>
- Brennan, K. C., & Charles, A. (2010). An update on the blood vessel in migraine. *Curr Opin Neurol*, 23(3), 266-274. doi:10.1097/WCO.0b013e32833821c1
- Burstein, R., Collins, B., & Jakubowski, M. (2004). Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 55(1), 19-26. doi:10.1002/ana.10786
- Burstein, R., Cutrer, M. F., & Yarnitsky, D. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, 123 (Pt 8), 1703-1709. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908199>
- Burstein, R., & Jakubowski, M. (2004). Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol*, 55(1), 27-36. doi:10.1002/ana.10785
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., . . . Borsook, D. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*, 68(1), 81-91. doi:10.1002/ana.21994
- Burstein, R., Jakubowski, M., & Rauch, S. D. (2011). The science of migraine. *J Vestib Res*, 21(6), 305-314. doi:10.3233/VES-2012-0433

- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*, 35(17), 6619-6629. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
- Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., & Strassman, A. M. (1998). Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*, 79(2), 964-982. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9463456>
<http://d2avczb82rh8fa.cloudfront.net//content/jn/79/2/964.full.pdf>
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J., & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 47(5), 614-624. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805332>
- Buzzi, M. G., Carter, W. B., Shimizu, T., Heath, H., 3rd, & Moskowitz, M. A. (1991). Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology*, 30(11), 1193-1200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1663596>
- Buzzi, M. G., & Moskowitz, M. A. (1991). Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia*, 11(4), 165-168. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1660351>
- Catharina Egholm Poulsen, K. H. B., Astrid Juhl Terkelsen, Arne May, John Hansen, Peter Svensson. (2019). Region-Specific Effects of Trigeminal Capsaicin Stimulation *J Oral Facial Pain Headache*. doi:10.11607/ofph.2303
- Cernuda-Morollón, E., Larrosa, D., Ramon, C., Vega, J., Martínez-Camblor, P., & Pascual, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 81(14), 1191-1196. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72
- Covasala, O., Stirn, S. L., Albrecht, S., De Col, R., & Messlinger, K. (2012). Calcitonin gene-related peptide receptors in rat trigeminal ganglion do not control spinal trigeminal activity. *J Neurophysiol*, 108(2), 431-440. doi:10.1152/jn.00167.2011
- DaSilva, A. F., Becerra, L., Makris, N., Strassman, A. M., Gonzalez, R. G., Geatrakis, N., & Borsook, D. (2002). Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *J Neurosci*, 22(18), 8183-8192. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12223572>
- De Logu, F., Landini, L., Janal, M. N., Li Puma, S., De Cesaris, F., Geppetti, P., & Nassini, R. (2019). Migraine-provoking substances evoke periorbital allodynia in mice. *J Headache Pain*, 20(1), 18. doi:10.1186/s10194-019-0968-1
- Dodick, D., & Silberstein, S. (2006). Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache*, 46 Suppl 4, S182-191. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x
- Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., & Eberlein, W. (2000). Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*, 129(3), 420-423. doi:10.1038/sj.bjp.0703110

- Doring, K., Best, C., Birklein, F., & Kramer, H. H. (2015). Zolmitriptan inhibits neurogenic inflammation and pain during electrical stimulation in human skin. *Eur J Pain*, *19*(7), 966-972. doi:10.1002/ejp.622
- Ebersberger, A., Charbel Issa, P., Vanegas, H., & Schaible, H. G. (2000). Differential effects of calcitonin gene-related peptide and calcitonin gene-related peptide 8-37 upon responses to N-methyl-D-aspartate or (R, S)-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate in spinal nociceptive neurons with knee joint input in the rat. *Neuroscience*, *99*(1), 171-178. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924961>
- Edvinsson, L. (2005). Clinical data on the CGRP antagonist BIBN4096BS for treatment of migraine attacks. *CNS Drug Rev*, *11*(1), 69-76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867953>
- Edvinsson, L. (2015). CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*, *80*(2), 193-199. doi:10.1111/bcp.12618
- 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*(6), 338-350. doi:10.1038/s41582-018-0003-1
- Edvinsson, L., & Tfelt-Hansen, P. (2008). The blood-brain barrier in migraine treatment. *Cephalalgia*, *28*(12), 1245-1258. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01675.x
- Edvinsson, L., & Uddman, R. (2005). Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain Res Rev*, *48*(3), 438-456. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.09.007
- Eedy, D. J., Shaw, C., Johnston, C. F., & Buchanan, K. D. (1994). The regional distribution of neuropeptides in human skin as assessed by radioimmunoassay and high-performance liquid chromatography. *Clin Exp Dermatol*, *19*(6), 463-472. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534221>
- Fischer, M. J., Koulchitsky, S., & Messlinger, K. (2005). The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci*, *25*(25), 5877-5883. doi:10.1523/JNEUROSCI.0869-05.2005
- Friberg, L., Olesen, J., Iversen, H. K., & Sperling, B. (1991). Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*, *338*(8758), 13-17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1676084>
- Goadsby, P. J., & Edvinsson, L. (1993). The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*, *33*(1), 48-56. doi:10.1002/ana.410330109
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1988). Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*, *23*(2), 193-196. doi:10.1002/ana.410230214
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*, *28*(2), 183-187. doi:10.1002/ana.410280213

- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*, 97(2), 553-622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
- Graham, J. R., & Wolff, H. G. (1938). MEchanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39(4), 737-763. doi:10.1001/archneurpsyc.1938.02270040093005
- Greco, R., Tassorelli, C., Sandrini, G., Di Bella, P., Buscone, S., & Nappi, G. (2008). Role of calcitonin gene-related peptide and substance P in different models of pain. *Cephalalgia*, 28(2), 114-126. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01468.x
- Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J., & Ashina, M. (2010). Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 30(10), 1179-1186. doi:10.1177/0333102410368444
- Hargreaves, R. (2007). New migraine and pain research. *Headache*, 47 Suppl 1, S26-43. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00675.x
- Headache Classification Committee of the International Headache, S. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629-808. doi:10.1177/0333102413485658
- Hsu, V. D. (1992). Sumatriptan: a new drug for vascular headache. *Clin Pharm*, 11(11), 919-929. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334452>
- Humphrey, P. P., Feniuk, W., Perren, M. J., Beresford, I. J., Skingle, M., & Whalley, E. T. (1990). Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci*, 600, 587-598; discussion 598-600. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252337>
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16912.x/asset/j.1749-6632.1990.tb16912.x.pdf?v=1&t=iwzxm2r&s=b07bea1a68461c2a45a26d6238159b96f6641e4c>
- Ibrahimi, K., Danser, A., Terwindt, G. M., van den Meiracker, A. H., & MaassenVanDenBrink, A. (2017). A human trigeminovascular biomarker for antimigraine drugs: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with sumatriptan. *Cephalalgia*, 37(1), 94-98. doi:10.1177/0333102416637833
- Iversen, H. K., Olesen, J., & Tfelt-Hansen, P. (1989). Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain*, 38(1), 17-24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2506503>
- Iyengar, S., Ossipov, M. H., & Johnson, K. W. (2017). The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 158(4), 543-559. doi:10.1097/j.pain.0000000000000831
- Jennings, E. A., Ryan, R. M., & Christie, M. J. (2004). Effects of sumatriptan on rat medullary dorsal horn neurons. *Pain*, 111(1-2), 30-37. doi:10.1016/j.pain.2004.05.018
- Jurgens, T. P., Sawatzki, A., Henrich, F., Magerl, W., & May, A. (2014). An improved model of heat-induced hyperalgesia--repetitive phasic heat pain causing primary hyperalgesia to heat and secondary hyperalgesia to pinprick and light touch. *PLoS One*, 9(6), e99507. doi:10.1371/journal.pone.0099507

- Jurgens, T. P., Schulte, L. H., & May, A. (2014). Migraine trait symptoms in migraine with and without aura. *Neurology*, *82*(16), 1416-1424. doi:10.1212/WNL.0000000000000337
- Kaiser, E. A., & Russo, A. F. (2013). CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides*, *47*(6), 451-461. doi:10.1016/j.npep.2013.10.010
- Kilo, S., Schmelz, M., Koltzenburg, M., & Handwerker, H. O. (1994). Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain*, *117* (Pt 2), 385-396. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186964>
- Kroger, I. L., & May, A. (2015). Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology*, *84*(21), 2124-2131. doi:10.1212/WNL.0000000000001610
- Kruuse, C., Thomsen, L. L., Birk, S., & Olesen, J. (2003). Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain*, *126*(Pt 1), 241-247. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477710>
<http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/126/1/241.full.pdf>
- Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., Lipton, R. B., & Group, C. M.-S. (2018). Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*, *91*(24), e2222-e2232. doi:10.1212/WNL.0000000000006641
- Lassen, L. H., Thomsen, L. L., & Olesen, J. (1995). Histamine induces migraine via the H1-receptor. Support for the NO hypothesis of migraine. *Neuroreport*, *6*(11), 1475-1479. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579128>
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, *10*(9), 895-926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012
- Levy, D., Burstein, R., & Strassman, A. M. (2005). Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*, *58*(5), 698-705. doi:10.1002/ana.20619
- Levy, D., Jakubowski, M., & Burstein, R. (2004). Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(12), 4274-4279. doi:10.1073/pnas.0306147101
- Liang, Y. F., Haake, B., & Reeh, P. W. (2001). Sustained sensitization and recruitment of rat cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *J Physiol*, *532*(Pt 1), 229-239. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283237>
- Limmroth, V. (2002). [How do sumatriptan and co. work? The action mechanisms of triptans]. *Pharm Unserer Zeit*, *31*(5), 458-461. doi:10.1002/1615-1003(200209)31:5<458::AID-PAUZ458>3.0.CO;2-G
- Limmroth, V., May, A., Auerbach, P., Wosnitza, G., Eppe, T., & Diener, H. C. (1996). Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci*, *138*(1-2), 60-65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791240>

- Markowitz, S., Saito, K., & Moskowitz, M. A. (1987). Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci*, 7(12), 4129-4136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3694267>
- Mason, B. N., Kaiser, E. A., Kuburas, A., Loomis, M. M., Latham, J. A., Garcia-Martinez, L. F., & Russo, A. F. (2017). Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms. *J Neurosci*, 37(1), 204-216. doi:10.1523/JNEUROSCI.2967-16.2016
- May, A. (2003). [The trigeminovascular system in the human. Cerebral blood flow, functional imaging and primary headache]. *Nervenarzt*, 74(12), 1067-1077. doi:10.1007/s00115-003-1578-2
- 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(2), 115-127. doi:10.1097/00004647-199902000-00001
- McMahon, S. B., Dawes, J. M., Andersson, D. A., Bennett, D. L. H., & Bevan, S. (2013). Inflammatory Mediators and Modulators of Pain. In S. B. McMahon, P. D. Wall, & R. Melzack (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain. [get full access and more at ExpertConsult.com]* (6. ed. ed., pp. 48-67). Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders.
- Messlinger, K., Fischer, M. J., & Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*, 60(3), 82-89. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979827>
- Messlinger, K., Lennerz, J. K., Eberhardt, M., & Fischer, M. J. (2012). CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache*, 52(9), 1411-1427. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02212.x
- Michael Schünke, E. S., Udo Schumacher. (2009). *Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme.
- Moskowitz, M. A. (1984). The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*, 16(2), 157-168. doi:10.1002/ana.410160202
- Noseda, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021
- Olesen, J., Friberg, L., Olsen, T. S., Iversen, H. K., Lassen, N. A., Andersen, A. R., & Karle, A. (1990). Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*, 28(6), 791-798. doi:10.1002/ana.410280610
- Oliver, K. R., Wainwright, A., Edvinsson, L., Pickard, J. D., & Hill, R. G. (2002). Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(5), 620-629. doi:10.1097/00004647-200205000-00014
- Petersen, K. A., Birk, S., Lassen, L. H., Kruuse, C., Jonassen, O., Lesko, L., & Olesen, J. (2005). The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia*, 25(2), 139-147. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00830.x

- Raffaelli, B., & Reuter, U. (2018). The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics*, 15(2), 324-335. doi:10.1007/s13311-018-0622-7
- Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J. M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., & Ashina, M. (2008). Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*, 28(3), 226-236. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x
- Ringkamp, M., Raja, S. N., Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2013). Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception. In S. B. McMahon, P. D. Wall, & R. Melzack (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* (6. ed. ed., pp. 1-30). Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders.
- Rolke, R., Andrews, K., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2010). *QST-Handlungsanweisung für den Untersucher Version 2.1*. Lehrstuhl für Neurophysiologie, Universitätsmedizin Mannheim; Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- Russo, A. F. (2015). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 55, 533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- Schankin, C. J., Maniyar, F. H., Seo, Y., Kori, S., Eller, M., Chou, D. E., . . . Goadsby, P. J. (2016). Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood-brain barrier for 11C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. *Brain*, 139(Pt 7), 1994-2001. doi:10.1093/brain/aww096
- Schueler, M., Messlinger, K., Dux, M., Neuhuber, W. L., & De Col, R. (2013). Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain*, 154(9), 1622-1631. doi:10.1016/j.pain.2013.04.040
- Schulze, E., Witt, M., Fink, T., Hofer, A., & Funk, R. H. (1997). Immunohistochemical detection of human skin nerve fibers. *Acta Histochem*, 99(3), 301-309. doi:10.1016/S0065-1281(97)80024-4
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2014). Obere Extremität - Systematik der Leitungsbahnen. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, & K. Wesker (Eds.), *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 183 Tabellen Prometheus / LernAtlas der Anatomie* (4., überarb. und erw. Aufl. ed., pp. 366). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2015). Kopf und Hals - Systematik der Leitungsbahnen. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, & K. Wesker (Eds.), *Kopf, Hals und Neuroanatomie. 123 Tabellen Prometheus / LernAtlas der Anatomie* (4., überarb. und erw. Aufl. ed., pp. 120, 121). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Sinclair, S. R., Kane, S. A., Van der Schueren, B. J., Xiao, A., Willson, K. J., Boyle, J., . . . 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(1), 15-22. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03543.x
- Sixt, M. L., Messlinger, K., & Fischer, M. J. (2009). Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist olcegepant acts in the spinal trigeminal nucleus. *Brain*, 132(Pt 11), 3134-3141. doi:10.1093/brain/awp168

- Strassman, A. M., Raymond, S. A., & Burstein, R. (1996). Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, *384*(6609), 560-564. doi:10.1038/384560a0
- Tajti, J., Szok, D., Majlath, Z., Tuka, B., Csati, A., & Vecsei, L. (2015). Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides*, *52*, 19-30. doi:10.1016/j.npep.2015.03.006
- Tepper, S. J. (2018a). Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: Update on a Previous Review After the American Headache Society 60th Scientific Meeting, San Francisco, June 2018. *Headache*, *58 Suppl 3*, 276-290. doi:10.1111/head.13417
- Tepper, S. J. (2018b). History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache*, *58 Suppl 3*, 238-275. doi:10.1111/head.13379
- Tfelt-Hansen, P. C., & Koehler, P. J. (2011). One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*, *51*(5), 752-778. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01892.x
- Thalakoti, S., Patil, V. V., Damodaram, S., Vause, C. V., Langford, L. E., Freeman, S. E., & Durham, P. L. (2007). Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache*, *47*(7), 1008-1023; discussion 1024-1005. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00854.x
- Treede, R. D. (2006). Chapter 1 Pain and hyperalgesia: definitions and theories. *Handb Clin Neurol*, *81*, 3-10. doi:10.1016/S0072-9752(06)80005-9
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*, *38*(4), 397-421. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574584>
- Villanueva, L., & Nosedá, R. (2013). Trigeminal Mechanisms of Nociception. In S. B. McMahon, P. D. Wall, & R. Melzack (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain. [get full access and more at ExpertConsult.com]* (6. ed. ed., pp. 793-802). Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders.
- Waeber, C., & Moskowitz, M. A. (2005). Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*, *64*(10 Suppl 2), S9-15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911785>
<http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCFBLHBNOF00/fs047/ovft/live/gv031/00006114/00006114-200505242-00003.pdf>
- Walker, C. S., Conner, A. C., Poyner, D. R., & Hay, D. L. (2010). Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci*, *31*(10), 476-483. doi:10.1016/j.tips.2010.06.006
- Williamson, D. J., & Hargreaves, R. J. (2001). Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech*, *53*(3), 167-178. doi:10.1002/jemt.1081
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3 Suppl), S2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030

9. Danksagung

Danke an Herrn Prof. Dr. May für die Betreuung, Danke an PD. Dr. Tim Jürgens für die Unterstützung, Danke an alle meine Freunde die Teil der Studie waren und die Schmerzen über sich ergehen haben lassen und schließlich Danke an meinen Mann der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Erklärung

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

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

Unterschrift: