

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
– Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein –

**Der Einfluss experimenteller trigeminaler Schmerzen
auf die zerebrale Hämodynamik**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hornberg, Patrick

aus Hemer

2009

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein –
Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Zusammenfassung

Der Einfluss experimenteller trigeminaler Schmerzen auf die zerebrale Hämodynamik

Hornberg, Patrick

Bei primären Kopfschmerzerkrankungen, wie der Migräne und den trigeminoautonomen Kopfschmerzen, bestehen immer noch Unklarheiten darüber, wie sich die großen zerebralen Gefäße in der Kopfschmerzphase verhalten. Insbesondere ist bisher nur unzureichend bekannt, welche Gefäßveränderungen als pathognomonisch angesehen werden können und welche sekundär durch einen trigeminalen Schmerz hervorgerufen werden.

Im Rahmen eines experimentellen Kopfschmerzmodells wurde bei 15 gesunden Probanden ein starker trigeminaler Schmerzreiz durch eine subkutane Capsaicininjektion in die Stirn hervorgerufen und die Blutflussgeschwindigkeit in den Aa. cerebri mediae dopplersonographisch registriert. Initial kam es zu einem symmetrischen Anstieg der Flussgeschwindigkeiten, welche im Rahmen einer Stresssituation als gesteigerte Durchblutung beider Hemisphären gewertet wurde. Nachfolgend war in zwei abgrenzbaren Zeitphasen die Flussgeschwindigkeit höher in der kontralateralen Arterie. Diese zweizeitige Asymmetrie wurde als Perfusionssteigerung der kontralateralen Hemisphäre interpretiert, welche primär durch eine Verarbeitung des akuten Schmerzes und nachfolgend durch eine affektive Verarbeitung hervorgerufen wurde. Eine sekundäre Reaktion der A. cerebri media zeigte sich nicht.

Nach der Capsaicininjektion traten bei den Probanden autonome Symptome wie Miosis, Ptosis, Lakrimation und konjunktivale Injektion auf. Eine autonome Symptomatik stellt somit ein Epiphänomen eines starken trigeminalen Schmerzreizes dar und kann daher als typisches, nicht aber als pathognomonisches Merkmal trigeminoautonomer Kopfschmerzen angesehen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Grundlagen.....	3
2.1.	Anatomische Grundlagen trigeminaler Schmerzen.....	3
2.1.1.	Allgemeine Anatomie des N. trigeminus.....	3
2.1.2.	Schmerzfasern.....	4
2.1.3.	Zentrale Schmerzverarbeitung von Reizen aus dem Gebiet des N. trigeminus.....	5
2.1.4.	Das trigeminovaskuläre System.....	6
2.2.	Anatomie und Funktion der A. cerebri media.....	9
2.3.	Idiopathische Schmerzen im Gebiet des N. trigeminus.....	10
2.3.1.	Migräne.....	10
2.3.1.1.	<i>Epidemiologie</i>	10
2.3.1.2.	<i>Klinik</i>	10
2.3.1.3.	<i>Pathophysiologie</i>	13
2.3.2.	Clusterkopfschmerz.....	17
2.3.2.1.	<i>Epidemiologie</i>	17
2.3.2.2.	<i>Klinik</i>	18
2.3.2.3.	<i>Pathophysiologie</i>	20
2.3.3.	Paroxysmale Hemikranie.....	22
2.3.3.1.	<i>Epidemiologie</i>	22
2.3.3.2.	<i>Klinik</i>	23
2.3.3.3.	<i>Pathophysiologie</i>	24
2.3.4.	SUNCT-Syndrom.....	26
2.3.4.1.	<i>Epidemiologie</i>	26
2.3.4.2.	<i>Klinik</i>	26
2.3.4.3.	<i>Pathophysiologie</i>	27
2.4.	Capsaicin.....	28
2.5.	Bisherige experimentelle Schmerzstudien mit Applikation von Capsain in das Innervationsgebiet des N. trigeminus.....	32
2.6.	Sonographie.....	35
2.6.1.	Grundlagen der Sonographie.....	35
2.6.2.	Die Dopplersonographie.....	35
2.6.3.	Die transkranielle Dopplersonographie.....	36

3.	Methodik.....	38
3.1.	Probanden.....	38
3.2.	Material.....	39
3.3.	Das TCD-System.....	40
3.4.	Versuchsablauf.....	41
3.5.	Erhobene Variablen.....	42
3.6.	Statistik.....	43
4.	Ergebnisse.....	45
4.1.	Ergebnisse der Schmerzmessung.....	45
4.2.	Ergebnisse der autonomen Aktivierung.....	47
4.3.	Ergebnisse der Dopplersonographie.....	50
5.	Diskussion.....	53
5.1.	Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang.....	53
5.1.1.	Die Schmerzmessung.....	53
5.1.2.	Die autonome Aktivierung.....	54
5.1.3.	Die Dopplersonographie.....	62
5.2.	Ausblick/Forschungsimplikationen.....	72
6.	Zusammenfassung.....	75
7.	Literaturverzeichnis.....	80
8.	Lebenslauf.....	99

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Artera/Arteriae
Ca ²⁺	Calcium
CBF	zerebraler Blutfluss
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPH	Chronische paroxysmale Hemikranie
CSD	Cortical Spreading Depression
G	Gauche
Ggl.	Ganglion
IHS	International Headache Society
MCA	A. cerebri media
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium
Ncl.	Nucleus
PET	Positronenemissionstomographie
R.	Ramus
rCBF	regionale Gehirndurchblutung
SP	Substanz P
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
SUNCT	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TRPV1	transient receptor potential vanilloid subfamily channel 1
V.	Vena
VIP	Vasoaktives Intestinales Polypeptid
W	Watt

1. Einleitung

Kopfschmerzen zählen zu den häufigsten Beschwerden überhaupt. In Deutschland sind pro Jahr mindestens 54 Millionen Menschen an wenigstens einem Tag betroffen (Göbel et al. 1994). Nach einer Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft leidet bereits ein Drittel aller Jugendlichen in Deutschland an wiederkehrenden Kopfschmerzen (Fendrich et al. 2007).

Die Beschwerden führen nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern verursachen auch enorme Kosten. 462 Millionen Euro werden jährlich für direkte Kosten, wie zum Beispiel Arzthonorare oder Medikamente, ausgegeben. Arbeitsausfälle oder sonstige indirekte Kosten belaufen sich auf 2,3 Milliarden Euro pro Jahr (Ärzte Zeitung 2007).

Trotz jahrzehntelanger Forschung sind die genauen pathophysiologischen Vorgänge bei primären Kopfschmerzerkrankungen immer noch nicht verstanden. Insbesondere bestehen Unklarheiten darüber, wie sich die großen zerebralen Arterien in der Kopfschmerzphase verhalten und in welcher Beziehung diese Gefäßreaktionen zu den Schmerzen stehen. Kopfschmerzen könnten eine einfache Folge von vaskulären Veränderungen darstellen. Andererseits ist es jedoch auch denkbar, dass Kopfschmerzen erst sekundär zu Gefäßveränderungen führen. Neuere Studien lassen den Krankheitsursprung eher in zentralen Strukturen vermuten. So ist es auch denkbar, dass primäre pathologische Vorgänge im zentralen Nervensystem einerseits den Kopfschmerz und andererseits die vaskulären Veränderungen unabhängig voneinander hervorrufen.

In der vorliegenden Studie wurde ein experimenteller trigeminaler Schmerzreiz durch eine subkutane Injektion von Capsaicin in die Stirn hervorgerufen und die Blutflussgeschwindigkeiten in den Aa. cerebri mediae mittels transkranieller Dopplersonographie registriert. Veränderungen in den Flussgeschwindigkeiten

sind hierbei allein Ausdruck von sekundären Prozessen, welche durch den trigeminalen Schmerz hervorgerufen werden. Ein Vergleich der erhobenen Daten mit Studien zu primären Kopfschmerzerkrankungen ermöglicht, ein besseres Verständnis über die krankheitsspezifischen Vorgänge zu erlangen und bildet somit die Grundlage zur Entwicklung neuer Medikamente, welche gezielt in den Prozess der Schmerzentstehung eingreifen können.

Bei einer Reihe von primären Kopfschmerzerkrankungen kommt es während der Schmerzphase zum Auftreten einer autonomen Symptomatik. Beim Clusterkopfschmerz, dem SUNCT-Syndrom und der CPH sind diese Symptome so markant, dass sie als trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankungen bezeichnet werden. Doch auch bei anderen Kopfschmerzformen, wie der Migräne und bei experimentell induzierten trigeminalen Schmerzen, kommt es zu einem Auftreten einer autonomen Symptomatik. Die genaue Pathophysiologie ist bisher nicht verstanden. Die vorliegende Studie gibt einen Einblick in die bisherigen Theorien zu der Entstehung dieser Symptomatik.

2. Grundlagen

2.1 Anatomische Grundlagen trigeminaler Schmerzen

2.1.1 Allgemeine Anatomie des N. trigeminus

Die folgenden Ausführungen zur Anatomie des N. trigeminus sind den Büchern „Neuroanatomie, Struktur und Funktion“ (Trepel 1999) und „Anatomie“ (Schiebler et al. 1999) entnommen.

Der N. trigeminus ist ein gemischt sensibel und motorischer Nerv, der mit seiner Radix sensoria das gesamte Gesicht, die meisten Schleimhäute des Kopfes und einen Großteil der Dura mater sowie der intrakraniellen Gefäße versorgt. Sein motorischer Anteil innerviert die Kaumuskulatur.

Der N. trigeminus tritt als dickster Hirnnerv lateral an der Pons aus. Er zieht nach ventral und bildet im Cavum trigeminale der mittleren Schädelgrube das Ggl. trigeminale Gasseri, in dem sich die Perikarien der sensiblen Neurone befinden. Ab hier teilt er sich in seine drei Hauptäste auf. Diese geben je einen Ast zur sensiblen Innervation der Meningen ab.

Als erster Hauptast verläuft der rein sensible N. ophthalmicus nach Abgabe des R. tentorii zur Innervation der Meningen in der lateralen Wand des Sinus cavernosus nach ventral und verzweigt sich nach Durchtritt durch die Fissura orbitalis superior in seine drei Endäste auf. Diese innervieren sensibel die Stirn, den Nasenrücken, die Kornea, die oberen Nasennebenhöhlen und einen Teil der Nasenhöhle.

Auch der N. maxillaris ist ein rein sensibler Ast. In seinem Anfangsteil verläuft er in der kaudolateralen Wand des Sinus cavernosus nach ventral und gibt hier einen R. meningeus zur Innervation der Meningen im Bereich der mittleren

Schädelgrube ab. Nach Durchtritt durch das Foramen rotundum gelangt der Nerv in die Fossa pterygopalatina, wo er sich in drei Äste verzweigt. Die Endäste des N. maxillaris versorgen sensibel den Gesichtsbereich zwischen Unterlid und Oberlippe, die Schläfenregion, einen Teil der Nasenschleimhaut und Nasennebenhöhlen, die obere Zahnreihe mit angrenzender Gingiva sowie die Gaumenschleimhaut.

Der N. mandibularis ist der dickste der drei Trigemini-Äste und führt als einziger auch motorische Fasern zur Innervation der Kaumuskulatur. Er gelangt aus der mittleren Schädelgrube durch das Foramen ovale in die Fossa infratemporalis. Hier gibt er den R. meningeus ab, welcher durch das Foramen spinosum zurück zur mittleren Schädelgrube zieht und in diesem Bereich die Dura mater sensibel innerviert. Der Hauptast des N. mandibularis teilt sich nun in mehrere Äste, welche motorisch die Kaumuskulatur und sensibel die vorderen zwei Drittel der Zunge, die untere Zahnreihe und die Gesichtshaut über dem Kinn, Unterkiefer und Schläfe innervieren.

Alle drei Trigemini-Äste geben je nach Verlauf sensible Fasern zum parasympathischen Ganglion ciliare, Ganglion pterygopalatinum und Ganglion oticum ab. Diese ziehen jedoch unverschaltet durch diese hindurch.

2.1.2 Schmerzfasern

Schmerz ist eine eigenständige Sinnesempfindung, die über spezielle peripher- und zentralnervöse Strukturen, nämlich dem nozizeptiven System vermittelt wird. Hinsichtlich der Schmerzqualität wird zwischen einem schnellen, gut lokalisierbaren und einem langsamen, eher diffusen Schmerz unterschieden. Ersterer wird mit einer Geschwindigkeit von 12-30 m/s über dünn myelinisierte A δ -Fasern nach zentral geleitet und tritt mit einer Latenz von 100 Millisekunden auf. Der langsame Schmerz wird hingegen über unmyelinisierte C-Fasern

geleitet und wird erst nach über einer Sekunde bewusst. Die Geschwindigkeit der Informationsweiterleitung ist mit 0,5-2 m/s deutlich geringer (Dudel 2000).

2.1.3 Zentrale Schmerzverarbeitung von Reizen aus dem Gebiet des N. trigeminus

Die zentrale Verarbeitung von Schmerzreizen aus dem Innervationsgebiet des N. trigeminus beginnt in einem Kernkomplex, der sich vom Hirnstamm bis ins obere Halsmark erstreckt. In grob somatotopischer Anordnung enden hier die Fasern des ersten Neurons, dessen Soma sich im Ganglion trigeminale befindet, ipsilateral im Nucleus spinalis nervi trigemini (auch Nucleus caudalis genannt). Faseranteile des N. ophthalmicus enden dabei eher anterior, die des N. mandibularis dagegen eher posterior.

Die Axone des zweiten Neurons kreuzen kaudal in der Medulla oblongata die Mittellinie und ziehen größten Teils als Tractus trigeminothalamicus lateralis zum Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus im Zwischenhirn. Auch hier besteht wieder eine somatotopische Gliederung der ankommenden Fasern. Nach Umschaltung auf das dritte Neuron werden die Schmerzsignale über die Radiationes thalami ipsilateral dem sensorischen Kortex des Gyrus postcentralis zugeleitet. Anders als bei der epikritischen Sensibilität werden Schmerzreize, außer im Nucleus ventralis posteromedialis, auch in anderen Thalamuskernen verarbeitet und somit zu weiteren Großhirnfeldern projiziert.

Schmerzreize werden unter anderem auch der Formatio reticularis zugeleitet. Besondere Beachtung sollte hierbei die serotoninerge Zellgruppe erhalten. Diese projiziert zu pialen und zerebralen Gefäßen und kann diese zu maximaler Kontraktion veranlassen.

Neben den Afferenzen zum Kortex existieren auch kortikofugale Fasern zum Thalamus und Nucleus spinalis nervi trigemini, welche in den Prozess der Schmerzverarbeitung involviert sind (Trepel 1999).

2.1.4 Das trigeminovaskuläre System

Nur wenige intrakranielle Strukturen sind in der Lage, nozizeptive Impulse zu generieren. Hierzu zählen die zerebralen Arterien, Pia und Dura mater sowie deren Blutgefäße, welche fast ausschließlich durch den Nervus trigeminus innerviert werden (Limmroth, Diener 2003).

Sensorische C-Fasern aus dem Nervus ophthalmicus ziehen zur A. carotis interna und begleiten diese als perivaskulären Nervenplexus innerhalb der Adventitia nach kranial durch den Sinus cavernosus bis in die mittlere Schädelgrube hinein. Im Bereich des Circulus arteriosus Willisii trennen sich die Fasern und innervieren größten Teils die ipsilaterale A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior sowie die unpaare A. basilaris (Göbel 2004). Ein Teil der Fasern überkreuzt die Mittellinie und innerviert die kontralateral gelegenen Arterien. Dabei ist die Dichte perivaskulär gelegener sensorischer Axone in den einzelnen Gefäßabschnitten nicht gleich. Ab dem Circulus arteriosus Willisii nimmt die Dichte der begleitenden Nervenfasern bis zu den Gefäßen der Hirnkonvexität stetig ab (Tsai et al. 1988).

Wie bei den zerebralen Arterien erfolgt die sensible Innervation der duralen Gefäße zum größten Teil durch den N. trigeminus. Der N. ophthalmicus versorgt sensibel die ipsilaterale A. meningea media und zusammen mit dem entsprechenden Nerv der Gegenseite den Sinus sagittalis superior. Meningealgefäße im Bereich der vorderen Schädelgrube werden vom ersten und zweiten, die der mittleren Schädelgrube vom zweiten und dritten Trigeminasast innerviert. In der hinteren Schädelgrube sind an der sensiblen

Gefäßinnervation der N. vagus und die oberen Zervikalwurzeln beteiligt (Göbel 2004).

Die sensiblen Nervenfasern, die den perivaskulär gelegenen Nervenplexus bilden, sind fast ausschließlich unmyelinisierte C-Fasern. Sie enthalten eine Reihe von vasoaktiven Neuropeptiden, die im Ganglion trigeminale synthetisiert und über den axoplasmatischen Fluss zentrifugal in die perivaskulären Axone der Kopfgefäße transportiert werden und sich hier anreichern (Uddman et al. 1985). Zu diesen Substanzen gehört vor allem das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und die Substanz P, in geringerer Konzentration auch das Vasoaktive Intestinale Polypeptid (VIP) und Neurokinin A.

Entgegen früherer Vorstellung sind die sensiblen Fasern nicht nur afferent aktiv. Vielmehr sind sie auch in der Lage, nach zentraler Aktivierung direkte Wirkungen in den perivaskulären Nervenendigungen zu bewirken. Durch antidrome Stimulation kommt es zu einer Freisetzung der vasoaktiven Neuropeptide aus dem perivaskulären Nervenplexus. Sie induzieren die Entstehung einer neurogenen aseptischen Entzündung mit den Hauptkomponenten Vasodilatation, Plasmaextravasation sowie eine Mastzelldegranulation, welche die neurogene Entzündung zusätzlich triggert (Dimitriadou et al. 1991; Theoharides et al. 2005). Zeitgleich kommt es zu einer Sensibilisierung der perivaskulären Axone, was sich in einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße äußert. Die Fähigkeit der sensiblen Neurone, auch efferent zu agieren, wurde bereits vielfach nachgewiesen. Nach Aktivierung des trigeminovaskulären Systems durch elektrische Ganglienstimulation kam es im Tiermodell zur Entwicklung einer neurogenen Entzündung im Bereich der Gefäße (Buzzi, Moskowitz 1992). Einen indirekten Nachweis einer antidromen Aktivierung lieferten mehrere Studien, bei denen nach elektrischer Ganglienstimulation erhöhte Werte von CGRP und SP im Jugularisblut der Katze (Goadsby et al. 1988) und der Ratte (Limmroth et al. 2001) nachgewiesen werden konnte.

Neben zentraler Aktivierung kann die Freisetzung der Neuropeptide auch durch lokale Stimulation hervorgerufen werden. Elektrische, thermische und chemische Reize sind in der Lage, lokal eine neurogene Entzündung zu induzieren (Göbel 2004). Das trigeminovaskuläre System stellt somit eine Möglichkeit dar, sowohl den Blutfluss zu regulieren als auch modulierend auf die nozizeptiven Afferenzen einzuwirken.

2.2 Anatomie und Funktion der A. cerebri media

Die A. carotis interna tritt über den Canalis caroticus des Os temporale in den Schädel ein und zieht durch den Sulcus caroticus an der lateralen Fläche des Corpus ossis sphenoidalis und durch den Sinus cavernosus hindurch. Nach Abgabe der A. cerebri anterior wird der Verlauf der A. carotis interna durch die A. cerebri media fortgesetzt. Diese zieht dann zwischen Lobus temporalis und der Insula nach lateral. Nach dem Abgang der Aa. centrales lenticulostriatae verzweigt sich die A. cerebri media in ihre kortikalen Endäste. Diese versorgen schließlich die Inselrinde und die lateralen Anteile des Frontal-, Parietal- und Temporallappens (Trepel 1999; Schiebler et al. 1999). Der erste Teil der A. cerebri media bis in die Fossa lateralis wird als M1-Segment bezeichnet. Der distale, sich verzweigende Teil wird M2-Segment genannt.

2.3 Idiopathische Schmerzen im Gebiet des N.trigeminus

2.3.1 Migräne

2.3.1.1 Epidemiologie

Nach den Spannungskopfschmerzen ist die Migräne die häufigste idiopathische Kopfschmerzform. Vergleichende epidemiologischer Studien zeigen, dass diese Erkrankung in den verschiedenen Kulturen relativ gleich häufig vorkommt. Etwa 6 % der Männer und 15-17 % der Frauen sind betroffen (Stewart et al. 1995). Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Vor der Pubertät beträgt die Prävalenz der Migräne 4-5 %. In diesem Alter ist die geschlechtsspezifische Verteilung annähernd ausgeglichen. Bei einer Erstmanifestation im Kindesalter sistiert die Erkrankung bei der Hälfte der Betroffenen bis zur Pubertät spontan, sie kann allerdings zu einem späteren Zeitpunkt wieder auftreten.

Die höchste Inzidenz bezüglich Schwere und Häufigkeit der Migräneattacken tritt zwischen 30 und 40 Jahren auf. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer. Dies ist vor allem auf hormonelle Unterschiede zurückzuführen (Rasmussen 1993). Eine Erstmanifestation nach dem 50. Lebensjahr ist zwar möglich, jedoch sehr selten, sodass man in diesem Lebensalter vor allem an sekundäre Kopfschmerzenformen denken muss.

2.3.1.2 Klinik

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen pulsierend-pochenden, zum Teil auch stechenden Kopfschmerzen. Die Schmerzintensität wird dabei als mittelschwer bis schwer empfunden. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004). Bei etwa zwei Drittel der Betroffenen ist der Kopfschmerz

unilateral lokalisiert. Hierbei kann der Schmerz zwischen oder innerhalb einer Attacke die Seite wechseln. Die Kopfschmerzen beginnen meist okzipital und strahlen dann über die Parietalregion nach frontal und retroorbital aus. Die Schmerzen werden typischerweise durch körperliche Belastung wie Treppensteigen, Bücken oder Heben verstärkt. Typische Begleiterscheinungen sind Appetitlosigkeit (100 %), Übelkeit (80 %), Erbrechen (50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegen bestimmte Gerüche (10 %). Bei Kindern sind die Migräneattacken kürzer und gehen vor allem mit einem holokraniellen Kopfschmerz einher. Es können jedoch auch isoliert vegetative Begleitsymptome ohne Kopfschmerzen dominieren. Besonders wenn uncharakteristische Symptome wie Schwindel, Bauchschmerzen oder allgemeines Krankheitsgefühl im Vordergrund stehen, ist die Diagnose nicht einfach zu stellen.

Typischer Beginn der Migräneattacken ist in den frühen Morgenstunden. Etwa ein Viertel aller Patienten wacht mit dem Vollbild einer Attacke aus dem Schlaf heraus auf. Bei etwa 10-15 % der Patienten kann einer Migräneattacke eine Aura vorausgehen oder zeitgleich mit dem Beginn der Kopfschmerzen entstehen. Hierbei kommt es zu neurologischen Reiz- oder Ausfallerscheinungen, die sich meist dem Kortex zuordnen lassen. Es treten von distal nach proximal zunehmende Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten und visuelle Phänomene, wie Flimmerskotome, Fortifikationen und Lichtblitze auf. Seltener kommt es auch zu Dysphagie und Hemiparese. Die Aurasymptome entwickeln sich langsam über 5-20 Minuten und klingen in der Regel innerhalb von einer Stunde wieder vollkommen ab. Das Intervall zwischen Aura und Kopfschmerz beträgt dabei maximal 60 Minuten. In seltenen Fällen kann sich eine Aurasymptomatik auch ohne nachfolgende Kopfschmerzen entwickeln. Vor allem bei Patienten im höheren Alter ist eine Abgrenzung zu zerebralen ischämischen Ereignissen dann schwierig.

Wenige Stunden bis 1-2 Tage vor einer Migräneattacke mit oder ohne Aura kann sich eine Prodromalphase entwickeln. Die Patienten leiden unter

Stimmungs labilität, Schlafstörungen, Polydipsie, Ödeme und Obstipation. Während der Schmerzattacke können Polyurie und Diarrhoe hinzukommen. Auch nach der Kopfschmerzphase treten oft typische Symptome auf. Hierzu zählen insbesondere Müdigkeit, Gähnen, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, depressive Verstimmung und Einschränkung der körperlichen Aktivität. Diese Symptome dauern meist den kompletten nächsten Tag an (Blau 1991).

Von den Migränesubtypen werden nachfolgend allein die diagnostischen Kriterien des Headache Classification Subcommittee der International Headache Society (2004) für eine Migräne ohne Aura und eine typische Aura mit Migränekopfschmerz aufgeführt.

Migräne ohne Aura

- A. Wenigstens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Die Kopfschmerzattacken dauern unbehandelt 4 bis 72 Stunden an
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 - 1. unilaterale Lokalisation
 - 2. pulsierende Qualität
 - 3. mäßige bis schwere Intensität
 - 4. Schmerzverstärkung durch körperliche Routineaktivität oder Vermeidung derselben auf Grund der Schmerzverstärkung
- D. Während der Kopfschmerzen tritt mindestens eines der folgenden Symptome auf:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie oder Phonophobie
- E. Die Kopfschmerzen sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Typische Aura mit Migränekopfschmerz

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche:
 - 1. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
 - 2. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
 - 3. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- C. Wenigstens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt:
 - 1. homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome
 - 2. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf
 - 3. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an
- D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten
- E. Die Kopfschmerzen sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

2.3.1.3 Pathophysiologie

Erste pathophysiologische Theorien zur Entstehung der Migräne gingen von primär vaskulären Mechanismen aus. Dabei sollte eine initiale Vasokonstriktion zerebraler Arterien während einer Migräneattacke zu einer Aurasymptomatik

führen und eine sich daran anschließende reaktive Vasodilatation sich in den typischen pochend-pulsierenden Kopfschmerzen äußern (Wolff 1963). Diese Theorien schienen vor allem durch die Wirksamkeit vasokonstriktiver Substanzen, wie Ergotamin, gestützt zu werden. Diese rein vaskuläre Hypothese ist mittlerweile durch ein komplexeres Modell ersetzt worden, das neben vaskulären vor allem auch neurogene Komponenten enthält.

Bei der Entstehung des Migränekopfschmerzes geht man heute von der Existenz eines Migränegenerators aus. Das anatomische und pathophysiologische Korrelat dieses Generators sind Kerne im Hirnstamm und Mittelhirn, welche eine Imbalance in der Regulation von Antinozizeption und vaskulärer Kontrolle aufweisen (May, Weiller 1996). Einen ersten Hinweis für die Bedeutung dieser Hirnstammareale lieferte eine PET-Studie, die während einer spontanen Migräneattacke eine erhöhte regionale Durchblutung in diesen Regionen nachwies (Weiller et al. 1995). Die Hirnstammaktivierung ist dabei auf der Seite des Schmerzes signifikant stärker ausgeprägt (Afridi et al. 2005). Diese Veränderungen sind spezifisch für Migräne und werden bei anderen Kopfschmerzformen, wie dem Clusterkopfschmerz, nicht beobachtet (Diener 1997; May 2006).

Während einer Migräneattacke führt dieser „Generator“ zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems. Durch eine antidrome Stimulation der trigeminalen unmyelinisierten C-Fasern kommt es zu einer Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide aus den perivaskulären Nervenendigungen (Buzzi, Moskowitz 1992). Diese Stoffe, insbesondere Substanz P, CGRP und Neurokinin A, führen zur Entstehung einer neurogenen aseptischen Entzündung. Zeitgleich führen die vasoaktiven Neuropeptide zu einer Sensibilisierung der trigeminalen Afferenzen. Reize, die unter normalen Bedingungen nicht in der Lage sind, eine schmerzhaft empfindung auszulösen, werden durch diese Sensibilisierung nun als schmerzhaft wahrgenommen (Strassman et al. 1996). Durch die erhöhte Schmerzempfindlichkeit wird jeder Pulsschlag als pochend-pulsierender

Migräneschmerz wahrgenommen. Durch körperliche Belastung und der damit verbundenen Erhöhung der Gehirndurchblutung ist eine weitere Zunahme der Schmerzintensität zu verzeichnen.

Auch für die Aura gibt es bis heute keine gesicherte pathophysiologische Erklärung. Einen möglichen Erklärungsansatz bietet das von Leao erstmals beschriebene Modell der Cortical Spreading Depression (Leao 1944). Eine CSD ist eine Welle der Übererregung kortikaler Neuronenverbände, gefolgt von länger andauernder Unerregbarkeit, die sich im Tierexperiment durch eine lokale Läsion der Hirnoberfläche oder Injektion von Kaliumionen auslösen lässt. Diese Hemmung der kortikalen Aktivität breitet sich mit einer Geschwindigkeit von 3-5 mm/min über die Hemisphären aus (Lauritzen 1994). Mittlerweile sind auch beim Menschen während Migräneauraen elektrophysiologische Veränderungen im Kortex belegt. In einer magnetenzephalographischen Studie wiesen Bowyer et al. (2001) erstmals bei Migränepatienten während der Auraphase eine langsame Verschiebung der hirnelektrischen Aktivität nach.

Ein weiterer Erklärungsansatz zielt auf einen vaskulären Ursprung der Migräneaura ab. Im Rahmen der Aura kommt es zu einer typischen Änderung der Gehirndurchblutung. Nach einer kurzen hyperämischen Phase von 1-2 Minuten (Hadjikhani et al. 2001) zeigt sich eine Abnahme des regionalen Blutflusses im okzipitalen Kortex, was erstmals 1981 beschrieben worden ist (Olesen et al. 1981) und 1999 mit Hilfe bildgebender Verfahren bestätigt werden konnte (Sanchez del Rio et al. 1999). Danach breitet sich die okzipital lokalisierte Hypoperfusion mit einer Geschwindigkeit von 2-6 mm/min in Richtung des parietalen und temporalen Kortex aus, ohne sich hierbei an kortikale Versorgungsgebiete zerebraler Arterien zu halten (Lauritzen 1994). Die Dauer der zerebralen Hypoperfusion beträgt ca. 1-2 Stunden. Der okzipitale Beginn der Hypoperfusion bietet vielleicht auch einen Erklärungsansatz für die ausgeprägte visuelle Symptomatik im Rahmen der Aura.

Die charakteristische Ausbreitung der minderperfundierten Hirnareale deutet darauf hin, dass eine Korrelation zu dem elektrophysiologischen Phänomen der CSD besteht. Einerseits wurde im Tierexperiment nach induzierter CSD eine Perfusionsänderung der betroffenen Hirnareale gemessen (Kuge et al. 2000), andererseits kann eine CSD auch durch Applikation von Endothelin-1, einem Faktor vaskulären Ursprungs, ausgelöst werden (Dreier et al. 2002). Ob die Oligämie Ursprung oder Folge der CSD ist oder beide Phänomene unabhängig voneinander existieren, konnte bis heute noch nicht hinreichend geklärt werden.

Weiterhin stellt sich die Frage, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der CSD und der Kopfschmerzphase besteht. Im Tierversuch fand Moskowitz (Moskowitz et al. 1993) heraus, dass es nach Injektion von Kaliumchlorid in den Kortex und der dadurch induzierten CSD zu einer verstärkten Expression von c-fos, einem Marker für neuronale Aktivität, im spinalen Trigeminuskern kommt. Er folgerte hieraus, dass eine CSD über trigeminale Mechanismen zu einer Hirnstammaktivierung führt, die schließlich über eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems den Kopfschmerz bedingt. Diesen Zusammenhang konnte eine Studie von Ingvarlsen et al. (1997) nicht bestätigen. Diese Arbeitsgruppe fand eine direkte Korrelation zwischen Kaliuminjektion, nicht jedoch zwischen auftretenden CSD und der c-fos-Expression. Ihrer Meinung nach ist die Hirnstammaktivierung auf die direkte Irritation duraler Afferenzen durch Kaliumchlorid zurückzuführen.

Im Tierversuch konnte sowohl während einer CSD als auch während der nachfolgenden „spreading oligemia“ keine erhöhten Konzentrationen von CGRP im jugularen Venenblut nachgewiesen werden (Piper et al. 1993). Auch diese Tatsache spricht eher gegen die Hypothese, dass eine CSD sekundär zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt. Inwieweit die CSD in Beziehung zum Kopfschmerz steht, muss noch endgültig geklärt werden.

2.3.2 Clusterkopfschmerz

2.3.2.1 Epidemiologie

Der Clusterkopfschmerz ist außerordentlich selten und tritt pro Jahr bei wenigstens einem von 10.000 Menschen auf (Müller et al. 2004). Die genaue Prävalenz ist aufgrund der Rarität der Erkrankung sehr schwer zu bestimmen. In der Literatur werden Werte zwischen 0,09% und 0,38% angegeben (Sjaastad, Bakkevig 2003; Russell 2004; Torelli et al. 2005).

Das typische Erkrankungsalter liegt jenseits des 20. Lebensjahres mit einem Gipfel für die Erstmanifestation in der 3. Lebensdekade. Prinzipiell kann die Erkrankung aber in jedem Alter beginnen (Ekbohm et al. 2002).

Der Clusterkopfschmerz weist ein deutliches Überwiegen bei Männern auf. Das genaue Geschlechtsverhältnis wird in der Literatur kontrovers zitiert. Diese unterschiedlichen Angaben sind teilweise auf ein sich änderndes Geschlechtsverhältnis über die letzten Jahrzehnte zurückzuführen. Manzoni stellte fest, dass sich das Verhältnis von über 6:1 (1960) auf etwa 2:1 (1990) verschoben hat. Dies führte er auf die sich immer mehr angleichenden Lebensstile von Männern und Frauen, wie Zigaretten- und Alkoholkonsum zurück (Manzoni 1998).

Noch um 1960 verstrichen vom ersten Auftreten der Symptomatik bis zur korrekten Diagnosestellung etwa 22 Jahre. Diese lange Zeitspanne konnte erst ab 1988 durch eine valide und allgemeingültige Klassifikation reduziert werden. Dennoch vergehen auch heute noch im Schnitt 2,5 Jahre, bevor die richtige Diagnose gestellt wird, so dass eine bessere Aufklärung und Fortbildung für Ärzte dringen erforderlich ist (Bahra, Goadsby 2004).

2.3.2.2 Klinik

Der Clusterkopfschmerz ist eine idiopathische Kopfschmerzerkrankung, die sich durch heftigste, streng einseitig und in Attacken auftretende Schmerzen äußert. Das Schmerzareal ist retroorbital, periorbital oder temporal gelegen und wechselt fast nie die Seite. Dabei kann der Schmerz auch in Richtung Rachen, Kiefer, Ohr, Nacken oder Schultergegend ausstrahlen. Der Schmerzcharakter wird meist als bohrend oder stechend beschrieben mit starker bis unerträglicher Intensität. Im Gegensatz zu Migräne empfinden Patienten mit Clusterkopfschmerzen einen ausgeprägten Bewegungsdrang (pacing around), was zur differentialdiagnostischen Unterscheidung verwendet werden kann (Blau 1993). Selten kommen Auren mit neurologischen Symptomen vor, die bis in die Kopfschmerzphase anhalten können (Silberstein et al. 2000). Typische vegetative Begleiterscheinungen sind konjunktivale Injektion, Miosis, Ptosis, Lidödem, Lakrimation, Rhinorrhoe, nasale Kongestion und Hyperhidrosis des Gesichts und der Stirn zeitgleich und ipsilateral zum Schmerz. Bemerkenswert ist jedoch auch die Tatsache, dass bei vielen Clusterattacken migräneähnliche Begleiterscheinungen wie Übelkeit (50%), Erbrechen (53%), Photophobie (56%) und Phonophobie (43%) bestehen (Barah et al. 2002).

Die bis zu acht täglichen Attacken dauern spontan zwischen 15 und 180 Minuten, im Durchschnitt etwa 45 Minuten. Diese zeigen eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik und treten häufig 1-2 Stunden nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden auf. Bei der überwiegend vorkommenden episodischen Form des Clusterkopfschmerzes werden die symptomatischen Episoden (bouts), die wenige Wochen bis Monate dauern, von Remissionsintervallen mit monate- bis jahrelanger Beschwerdefreiheit unterbrochen.

Eine erhöhte Frequenz von Clusterperioden ist im Frühjahr und Herbst zu beobachten. Bei 15% der Patienten ist der Verlauf chronisch und es können keine abgrenzbaren Clusterperioden mehr identifiziert werden (Dodick et al.

2000). Hierbei treten die Clusterkopfschmerzattacken über ein Jahr ohne spontane Remission auf oder die Remissionsphasen sind kürzer als ein Monat (Headache Classification Subcommittee der International Headache Society 2004). Manche Patienten bekommen nur einmal im Leben eine Clusterperiode (Sjostrand et al. 2000). Nach den derzeitigen Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft gelten diese Personen jedoch nicht als Clusterkopfschmerzpatienten, da mindestens zwei Episoden verlangt werden. Nachfolgend werden die diagnostischen Kriterien des Headache Classification Subcommittee der International Headache Society (2004) für den Clusterkopfschmerz aufgeführt:

Clusterkopfschmerz

- A. Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten.
- C. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:
 - 1. ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - 2. ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 - 3. ipsilaterales Lidödem
 - 4. ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 - 5. ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
 - 6. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
- D. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8 pro Tag
- E. Die Kopfschmerzen sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

2.3.2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes ist immer noch weitgehend ungeklärt. Insbesondere, ob dieser vasogenen oder neurogenen Ursprungs ist, wird zurzeit noch kontrovers diskutiert.

Betrachtet man die meist retroorbitale Lage des Schmerzmaximums, ging man primär von einem lokalen Geschehen in periorbitalen Strukturen aus. Eine intraokuläre Genese wurde schnell ausgeschlossen, da Clusterkopfschmerzen auch bei Personen auftreten können, bei denen eine Eukleation ipsilateral zur Schmerzlokalisierung erfolgte (Sörös et al. 2005).

Hannerz et al. führten 1987 bei Probanden in der akuten Clusterperiode orbitale Phlebographien durch. Es zeigten sich pathologische Veränderungen, wie sie auch bei der granulomatösen Entzündung im Bereich der Fissura orbitalis superior und des Sinus cavernosus beim Tolosa-Hunt-Syndrom vorkommen. Auf Grund dieser Ähnlichkeit wurde die These aufgestellt, dass auch der Clusterkopfschmerz durch eine Phlebitis in diesem Bereich verursacht wird. Hardebo fasste diese rein vaskuläre Hypothese 1994 wieder auf und arbeitete diesen Ansatz weiter aus. Nach ihm ist die Ursache des Clusterkopfschmerzes ein entzündlicher Prozess des Sinus cavernosus und der ableitenden Venen. Dieser soll den venösen Abfluss behindern und durch eine Drucksteigerung die sympathischen Fasern in diesem Gebiet schädigen. Die aktive Kopfschmerzphase wird durch ein Nachlassen der Entzündung mit entsprechender Dekompression der sympathischen Fasern beendet.

Diese Theorie erklärt zwar hinreichend den Schmerz und eine häufig parallele Entstehung eines Horner-Syndroms, sie hat jedoch wesentliche Kritikpunkte und lässt vor allem auch unbeantwortet, warum es zu einer Entzündung des Sinus cavernosus und der umgebenden Venen kommt. Einerseits sind die pathologischen Veränderungen nicht spezifisch für den Clusterkopfschmerz. Auch nach subcutaner Injektion von Capsaicin in die Stirn werden vaskuläre

Veränderungen im Bereich des Sinus cavernosus beobachtet (May et al. 1998a), sodass diese eher als ein allgemeines Epiphänomen trigeminaler Schmerzen anzusehen sind. Andererseits zählt zu den Charakteristika des Clusterkopfschmerzes auch eine ausgeprägte zirkadiane und jahreszeitliche Rhythmik. Eine ausschließlich vasogene Ursache kann diese Periodizität nicht erklären und lenkt den Verdacht eher auf zentrale Strukturen, die in den Prozess der zirkadianen Rhythmik involviert sind (May, Goadsby 2001; Bussone, Usai 2004).

Ein Modell sieht den Hypothalamus als Schmerzgenerator an (May, Leone 2003). Dieser soll über noch unbekannte Mechanismen zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems mit nachfolgender Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide, v.a. CGRP und VIP führen (Goadsby, Edvinsson 1994). Über eine Induktion einer neurogenen Entzündung im Bereich des Sinus cavernosus und den ableitenden Venen soll es schließlich zu der typischen Schmerzsymptomatik kommen. Die obligate autonome Aktivierung während einer Clusterkopfschmerzattacke kann in diesem Modell durch eine Verbindung vom N. trigeminus zum kraniellen Parasympathicus im Hirnstamm erklärt werden (Lanteri-Minet 2003).

May et al. (1998b) untersuchten mit Hilfe der Positronenemissionstomographie während einer durch Nitroglycerin induzierten Attacke den regionalen Blutfluss von Clusterkopfschmerzpatienten. Neun Patienten befanden sich zurzeit in einer aktiven Clusterperiode und acht Patienten befanden sich im Remissionsintervall. Bei beiden Versuchsgruppen fand sich eine Aktivierung von schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen. Hierzu zählten der kontralaterale ventroposteriore Thalamus, das Cingulum, die ipsilateralen Basalganglien und der insuläre Kortex beider Hemisphären. Ausschließlich bei den Patienten in der aktiven Clusterperiode zeigte sich jedoch eine ipsilaterale Aktivierung des inferioren posterioren hypothalamischen Grau. Eine hypothalamische Dysfunktion scheint daher spezifisch an der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes beteiligt zu sein.

Ein Jahr später fanden May et al. (1999) mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie bei Clusterkopfschmerzpatienten eine relative Vermehrung der hypothalamischen grauen Substanz auf der Seite des Schmerzes. Auch diese Studie deutet darauf hin, dass der Hypothalamus in die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes involviert ist. Es ist jedoch zu beachten, dass diese strukturelle Gehirnveränderung nicht zwangsläufig die Ursache der Erkrankung darstellen muss. Ebenso gut ist es denkbar, dass die Zunahme der grauen Substanz erst sekundär als Folge einer repetitiven Stimulation infolge langjähriger Clusterkopfschmerzattacken hervorgerufen wird.

2.3.3 Paroxysmale Hemikranie

2.3.3.1 Epidemiologie

Bei der paroxysmalen Hemikranie handelt es sich um eine sehr seltene Kopfschmerzerkrankung. Nach der Erstbeschreibung durch Sjaastad und Dale (1974) sind in der weltweiten Literatur nicht mehr als 150 Patienten beschrieben worden (Göbel 1997), sodass epidemiologische Daten nur sehr schwer bestimmt werden können. Das Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern variiert in der Literatur, jedoch mit einem konsistenten Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Es reicht von einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2,36:1 (Antonaci, Sjaastad 1989) bis 15:1 (Diener 2002). Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. In der Literatur werden jedoch auch Erkrankungsfälle bei Kindern beschrieben (Kudrow, Kudrow 1989; Broeske et al. 1993; Talvik et al. 2006).

2.3.3.2 Klinik

Für die paroxysmale Hemikranie ist das Auftreten starker einseitiger periorbitaler oder temporofrontaler Schmerzattacken charakteristisch. Die Schmerzen entwickeln sich schnell innerhalb von Sekunden oder Minuten und strahlen oft bis in den Nacken, den Arm oder die Schulter aus. Auch interiktual kann teilweise eine Hyperalgesie dieser Areale beobachtet werden.

Bezüglich Schmerzintensität, Schmerzqualität und dem Auftreten autonomer Symptome ist diese Erkrankung mit dem Clusterkopfschmerz zu vergleichen. Während der Schmerz streng einseitig auftritt, können die vegetativen Symptome auch bilateral in Erscheinung treten (Göbel 1997). Die Attacken sind mit einer Dauer von 2 bis 30 Minuten deutlich kürzer. Typisch ist auch die hohe Frequenz mit bis zu 40 Attacken, mindestens jedoch 5 Attacken pro Tag (Goadsby, Lipton 1997).

Das Verhalten der Patienten ist ein vollkommen anderes als bei Clusterkopfschmerzen. Nach Stein und Rogado sitzen die Patienten ruhig da, halten ihren Kopf mit den Händen oder legen sich ins Bett (1980).

Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz mit einer nächtlichen Häufung der Attacken sind diese bei der paroxysmalen Hemikranie gleichmäßig über den Tag verteilt (Russell 1984). Eine medikamentöse Prophylaxe kann mit Indometacin durchgeführt werden. Diese ist absolut zuverlässig und kann als diagnostisches Merkmal verwendet werden (Headache Classification Subcommittee der International Headache Society 2004).

Man unterscheidet eine episodische und eine chronische Verlaufsform. Bei der episodischen Form treten die Attacken in Perioden mit der Dauer von 7 Tagen bis zu einem Jahr auf. Diese Episoden werden von Remissionsphasen getrennt, die mindestens einen Monat andauern. Die chronische Form ist hingegen durch das ständige Auftreten von Schmerzattacken länger als 1 Jahr

und ohne Remissionsphasen gekennzeichnet. Wie beim Clusterkopfschmerz kann bei dieser Erkrankung die episodische in die chronische Form übergehen.

Nachfolgend werden die diagnostischen Kriterien des Headache Classification Subcommittee der International Headache Society (2004) für die Paroxysmale Hemikranie aufgeführt:

Paroxysmale Hemikranie

- A. Wenigstens 20 Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die 2 bis 30 Minuten anhalten
- C. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:
 - 1. ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - 2. ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Lakrimation
 - 3. ipsilaterales Lidödem
 - 4. ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 - 5. ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
- D. Die Attackenfrequenz liegt bei über 5/Tag über mindestens die Hälfte der Zeit hinweg, auch wenn Perioden mit einer niedrigeren Frequenz vorkommen können
- E. Attacken können durch therapeutische Dosen von Indometacin komplett vorgebeugt werden
- F. Die Kopfschmerzen sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

2.3.3.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der paroxysmalen Hemikranie ist weitgehend unbekannt. Da die vegetativen Symptome auch bilateral in Erscheinung treten können, geht man jedoch von einem zentralen Prozess in mittelliniennahen Strukturen aus.

Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie wurde bei Patienten ohne Indometacinapplikation sowohl in der Attacke als auch interiktal eine Aktivierung im kontralateralen posterioren Hypothalamus und im kontralateralen Mittelhirn festgestellt. Diese Aktivierung wurde bei Patienten im schmerzfreien Stadium nach Applikation von intramuskulär appliziertem Indometacin nicht gefunden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Aktivierungen der subkortikalen Strukturen in die Pathophysiologie der CPH involviert sind. Hierbei besteht eine persistierende Aktivierung sowohl in der Attacke, als auch interiktal, welche durch Indometacin deaktiviert werden kann (Matharu et al. 2006).

Phlebographische Untersuchungen orbitaler Gefäße deuten auf ähnliche Veränderungen wie beim Tolosa-Hunt-Syndrom oder dem Clusterkopfschmerz hin (Hannerz et al. 1987). Hierbei zeigt sich ein Anstieg der Druckpulse, was durch eine intraokuläre Vasodilatation erklärt werden kann. Die erhöhte Korneatemperatur während der Schmerzparoxysmen deutet dabei auf ein entzündliches Geschehen hin (Diener 2002). Während der Schmerzattacken kann neben einer Erhöhung des parasympathischen VIP auch höhere Konzentrationen des CGRP gemessen werden, was auf eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems hinweist (Goadsby, Edvinsson, 1996).

Eine denkbare Ursache der CPH ist daher eine zentral induzierte Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide, welche zur Entstehung einer neurogenen aseptischen Entzündung in periorbitalen Gefäßen führt.

2.3.4 SUNCT-Syndrom

2.3.4.1 Epidemiologie

Das SUNCT-Syndrom ist eine der seltensten primären Kopfschmerz-erkrankungen überhaupt. Eine Aussage über die Prävalenz und geschlechtliche Verteilung zu treffen, gestaltet sich auf Grund der niedrigen Fallzahlen äußerst schwierig. Das Verhältnis von Frauen zu Männern wird mit 1:4 geschätzt (Diener et al. 2005). Das mittlere Alter einer Erstmanifestation liegt bei 50 Jahren (Matharu et al. 2003).

2.3.4.2 Klinik

Die Abkürzung SUNCT steht für „short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing“. Diese Erkrankung ähnelt in seinem Erscheinungsbild anderen Kopfschmerz-erkrankungen, wie der Paroxysmalen Hemikranie und dem Clusterkopfschmerz. Die in Attacken auftretenden Schmerzen sind ebenfalls periorbital und temporal lokalisiert und mit einer autonomen Begleitsymptomatik assoziiert. Die Schmerzen sind fast immer unilateral lokalisiert, doch auch bei bilateralem Auftreten ist ein einseitiges Schmerzmaximum zu erkennen (Goadsby, Lipton 1997). Die Schmerzattacken sind sehr kurz und dauern meist nur 5 bis 240 Sekunden an, es sind jedoch auch schon Attacken mit einer Dauer von bis zu 20 Minuten beschrieben worden (Matharu et al. 2003). Täglich können bis zu 200 dieser Attacken auftreten. Die Mehrheit ereignet sich während des Tages (Pareja et al. 1996). Wie die Abkürzung SUNCT vermuten lässt, sind konjunktivale Injektion und Lakrimation die auffälligsten autonomen Symptome, jedoch werden auch Rhinorrhoe und Hyperhidrosis des Gesichts beschrieben.

Nachfolgend werden die diagnostischen Kriterien des Headache Classification Subcommittee der International Headache Society (2004) für das SUNCT-Syndrom aufgeführt:

SUNCT-Syndrom

- A. Wenigstens 20 Attacken, die die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Einseitige orbital, supraorbital oder temporal lokalisierte Attacken von stechender oder pulsierender Qualität, die 5 bis 240 Sekunden andauern
- C. Der Schmerz wird begleitet durch eine ipsilaterale konjunktivale Injektion und Lakrimation
- D. Die Attackenfrequenz liegt bei 3 bis 200 pro Tag
- E. Die Kopfschmerzen sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

2.3.4.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des SUNCT-Syndroms ist noch nicht bekannt. Man vermutet, wie bei dem Clusterkopfschmerz und der paroxysmalen Hemikranie, eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems in Verbindung mit einer Enthemmung des trigeminofazialen autonomen Reflexes (Pareja, Cuadrado 2005). Ein möglicher Generator könnte sich im Bereich des hypothalamischen Grau befinden. Während spontaner SUNCT-Attacken konnte im Gegensatz zum schmerzfreien Stadium eine signifikante Aktivitätssteigerung des Hypothalamus ipsilateral (May et al. 1999a) und bilateral (Sprenger et al. 2005) nachgewiesen werden.

2.4 Capsaicin

Das Schärfegefühl, das beim Genuss von Paprika und Chilischoten im Mund entsteht, wird von dem Wirkstoff Capsaicin und seinen Strukturverwandten, den Capsaicinoiden, hervorgerufen. Bildung und Vorkommen der Capsaicinoide ist beschränkt auf die Fructus capsici, den Früchten der Paprikapflanze. Es wird von speziellen Drüsenzellen der Fruchtscheidewände (Plazenta) gebildet und zusammen mit geringen Mengen an ätherischen Ölen in Form von kleinen Tropfen unter die Kutikula ausgeschieden und kristallisiert dort aus.

Ursprünglich stammt die Stammpflanze der heute kultivierten Capsicumarten aus Südamerika. Schon vor 7000 Jahren wurde diese Pflanzenart dort angebaut. Nach der Entdeckung Amerikas durch Christoph Columbus 1492 und der ersten schriftlichen Erwähnung durch den spanischen Arzt Chanca, der Columbus auf seiner 2. Fahrt nach „Westindien“ begleitete, wurde die Paprikapflanze nach Europa gebracht und dort verbreitet.

Die Gattung Capsicum gehört zu den Nachtschattengewächsen (Solanaceae) und umfasst über 30 Arten, von denen jedoch nur 2 für die Extraktion des Wirkstoffs Capsaicin verwendet werden. Durch Jahrhunderte lange Zucht entstanden aus beiden Arten verschiedene Kultivaren, die je nach Größe, Farbe, Form und Schärfe unterschieden werden. Capsicum annuum, ein einjähriges Kraut, stammt ursprünglich aus Mexiko. Heute wird es in allen wärmeren Ländern, besonders Ungarn, Spanien, Italien und Türkei angebaut. Der Gehalt an Capsaicinoiden ist bei Vertretern dieser Gruppe (Gemüsepaprika, Tomatenpaprika, Gewürzpaprika) mit 0,3% bis 0,5% relativ gering. Einen deutlich höheren Wirkstoffgehalt von über 1% besitzt Capsicum frutescens. Diese mehrjährige Staudenart (Chillies, Cayennepfeffer) ist jedoch auf tropisches Klima angewiesen und wird somit v.a. im tropischen Afrika, Südamerika und Ostasien kultiviert (Hänsel, Stricher 2004).

Im Jahre 1846 isolierte Thresh erstmals das Capsaicin, doch erst Nelson fand 1919 die exakte chemische Struktur des Moleküls heraus. Chemisch gesehen ist Capsaicin ein Vanillylamid der 8-Methyl-non-6-ensäure mit der Summenformel $C_{18}H_{27}NO_3$. Es ist eine farblose kristalline Verbindung, die sehr leicht in Fett und Alkohol, jedoch nur schwer löslich in Wasser ist.

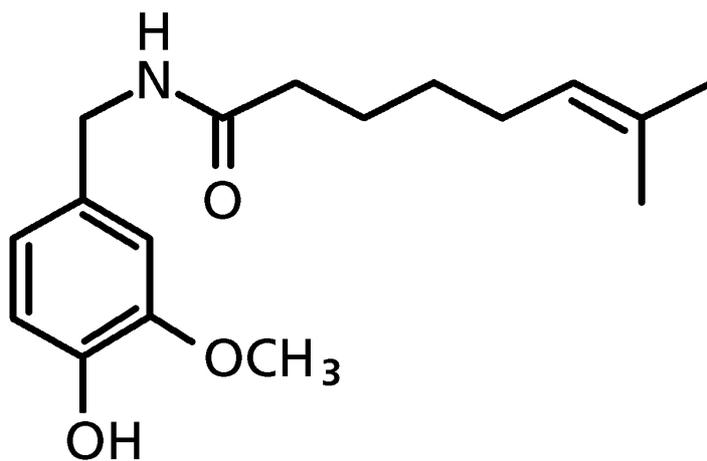


Abbildung 1: Chemische Struktur von Capsaicin (Szallasi, Blumberg 1999).

Capsaicin stimuliert mit hoher Spezifität marklose C-Fasern. Der Stoff wirkt dabei v.a. auf Thermo- und Nozizeptoren. Durch die Aktivierung des Vanilloidrezeptors TRPV1, einem nichtselektivem Kationenkanal mit sechs Transmembrandomänen, werden über eine Permeabilitätsänderung der Nervenfasermembran Na^+ - und Ca^{2+} - Ionen aufgenommen. Der Einstrom von Na^+ induziert eine Depolarisation mit Bildung von Aktionspotentialen, welche über afferente C-Fasern nach zentral weitergeleitet werden. Der durch Capsaicin induzierte Ca^{2+} -Einstrom führt zu einer lokalen Exozytose von proinflammatorischen Neuropeptide wie Substanz P und CGRP (Sasamura, Kuraishi 1999). Diese Neuropeptide werden in den Spinalganglien bzw. im Kopfbereich im Ggl. trigeminale synthetisiert und dann mit Hilfe des axonalen Transports nach peripher zu den sensiblen Nervenendigungen befördert (Uddman et al. 1985). Nach der Freisetzung führen diese Stoffe über eine

Vasodilatation zu einer lokalen Hyperämie und erhöhen die Permeabilität der Kapillaren. Es entsteht eine neurogene, aseptische Entzündung. Die Hyperämie wird durch den Wärmereiz auf reflektorischem Weg noch weiterhin verstärkt.

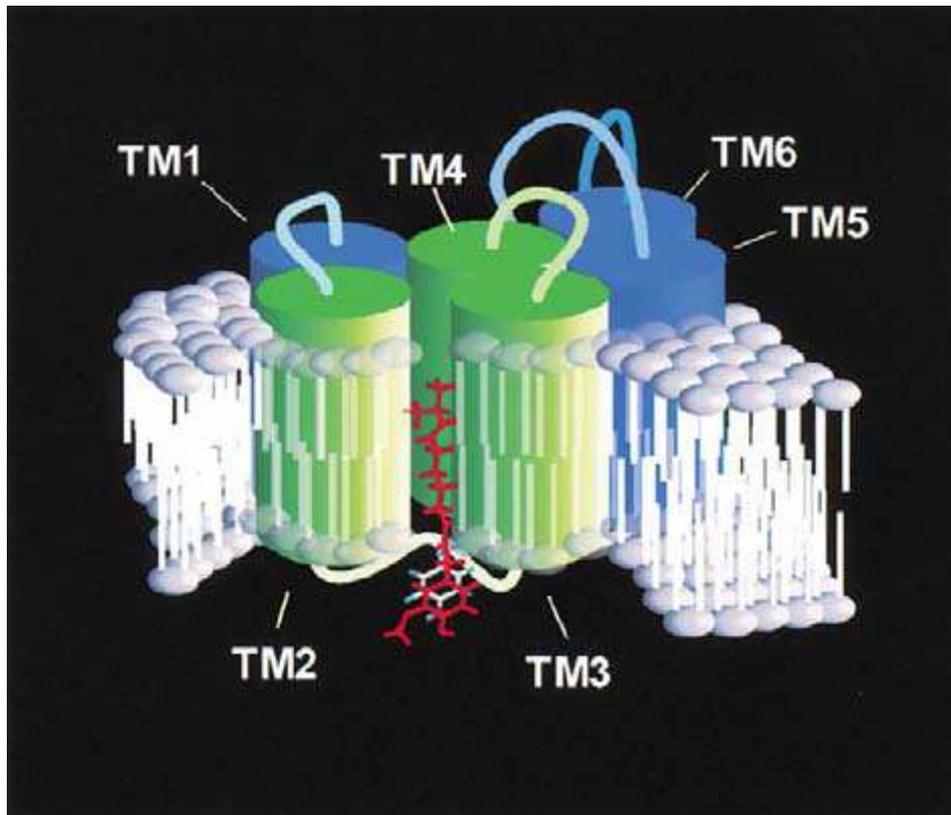


Abbildung 2: Modell des TRPV1 mit seinen sechs Transmembrandomänen (TM1-6) und Capsaicin (rot) an der Bindestelle (Jordt, Julius 2002).

Neben Capsaicin kann der Rezeptor TRPV1 auch durch Temperaturen über 43°C aktiviert werden. Protonen potenzieren den Effekt der Capsaicinkonzentration bzw. der Temperatur, sodass der Rezeptor bei einem pH unter 5,9 schon bei Raumtemperatur aktiviert wird (Tominaga, Julius 2000).

Capsaicin erzeugt ein starkes Brennen und Schmerzgefühl. Dieser Akuteffekt ist gefolgt von einer transienten Hypästhesie, welche Ausdruck einer Erschöpfung der vesikulären Substanz P-Speicher ist (Nolano et al. 1999). Bei

repetetiver Einwirkung führt Capsaicin zu einer relativ lang anhaltenden Desensibilisierung sensorischer Nerven auf adäquate Reize und schließlich zu einer Degeneration der Nervenfasern (Pini et al. 1990; Simone et al. 1998). Dieser Effekt beruht einerseits auf osmotischen Veränderungen, bedingt durch die intrazelluläre Ionenakkumulation, und andererseits auf einer Aktivierung proteolytischer Enzyme (Dray 1992). Ob die Desensibilisierung reversibel ist, hängt von Konzentration, Dauer und Häufigkeit der Anwendung von capsaicinhaltigen Produkte ab.

Peroral gegeben wirkt Capsaicin stimulierend auf die Speichel- und Magensaftsekretion sowie auf die Magenmotorik. Zusätzlich fördert es die Schweißsekretion.

Therapeutisch wird Capsaicin v.a. als topisch zu applizierende Substanz in der adjuvanten Schmerztherapie eingesetzt. Die Applikation erfolgt meist mit einer Capsaicin-Konzentration von 0,05% bis 0,075% als Salbe, Pflaster oder Suspension. Nachgewiesene Erfolge des Capsaicins sind als Analgetikum in der Therapie der Zosterneuralgie und bei Schmerzen im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie sowie als Hyperämisierungsmittel in der Therapie rheumatischer Erkrankungen zu verzeichnen (Mason et al. 2004). Da Capsaicin initial jedoch einen ausgeprägten Brennschmerz verursacht, brechen viele Patienten die Therapie schon in der Initialphase ab.

2.5 Bisherige experimentelle Schmerzstudien mit Applikation von Capsaicin in das Innervationsgebiet des N. trigeminus

Viele Studien haben gezeigt, dass es während einer akuten Migräneattacke zu einer Hirnstammaktivierung kommt (Weiller et al. 1995; Afridi et al. 2005). Diese erhöhte Aktivität ließ sich im schmerzfreien Intervall nicht nachweisen. Hieraus folgerte man, dass diese Hirnstammstrukturen ursächlich an der Generierung des Migräneschmerzes beteiligt sind.

Zur Überprüfung, ob die erhöhte synaptische Aktivität im Hirnstamm nur eine Folge der trigeminalen Aktivierung bei Migräne ist, führten May et al. (1998a) eine experimentelle Schmerzstudie an 7 gesunden Probanden durch. Keiner dieser Probanden gab anamnestisch Kopfschmerzen an. Auch zerebrovaskuläre Erkrankungen und affektive Psychosen wurden ausgeschlossen.

Nach Injektion von 0,05 ml einer 0,1%igen Capsaicinlösung in die rechte Stirn wurden PET-Bilder aufgenommen. Es zeigte sich eine Zunahme der regionalen zerebralen Durchblutung im ipsilateralen angulären zirkulären Kortex, bilateral in der anterioren Insula, im kontralateralen Thalamus, bilateral im Cerebellum und bilateral im Sinus cavernosus. Im Hirnstamm wurde hingegen keine Zunahme der Aktivität erfasst, sodass eine rein reaktive Aktivierung des Hirnstamms durch nozizeptive Reize im Gebiet des N. trigeminus sehr unwahrscheinlich ist.

Fusco et al. untersuchten 1994 in einer Studie den Effekt einer singulären nasalen Capsaicinapplikation auf die zerebrale Durchblutung. In 3 Untersuchungsgruppen von jeweils 6 gesunden Probanden wurde entweder die Blutflussgeschwindigkeit der A. carotis interna, der A. cerebri media oder der A. basilaris gemessen. Die Registrierung erfolgte mittels Dopplersonografie bzw. transkranieller Dopplersonografie. Nach nasaler Applikation von 300 µg Capsaicin zeigte sich in der A. carotis interna nach 30 und 60 Sekunden eine

bilaterale Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit, welche ipsilateral stärker ausgeprägt war. Nach 90 Sekunden normalisierte sich die Veränderung wieder. Bei den Probanden der 2. Gruppe führte die Capsaicinapplikation zu einer Blutflusssteigerung bilateral in der A. cerebri media, wobei auch hier die Veränderung der ipsilateralen Seite dominierte. Bei der dopplersonografischen Untersuchung der 3. Gruppe zeigte sich eine Blutflussbeschleunigung in der A. basilaris.

Es stellte sich nun die Frage, warum es bei der A. carotis interna zu einer Dilatation, bei der A. basilaris und A. cerebri media jedoch zu einer Konstriktion kommt. Die Autoren gingen eher von einem lokalen Mechanismus aus und stellten die Hypothese auf, dass die Ursache in der engen Beziehung der Nasenhöhle zu den Fasern zu suchen sei, die zum perivaskulären Nervenplexus der A. carotis interna ziehen. Eine nasale Capsaicinapplikation soll über eine antidrome Aktivierung der angrenzenden nozizeptiven Fasern zu einer Dilatation der A. carotis interna führen.

Die Vasokonstriktion der zerebralen Arterien kann einerseits durch einen hypertensiven systemischen Reflex, andererseits auch über einen regionalen Mechanismus ausgelöst durch primäre Dilatation der A. carotis interna begründet werden. Ein regionales Geschehen würde auch die stärkere Konstriktion der A. cerebri media ipsilateral zur Capsaicinapplikation erklären.

Für eine Gruppe von primären Kopfschmerzerkrankungen ist die autonome Aktivierung ipsilateral zum trigeminalen Schmerz so prominent, dass sie als trigeminoautonome Cephalgien bezeichnet werden. Eine autonome Symptomatik wird jedoch fakultativ auch bei anderen Kopfschmerzerkrankungen, wie Migräne, beobachtet. Bei all diesen Erkrankungen geht man von einer zentralen Ursache aus.

In einer Studie von Evers et al. (2006) ging man der Frage nach, ob auch die autonomen Symptome eine direkte Folge der zentralen Generierung sind oder

ob sie nur eine unspezifische Reaktion auf Schmerzen im Bereich des N. trigeminus darstellen.

Hierzu wurde 16 gesunden Probanden eine kleine Menge Capsaicin in die Stirn injiziert und sie auf das Auftreten autonomer Symptome hin untersucht. Zwar zeigte sich keine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten und Dauer der Symptome und der Schmerzintensität, jedoch entwickelten fast alle Probanden mindestens ein, meist jedoch zwei oder drei parasympathische Symptome, welche nach Injektion eines Placebos nicht beobachtet wurden.

Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass eine Aktivierung des autonomen Nervensystems auch durch experimentelle Schmerzen im Bereich des N. ophthalmicus ausgelöst werden kann und diese nicht obligat an eine primäre Kopfschmerzerkrankung gebunden ist.

In der Diskussion der Studie weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass in der Literatur auch von Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz berichtet wurde, bei denen eine autonome Aktivierung ohne trigeminale Schmerzen aufgetreten ist (Matharu, Goadsby 2002). Das Auftreten autonomer Symptome ist daher nicht unbedingt an einen nozizeptiven Reiz mit nachfolgendem trigeminoautonomen Reflex gekoppelt.

2.6 Sonographie

2.6.1 Grundlagen der Sonographie

Die besondere Bedeutung der Sonographie liegt in der schnellen Einsetzbarkeit und der Unschädlichkeit der eingesetzten Schallwellen. Unter Ultraschall versteht man Schwingungen oberhalb der menschlichen Hörgrenze mit einer Frequenz von 20 kHz bis 10 GHz (Pschyrembel 1998). In der Diagnostik verwendet man Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz bei einer mittleren Schallintensität von 100 mW/cm^2 . Die Schallwellen werden mit Hilfe einer Sonde erzeugt, die die reflektierten Schallwellen auch wieder registriert.

2.6.2 Die Dopplersonographie

Theoretische Grundlagen des Dopplereffekts gehen auf den österreichischen Mathematiker und Physiker Johann Christian Doppler (1803-1853) zurück. 1842 beschrieb er ein akustisches Phänomen, bei dem sich Schallfrequenzen bei einer relativen Geschwindigkeit von Schallquelle zum Beobachter verändern (Encarta Enzyklopädie 2003). Dies gilt für Wasserwellen, Schallwellen, Lichtwellen, Radiowellen, Röntgenstrahlen und alle anderen Wellen gleichermaßen. Eine erste medizinische Anwendung des Dopplerprinzips erfolgte 1959 durch den Japaner Satomura. Er entwickelte ein Verfahren, mit dem er die Blutflussgeschwindigkeit in peripheren Arterien nichtinvasiv messen konnte (Satomura 1959).

Von einem piezoelektrischen Kristall in der Ultraschallsonde werden Schallwellen in den Körper emittiert. Trifft dieser Schall auf ein Blutgefäß, wird ein Teil der Wellen von den korpuskulären Blutbestandteilen, hauptsächlich Erythrozyten, reflektiert. Da sich die Erythrozyten relativ zur Ultraschallsonde bewegen, wird das Signal durch den Dopplereffekt um eine bestimmte

Frequenz verschoben. Durch Detektion dieses Frequenzunterschieds kann die Blutflussgeschwindigkeit errechnet werden.

2.6.3 Die transkraniale Dopplersonografie

Für die Beschallung der extrakraniellen Gefäße sind continuous-wave-Systeme mit einer Sendefrequenz von 4-8 MHz geeignet. Intrakranielle Gefäße können jedoch nicht begutachtet werden, da Schallwellen dieser Frequenz von der Schädelkalotte nahezu vollständig resorbiert werden. Aaslid et al. verwendeten 1982 erstmals ein gepulstes Dopplersystem mit tiefen Frequenzen von 1-2 MHz. Hiermit war es möglich, den Schädelknochen an der dünnsten Stelle, dem temporalen Knochenfenster, superior vom Arcus zygomaticus zu durchdringen und bei geeigneter Schallverstärkung die Blutflussgeschwindigkeit in den großen intrazerebralen Gefäßen dopplersonografisch zu erfassen. Über das temporale Knochenfenster können die A. cerebri media mit ihrer Pars sphenoidalis (M1-Segment) und Pars insularis (M2-Segment), die A. cerebri anterior und posterior und weite Teile des Circulus arteriosus Willisii beurteilt werden.

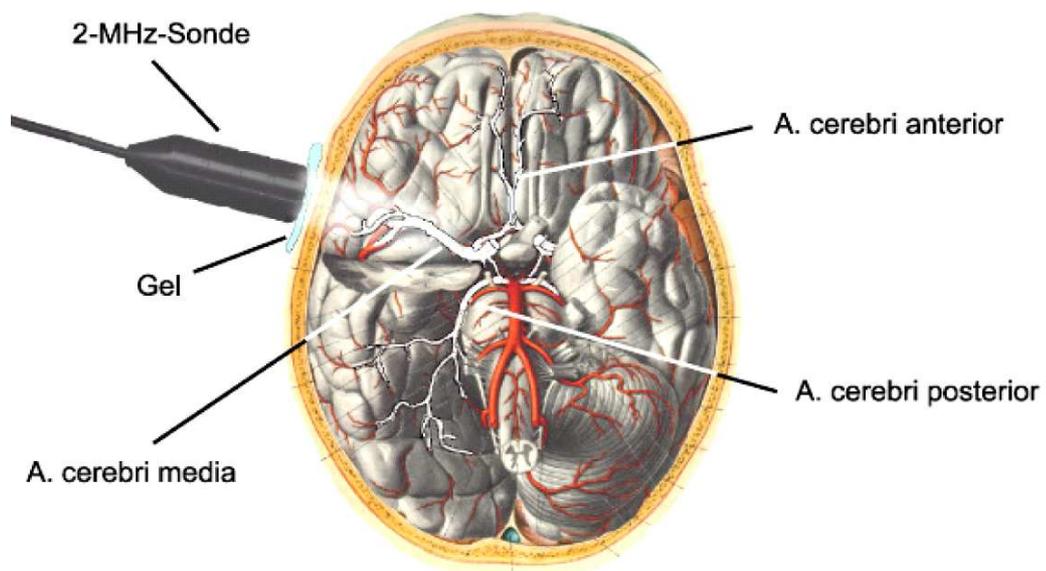


Abbildung 3: Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media mit Hilfe der transkranialen Dopplersonografie (Deppe 2000).

Die Knochenfenster der Pars squamosa des Os temporale sind interindividuell ausgesprochen variabel. Diese Unterschiede können sich negativ auf die Qualität des Messergebnisses auswirken oder sogar bei zu dickem Os temporale die Durchführung einer TCD-Diagnostik unmöglich machen. Möchte man weitere Teile des zerebralen Gefäßsystems beurteilen, stehen noch weitere Zugangswege zur Verfügung. Transorbital kann die A. ophthalmica und die A. carotis interna im Bereich des Carotissiphons beschallt werden. Hierbei muss die Schallintensität minimal gehalten werden, um keine Schäden an der Augenlinse zu verursachen. Das subokzipitale Fenster erlaubt schließlich durch das Foramen magnum die Beurteilung des Vertebralis-Basilaris-System (Jindal, Mahapatra 1999).

Die TCD-Messungen sind stark abhängig vom Winkel der emittierten Schallwellen zum Gefäß. Durch Änderungen des Winkels und durch interindividuelle Unterschiede im Gefäßverlauf können die absoluten Blutflusswerte bis zu 30% variieren (Bartels, Flugel 1994). Daher ist es sinnvoll, in der Interpretation der Messergebnisse die relativen Blutflussveränderungen zu verwenden.

3. Methodik

3.1 Probanden

15 gesunde Probanden ohne anamnestische Angaben einer Kopfschmerzerkrankung wurden in die Studie aufgenommen. Hierunter befanden sich 8 Frauen und 7 Männer. Zurzeit der Datenerhebung nahm kein Studienteilnehmer Medikamente ein, lediglich waren alle weiblichen Probanden schon langjährig auf ein orales Kontrazeptivum eingestellt. Alle Probanden waren zwischen 23 und 26 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt lag bei 24,6 Jahren. Bei den Probanden handelte es sich hauptsächlich um Medizinstudenten und persönliche Bekannte des Autors. Den Teilnehmern wurde ausführlich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit erläutert. Alle hatten sich auf persönliche Anfrage und nach Aufklärung über die Symptome und Nebenwirkungen einer subkutanen Capsaicininjektion freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt.

3.2 Material

Die Capsaicinlösung wurde von der Apotheke des Universitätsklinikums Münster bereitgestellt. 0,002 g Capsaicin wurden dabei 2 ml von 96%igem Alkohol zugesetzt. Zum genauen Dosieren kleiner Einheiten wurde die sterile Einmalspritze Omnifix-F des Herstellers BBraun mit einem maximalen Volumen von 1 ml verwendet. Die Injektionsnadel hatte einen Außendurchmesser von 25 G.

3.3 Das TCD-System

In der vorliegenden Studie wurde das Ultraschallmessgerät „Pioneer“ der Eden Medizinische Elektronik GmbH (Überlingen, Deutschland) verwendet. Mit gepulsten 2 MHz-Sonden kann die Flussgeschwindigkeit des Blutes in intrakraniellen Gefäßen nichtinvasiv registriert werden. Für die Untersuchung extrakranieller Gefäße stehen Sonden mit einer Emissionsfrequenz von 4 MHz und 8 MHz zur Verfügung.

Das Gerät bietet die Möglichkeit, Dopplersignale von 2 unabhängigen Sonden simultan aufzuzeichnen. Beim Langzeitmonitoring können diese Sonden zur Reduktion von Messartefakten mit einer Sondenfixation bilateral am Kopf befestigt werden. Die erhaltenen Daten werden mit Hilfe eines 80486 Computers bearbeitet und auf dem Monitor angezeigt. Das TCD-System bietet hierbei die Möglichkeit, das Dopplerspektrum, die Doppler- und Analogkurven sowie Trendkurven entsprechend der speziellen Fragestellungen darzustellen. Die akustische Ausgabe des Dopplersignals erfolgt über 2 integrierte Lautsprecher an der Vorderseite des TCD-Systems.

Durch Veränderung der Pulsrepetitionsfrequenz kann die Eindringtiefe zwischen 16 und 102 mm variiert werden. Die maximale akustische Intensität des Schalls beträgt 100 mW/cm^2 . Bei transorbitalen Untersuchungen muss die maximale Ultraschallintensität auf 10 % reduziert werden. Der Durchmesser der akustischen Emission ist mit etwa 10 mm viel größer als der mittlere Gefäßdurchmesser der A. meningea media eines Erwachsenen. Die axiale Länge des Messvolumens kann manuell verändert werden.

3.4 Versuchsablauf

Nachdem sich die Probanden auf eine Untersuchungsfläche gelegt hatten, wurden die Ultraschallsonden mit einer zirkulär um den Kopf angelegten Müller&Moll Sondenhalterung bitemporal fixiert. Die Achse des emittierten Ultraschalls zeigte dabei leicht nach rostral und kranial. Der Winkel der Schallemission wurde solange korrigiert, bis ein optimales Dopplerfrequenz-Zeitspektrum der A. cerebri media mit der typischen spektralen Wellenform in einer Tiefe von 45 bis 55 mm empfangen wurde. Hiernach wurden sie mit Hilfe der feststellbaren Schrauben fixiert. Bei schlechten Schallverhältnissen musste die Größe von Messvolumen, Verstärkung und Leistung erhöht werden, damit der Rechner zu jeder Zeit den maximalen Fluss sicher und mit genügend Abstand zum Hintergrundrauschen erkennen und eine stabile Hüllkurve generieren konnte.

Den Probanden wurde nahegelegt, während der Untersuchung nicht zu reden und sich möglichst zu entspannen. Die Seite der zuvor zufällig festgelegten späteren Capsaicininjektion wurde mit dem alkoholischen Hautantiseptikum „Neo-Kodan farblos“ großzügig und mit vorgeschriebener Einwirkzeit von 15 Sekunden desinfiziert.

Nach vorheriger Aspiration zur Verhinderung einer intravasalen Injektion wurden schließlich 0,03 ml der Capsaicinlösung etwa 5 mm unterhalb des Haaransatzes des Probanden einseitig subkutan in die Stirn appliziert.

3.5 Erhobene Variablen

Vor der Capsaicininjektion wurde zur Bestimmung der Baseline 60 Sekunden die Doppler-Strömungsspektren aufgezeichnet. Über eine Zeitspanne von 16 Minuten wurden daraufhin die absoluten Blutflussgeschwindigkeiten in den MCA registriert. Eine subjektive Einschätzung der Schmerzintensität erfolgte alle 30 Sekunden mit Hilfe einer visuellen Analogskala. Ein Wert von 1 bedeutete kaum Schmerzen, ein Wert von 10 hingehend stärkste Schmerzen. Weiterhin wurden die Probanden alle 60 Sekunden auf das Auftreten einer autonomen Begleitsymptomatik hin untersucht. Protokolliert wurden Miosis, Ptosis, Lakrimation, konjunktivale Injektion und Rötung an der Injektionsstelle.

3.6 Statistik

Die primäre Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte zunächst mit dem Programm Microsoft Excell 2003. Da die Dopplersignale mit einer Frequenz von 100 Hz registriert wurden, erfolgte zunächst zur Reduktion der enormen Datenmenge für jede 30 Sekunden der Messung eine Mittelwertbestimmung der absoluten Strömungsgeschwindigkeiten. Auf Grund von physiologisch vorhandenen großen interindividuellen als auch intraindividuellen Unterschieden in der Baseline wurde zur weiteren statistischen Analyse jeder Mittelwert als relative Veränderung der Flussgeschwindigkeit vor der Capsaicininjektion angegeben.

Da bei einem Probanden fehlerhafte Daten auf Grund eines Problems mit der Sondenhalterung registriert wurden (unilateral stark schwankende Werte über 10 Minuten, nach erneuter Fixierung der Sonde plötzlicher unilateraler Anstieg der CBFV), wurden die Messwerte dieses Probanden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Zum Vergleich der autonomen Aktivierung wurde für jeden Probanden ein „autonomer Score“ gebildet. Neben dem Auftreten eines Symptoms wurde hierbei auch die Dauer in die Bewertung miteinbezogen. Bei einer Ausprägung bis 6 Minuten wurde ein Punkt, bei einer Ausprägung länger als 6 Minuten wurden 2 Punkte vergeben.

Die statistische Berechnung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 11.0 für Windows durchgeführt, welches für den Gebrauch an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster lizenziert ist.

Zum statistischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, wie der initialen Schmerzintensität oder der autonomen Scores von Männern und Frauen, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-Test angewendet. Eine Analyse des korrelativen Zusammenhangs zwischen der initialen Schmerzintensität und der

autonomen Aktivierung erfolgte mit Hilfe einer bivariaten Korrelation nach Spearman.

Der statistische Vergleich der relativen Strömungsgeschwindigkeiten in den MCA wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Schmerzmessung

Schon kurze Zeit nach der Capsaicininjektion wurde bei fast allen Probanden die stärkste Schmerzintensität erreicht. Bei 2 Versuchsteilnehmern erreichte der Schmerz erst nach 30 Sekunden seine maximale Stärke. Auf einer visuellen Analogskala wurden Werte zwischen 7 und 10, im Mittel 9 angegeben. Der Schmerz nahm über den gesamten Zeitraum kontinuierlich ab, bis er nach 16 Minuten nur noch Werte unter 3 erreichte. Bei 2 Versuchsteilnehmern sistierte er am Ende der Untersuchung komplett.

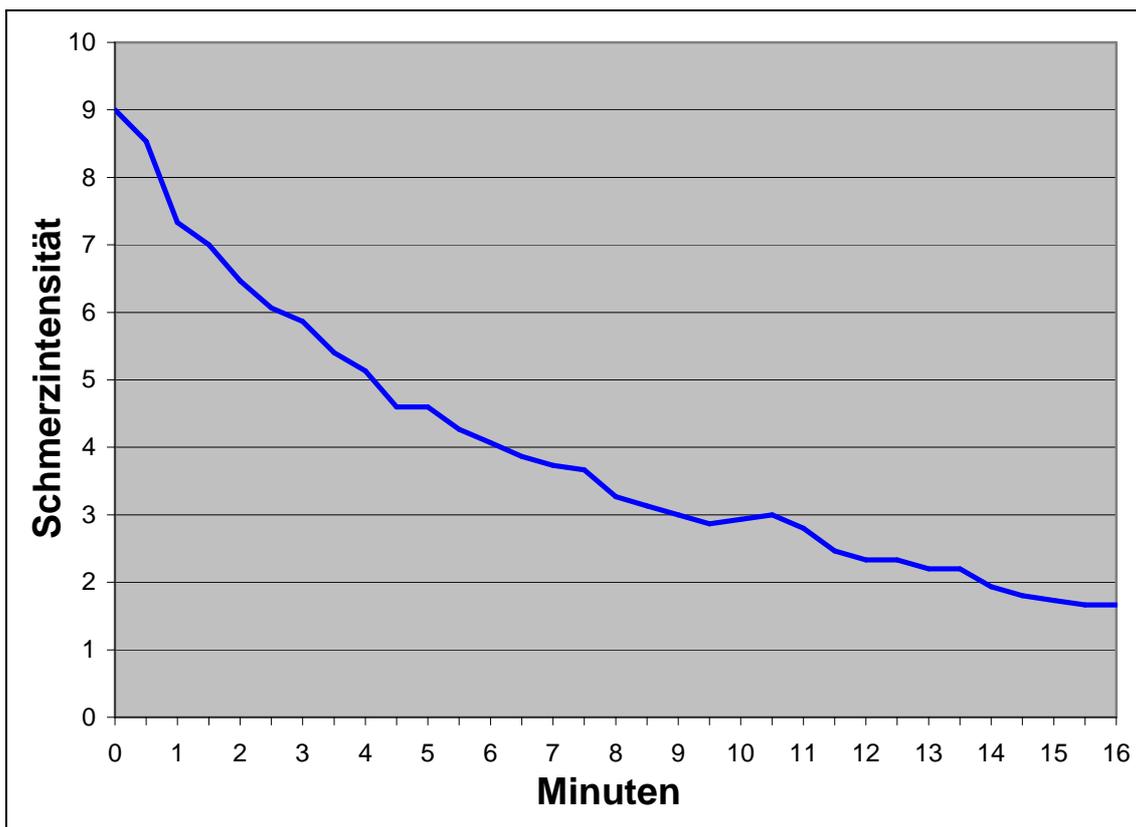


Abbildung 4: Durchschnittliche Entwicklung der Schmerzintensität.

Nun wurde überprüft, ob sich die Angaben der Schmerzintensität bei Männern und Frauen unterscheiden. Hierzu wurde für jeden Versuchsteilnehmer ein Mittelwert für die ersten 60 Sekunden nach der Capsaicininjektion gebildet. Diese Mittelwerte wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests für 2 unabhängige Stichproben untersucht. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Schmerzempfindung ($p < 0,905$).

4.2 Ergebnisse der autonomen Aktivierung

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die autonome Aktivierung nach Capsaicininjektion. Alle Probanden wiesen als unspezifische lokale Reaktion über den kompletten Beobachtungszeitraum von 16 Minuten eine Rötung im Injektionsgebiet auf. Bis auf eine Probandin kam es bei allen Teilnehmern zu einer Lakrimation (93%), deren Dauer interindividuell jedoch ausgesprochen variabel war. 6 Probanden zeigten eine konjunktivale Injektion (40%) und 5 eine Miosis (33%). Das seltenste autonome Symptom war die Ptosis. Nur bei 2 Probanden konnte dieses Symptom beobachtet werden (13%), dann jedoch über den gesamten Untersuchungszeitraum. Das Auftreten eines Symptoms korrelierte dabei nicht mit dem Auftreten eines anderen Symptoms.

Proband	Geschlecht	Miosis	Ptosis	konjunktivale Injektion	Lakrimation	Rötung an der Injektionsstelle
1	F	7	0	1	2	16
2	F	0	16	6	0	16
3	F	5	0	16	10	16
4	M	5	0	0	6	16
5	M	0	0	0	2	16
6	M	0	0	0	11	16
7	F	0	16	16	13	16
8	F	0	0	5	14	16
9	F	0	0	3	7	16
10	M	2	0	0	3	16
11	F	13	0	0	5	16
12	M	0	0	0	7	16
13	F	0	0	0	3	16
14	M	0	0	0	6	16
15	M	0	0	0	7	16

Tabelle 1: Dauer der autonomen Symptome nach Capsaicininjektion in Minuten.

Um die autonome Aktivierung unter den Probanden vergleichen zu können, wurde für jeden Teilnehmer ein „autonomer Score“ gebildet. Neben dem Auftreten eines Symptoms wurde hierbei auch die Dauer in die Bewertung miteinbezogen. Bei einer Ausprägung bis 6 Minuten wurde 1 Punkt, bei einer

Ausprägung länger als 6 Minuten wurden 2 Punkte vergeben. Da die lokale Rötung bei allen Probanden und über den kompletten Zeitraum beobachtet werden konnte, wurden nur Miosis, Ptosis, konjunktivale Injektion und Lakrimation berücksichtigt. Der Score der einzelnen Versuchsteilnehmer wird in Abbildung 5 dargestellt.

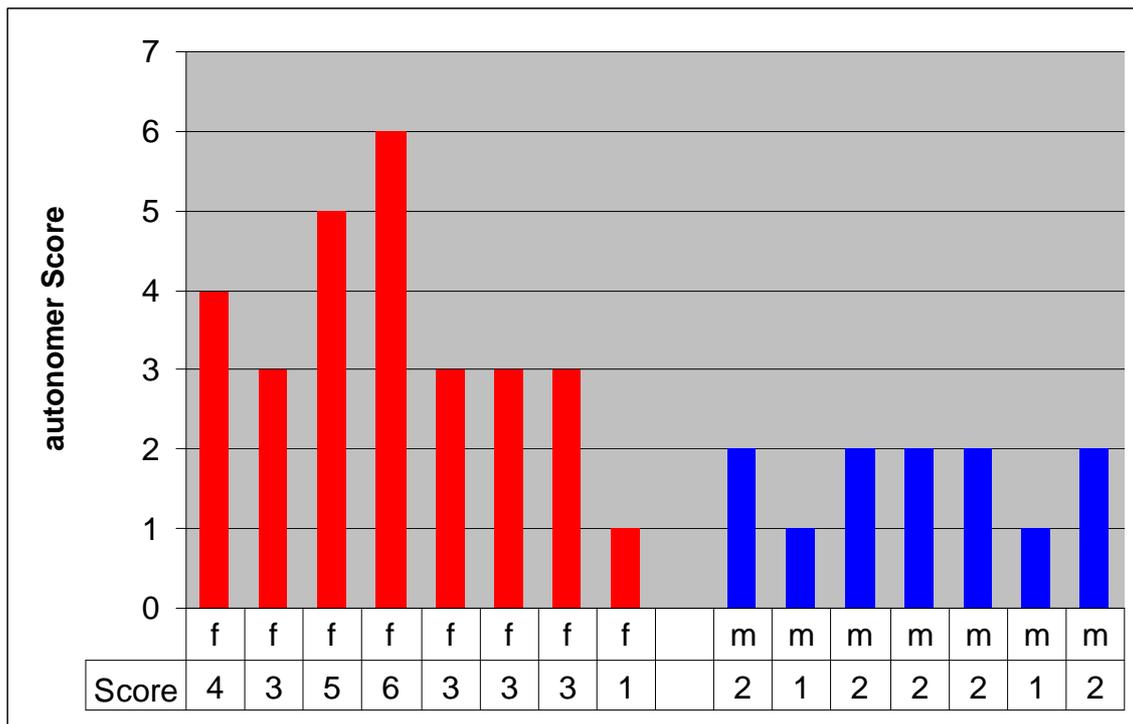


Abbildung 5: Autonomer Score getrennt nach Frauen(f) und Männern(m)

Die weiblichen Versuchsteilnehmer zeigen eine deutlich stärkere autonome Aktivierung als die männlichen Probanden. Der mittlere Score beträgt bei den Frauen 3,5. Bei den Männern liegt dieser nur bei 1,7. Die Signifikanz dieses Unterschiedes wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests für 2 unabhängige Stichproben überprüft. Das Ergebnis ist mit $p < 0,009$ hoch signifikant.

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der autonomen Aktivierung und der initialen Schmerzintensität (Mittelwert der ersten 2 Minuten) wurde eine bivariate Korrelation nach Spearman durchgeführt (vgl. Abbildung 6).

Tendenziell waren höhere Schmerzangaben auch mit einem höheren autonomen Score assoziiert. Der errechnete Korrelationskoeffizient von 0,503 erreichte dabei ein Signifikanzniveau von $p < 0,056$.

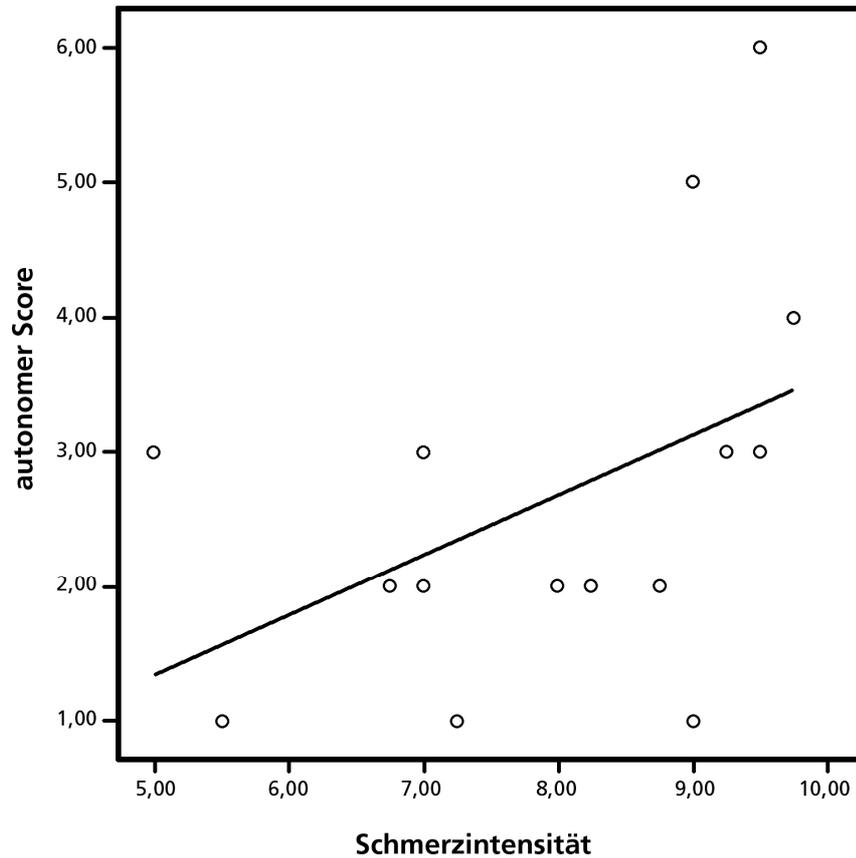


Abbildung 6: Abhängigkeit des autonomen Scores von der initialen Schmerzintensität (Mittelwert der ersten zwei Minuten nach der Capsaicininjektion). Die Anpassungslinie zeigt den Trend der Daten auf.

4.3 Ergebnisse der Dopplersonographie

Die genauen Messwerte für die einzelnen Probanden sind Tabelle 2 zu entnehmen. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde errechnet, mit welcher Signifikanz sich die Blutflussgeschwindigkeiten in der ipsilateralen und kontralateralen Arteria cerebri media unterscheiden.

Zeit nach Injektion (min)	CBFV (%)		Mehranstieg auf der kontralateralen Seite (%)	Signifikanzniveau
	ipsilateral	kontralateral		
00:00	100,00	100,00	0,00	p < 1,000
00:30	104,02	104,14	0,11	p < 0,925
01:00	104,49	106,17	1,68	p < 0,433
01:30	102,77	105,80	3,03	p < 0,074*
02:00	110,36	110,98	0,62	p < 0,551
02:30	107,38	109,26	1,88	p < 0,096*
03:00	105,43	107,60	2,17	p < 0,056*
03:30	106,59	109,63	3,05	p < 0,019**
04:00	106,43	108,73	2,30	p < 0,048**
04:30	105,66	107,79	2,13	p < 0,064*
05:00	105,09	106,28	1,19	p < 0,331
05:30	105,94	108,67	2,73	p < 0,041**
06:00	105,52	107,72	2,20	p < 0,109
06:30	104,77	107,49	2,72	p < 0,074*
07:00	103,37	105,18	1,82	p < 0,300
07:30	102,21	105,27	3,06	p < 0,124
08:00	102,76	105,53	2,77	p < 0,109
08:30	105,53	108,51	2,98	p < 0,140
09:00	105,10	108,32	3,22	p < 0,096*
09:30	102,80	106,05	3,25	p < 0,056*
10:00	104,17	107,48	3,31	p < 0,096*
10:30	104,71	107,71	3,00	p < 0,124
11:00	103,67	106,32	2,65	p < 0,074*
11:30	103,68	106,07	2,38	p < 0,177
12:00	103,75	105,74	1,99	p < 0,109
12:30	105,03	106,52	1,49	p < 0,363
13:00	101,88	102,95	1,07	p < 0,470
13:30	102,85	105,48	2,63	p < 0,158
14:00	105,49	108,50	3,01	p < 0,221
14:30	103,65	106,23	2,58	p < 0,245
15:00	103,37	105,48	2,11	p < 0,245
15:30	103,32	104,53	1,21	p < 0,433
16:00	103,04	105,37	2,32	p < 0,331

Tabelle 2: Ergebnisse der TCD-Untersuchung (in % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt 0) und statistischer Vergleich der relativen CBFV-Anstiege mit dem Wilcoxon-Test. Ein Stern zeigt tendentiell signifikante Ergebnisse, zwei Sterne signifikante Ergebnisse an.

Eine graphische Übersicht ist Abbildung 7 zu entnehmen.

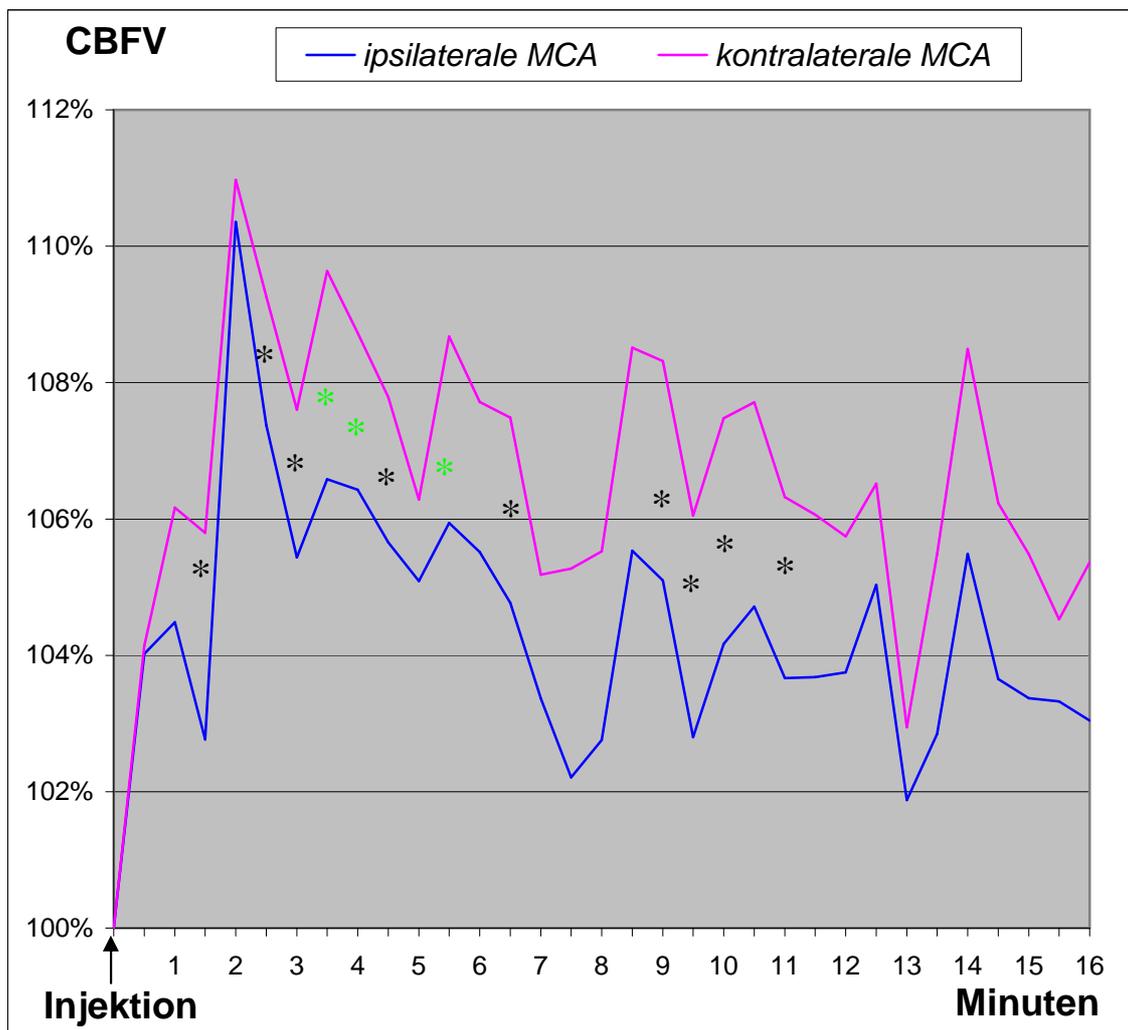


Abbildung 7: Relativer Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (MCA) ipsilateral und kontralateral zur Capsaicininjektion. Schwarze Sterne markieren tendenzielle Unterschiede ($p < 0,1$), grüne Sterne signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Nach der Injektion steigt die relative Blutflussgeschwindigkeit in beiden MCA stark an. Die CBFV ist bei 1:30 Minuten signifikant höher auf der kontralateralen Seite. Dieser Unterschied wird jedoch durch einen ipsilateralen Mehranstieg bis zu einer maximalen Blutflussgeschwindigkeit bei 2 Minuten fast wieder ausgeglichen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Flussgeschwindigkeiten in den Arterien ca. 10-11 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Bei der nun folgenden Reduktion der CBFV sinkt die Flussgeschwindigkeit in der kontralateralen Arterie von 2:30 Minuten bis 6:30 Minuten erheblich langsamer ab. Die errechnete Fehlerwahrscheinlichkeit liegt dabei fast über den gesamten Zeitraum unter 10 %. Bei 3 Zeitpunkten zeigen sich sogar signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Nach einer Latenzphase von einer Minute kommt es bilateral zu einem zweiten Anstieg bis zu einem Maximum bei 105,5 % auf der ipsilateralen Seite und 108,5 % auf der kontralateralen Seite. Wie nach dem ersten CBFV-Maximum bei 2 Minuten ist auch hier die CBFV der kontralateralen Seite deutlich länger erhöht. Tendenziell signifikante Werte sind zwischen 9 und 10 Minuten, sowie bei 11 Minuten ($p < 0,1$) zu finden.

5. Diskussion

5.1 Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

5.1.1 Die Schmerzmessung

Schmerz ist eine komplexe Sinneswahrnehmung. Neben den objektiven, von den Nozizeptoren nach zentral weitergeleiteten Informationen, wird die Schmerzinterpretation, zu der auch die Einschätzung der Schmerzintensität gehört, durch viele Faktoren beeinflusst. So wird in experimentellen Studien ein Schmerzreiz je nach Schmerzart, Uhrzeit, dem Alter der Probanden und den Begleitumständen unterschiedlich bewertet.

Ob das Geschlecht die Schmerzwahrnehmung beeinflusst, ist bis jetzt noch nicht vollständig geklärt. In vielen experimentellen Studien zeigen Frauen eine niedrigere Toleranz gegenüber exogen-somatischen Schmerzen (Feine et al. 1991; Maixner, Humphrey 1993; Berkley 1997). Solch eine Geschlechtsabhängigkeit ist in den Studien zum capsaicininduzierten Kopfschmerz nicht nachzuweisen. Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Studie von Evers et al. (2006) geben Frauen und Männer gleiche Schmerzintensitäten für die ersten 60 Sekunden nach der Injektion an. In der Studie von Frese et al. (2003) bewerten die männlichen Probanden den initialen Schmerz sogar stärker. Dieser Unterschied erreicht im Mann-Whitney-Test ein Signifikanzniveau von 0,079. Eine Übersicht über die durchschnittlichen Schmerzintensitäten in den drei experimentellen Schmerzstudien ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Studie	Anzahl der Probanden	initiale Schmerzintensität	
		Männer	Frauen
<i>Frese et al. (2003)</i>	8	9,2	8,2
<i>Evers et al. (2006)</i>	16	8,6	8,6
<i>Hornberg</i>	15	8,8	8,8

Tabelle 3: Initiale Schmerzintensität (durchschnittliche Angaben für die ersten 60 Sekunden nach der Capsaicininjektion) bei Männern und Frauen. Angabe mit Hilfe einer visuellen Analogskala.

5.1.2 Die autonome Aktivierung

Bei einer Reihe primärer Kopfschmerzerkrankungen kommt es in der Attacke zu autonomen Symptomen. Hierzu zählen Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Miosis und Ptosis.

In den meisten Fällen sind die Symptome auf der Schmerzseite besonders stark ausgeprägt. Beim Clusterkopfschmerz, dem SUNCT-Syndrom und der CPH dominiert die autonome Symptomatik das klinische Bild so stark, dass diese Erkrankungen als trigeminoautonome Cephalgien bezeichnet werden. Nach den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft ist zur Diagnosestellung das Auftreten einer autonomen Symptomatik obligat (Headache Classification Subcommittee der IHS 2004).

Doch auch bei anderen primären Kopfschmerzerkrankungen werden autonome Symptome beobachtet. In einer Studie von Barbanti et al. (2002) wurden 177 Migränepatienten bezüglich des Auftretens autonomer Symptome befragt. Fast die Hälfte (46 %) der Patienten berichtete über mindestens eines der für trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankungen typischen autonomen Symptome ipsilateral zur Seite des Schmerzes. Im Vergleich zu Patienten ohne diese Symptomatik bestand bei den Betroffenen eine signifikant höhere Schmerzintensität und eine generelle Einseitigkeit der Migräneattacken. In einer

weiteren Studie wurden auch bei Patienten mit Trigeminusneuralgie ähnliche Symptome beschrieben (Pareja et al. 2002). Eine Involvierung des autonomen Nervensystems kann somit zwar als typisches, jedoch keinesfalls als pathognomonisches Merkmal trigeminoautonomer Cephalgien angesehen werden.

In der vorliegenden Studie wurde bei 15 gesunden Probanden ohne anamnestische Angaben einer primären Kopfschmerzerkrankung eine kleine Menge Capsaicin subkutan in die Stirn injiziert. Auch nach diesem experimentellen trigeminalen Schmerzreiz wurde das Auftreten autonomer Symptome beobachtet. Ähnliche Ergebnisse zeigen die Studien von Frese et al. (2003) und Evers et al. (2006).

Auch nach Applikation anderer Schmerzreize, wie einer Kompression einer Hautfalte im Bereich der Oberlippe, wurden autonome Symptome beobachtet (Drummond 1995). Das Auftreten einer autonomen Symptomatik ist somit nicht an das Vorhandensein einer primären Kopfschmerzerkrankung gebunden, sondern scheint eher ein Epiphänomen eines schmerzhaften Reizes im Innervationsgebiet des N. trigeminus zu sein.

In vielen Studien wurden während Schmerzattacken trigeminoautonomer Kopfschmerzen die Konzentration verschiedener Neuropeptide im jugularen Venenblut gemessen (Edvinsson, Goadsby 1998; Goadsby, Edvinsson 1994; Goadsby, Edvinsson 1996). Einerseits zeigte sich als Hinweis auf eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems eine Erhöhung des CGRP, andererseits wurde auch das parasympathische VIP in höheren Konzentrationen gemessen. Es kommt bei diesen Kopfschmerzerkrankungen also sowohl zu einer trigeminovaskulären als auch parasympathischen Aktivierung. Auch bei Migränepatienten, die während Schmerzattacken Lakrimation und Rhinorrhoe zeigten, konnten Goadsby et al. (1990) erhöhte VIP-Konzentrationen in der V. jugularis nachweisen. Bei diesen Patienten kam

es in der Schmerzphase also auch zu einer Aktivierung des kranialen Parasympathikus.

Nach derzeitiger Ansicht führt eine primär trigeminale Aktivierung zu einer reflektorischen Aktivierung des autonomen Systems. Die hoch somatotopisch organisierte zentrale Verbindung der beiden Nervensysteme wird dabei im Hirnstamm vermutet. Schmerzsignale aus dem Innervationsgebiet des N. trigeminus werden über trigeminale Afferenzen dem ipsilateralen Ncl. caudalis zugeleitet. Nach Umschaltung auf das zweite Neuron wird die Information über den kontralateralen Thalamus zum Großhirn geleitet, wo der Schmerz bewusst wird.

Goadsby und Lipton beschreiben auf diesem Weg eine funktionelle Verbindung zwischen dem trigeminalen Ncl. caudalis und dem ipsilateral gelegenen Ncl. salivatorius superior (1997). Dieser Kern enthält parasympathisch-präganglionäre Neurone des N. facialis. Über den N. petrosus major und Umschaltung auf postganglionäre Fasern im Ggl. pterygopalatinum erreichen diese Fasern einerseits die großen zerebralen Arterien, andererseits auch die Tränendrüse und die nasale Mukosa. Bisher ist jedoch das anatomische Korrelat dieser funktionellen Verbindung der beiden Nervensysteme noch nicht hinreichend lokalisiert (Micieli et al. 1992).

Das Modell des trigeminoparasympathischen Reflexes erklärt zwar sehr gut, warum es bei einem starken Schmerzreiz im Innervationsgebiet des N. ophthalmicus zu einer Lakrimation, Rhinorrhoe und nasaler Kongestion kommt, es erklärt jedoch nicht hinreichend die Miosis und Ptosis.

Eine Erklärung lieferte eine Studie von Drummond (1988). Er fand bei Clusterkopfschmerzpatienten nach lokaler Applikation des indirekten Sympathomimetikums Tyramin eine verzögerte Mydriasis. Hieraus folgerte er, dass die beobachtete Miosis nicht direkt durch die parasympathische Aktivierung, sondern durch eine sympathische Hypofunktion im Bereich des

Auges hervorgerufen wird. Ein Erklärungsansatz für Miosis und Ptosis bezieht wiederum den trigeminoautonomen Reflex mit ein. Durch parasympathische Aktivierung kommt es zu einer Dilatation der A. carotis interna ipsilateral zum Schmerz (Reuter 2004). Diese Dilatation führt zu einer Kompression des perivaskulären sympathischen Nervenplexus mit der Folge einer kranialen sympathischen Hypofunktion. Andere Autoren vermuten ursächlich eine Entzündung des Sinus cavernosus (Hardebo 1994). Da jedoch auch bei experimentellen Schmerzen Miosis und Ptosis zu beobachten sind, ist dieser Erklärungsansatz eher unwahrscheinlich.

In der Literatur sind jedoch auch Hinweise zu finden, dass neben einer schmerzbedingten Aktivierung des trigeminoautonomen Reflexes das autonome System bei primären Kopfschmerzerkrankungen auch auf anderen Wegen beeinflusst werden kann.

Pareja (1995) berichtet von einer Patientin mit chronischer paroxysmaler Hemikranie. Mehrmals entwickelte sie eine attackentypische autonome Symptomatik, die jedoch ohne Kopfschmerzen einherging. Ähnliche Fälle sind mittlerweile auch bei Clusterkopfschmerzpatienten bekannt (Salvesen 2000; Leone et al. 2002).

In einer weiteren Studie berichten Matharu und Goadsby (2002) von einem Patienten, der 14 Jahre unter einem chronischen Clusterkopfschmerz litt. Während der 2-3 Schmerzattacken pro Tag kam es ipsilateral zu typischen autonomen Symptomen wie Ptosis, konjunktivaler Injektion, Lakrimation, Rhinorrhoe und Rötung des Gesichts. Bei diesem Patienten wurde eine vollständige Durchtrennung der afferenten Wurzeln des N. trigeminus durchgeführt. Obwohl der Patient im ipsilateralen Innervationsgebiet eine komplette Anästhesie sowie einen Ausfall des Cornealreflexes zeigte, litt er weiterhin unter Clusterkopfschmerzattacken mit unveränderten autonomen Symptomen. Auch eine nachfolgende Operation bestätigte die vollständige Durchtrennung des afferenten trigeminalen Schenkels.

Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie fanden Spencer et al. (1990) eine direkte Verbindung vom Hypothalamus zum Ncl. salivatorius superior. Da nach derzeitiger Meinung der Hypothalamus als Clusterkopfschmerzgenerator angesehen wird, scheint der parasympathische Kern bei dieser Erkrankung auch direkt aktiviert zu werden.

Die bei primären Kopfschmerzerkrankungen bestehende autonome Symptomatik kann somit auch nicht zwangsläufig als reflektorische Antwort auf einen trigeminalen Reiz angesehen werden.

Unter der Annahme, dass die autonomen Symptome bei primären Kopfschmerzerkrankungen nur ein Epiphänomen starker trigeminaler Schmerzen sind, sollte man in der Häufigkeit Ähnlichkeiten zu experimentellen Kopfschmerzen finden.

In der Literatur sind zwar viele Daten zum Clusterkopfschmerz, jedoch nur wenige zum SUNCT-Syndrom und der CPH zu finden. Sowohl bei capsaicininduzierten Kopfschmerzen als auch beim Clusterkopfschmerz ist die Lakrimation eindeutig das häufigste Symptom. Sie wird mit 82 % beim experimentellen Ansatz und 87 % beim Clusterkopfschmerz mit einer ähnlichen Häufigkeit beobachtet. 38 % der Probanden zeigen in den experimentellen Kopfschmerzstudien eine Miosis. Mit gleicher Häufigkeit wird bei den Probanden auch die konjunktivale Injektion beobachtet.

Die Daten aus den Studien zum Clusterkopfschmerz weichen hiervon erheblich ab. Konjunktivale Injektion wird bei den Patienten mit 76 % etwa doppelt so häufig, Miosis hingegen mit 21 % erheblich seltener beobachtet. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die konjunktivale Injektion in nur zwei, die Miosis nur in einer Studie zum Clusterkopfschmerz dokumentiert wurde. Auch die Daten zur Ptosis differieren bei den beiden Kopfschmerzarten erheblich. So wird dieses Symptom bei 64 % der Clusterkopfschmerzpatienten, jedoch nur bei 23 % der Probanden der experimentellen Schmerzstudien beobachtet.

Allerdings sind hierbei auch die Daten der 4 Studien zum Clusterkopfschmerz mit einer Bandbreite von 29 % bis 74 % sehr inhomogen.

Zusammenfassend kann durch einen Vergleich der Häufigkeiten autonomer Symptome bei experimentellen Kopfschmerzen und Clusterkopfschmerzen keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob bei den beiden Kopfschmerzarten das autonome System auf gleichem Wege aktiviert wird. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeiten autonomer Symptome in den verschiedenen Studien.

Studie	KS-Art	Anzahl der Probanden	Miosis	Ptosis	Lakrimation	konj. Injektion
<i>Frese et al. (2003)</i>	exp. in V1	8	50	25	75	37,5
<i>Evers et al. (2006)</i>	exp. in V1	16	37,5	31	75	37,8
<i>Diese Studie</i>	exp. in V1	15	33	13	93	40
<i>Drummond (1990)</i>	Cluster-KS	61	nd	65,6	83,6	Nd
<i>Rozen et al. (2001)</i>	Cluster-KS	101	21	53	82,4	Nd
<i>Barah et al. (2002)</i>	Cluster-KS	230	nd	74	91	77
<i>Tanuri, Sanvito (2004)</i>	Cluster-KS	28	nd	28,57	82,14	71,42

Tabelle 4: Häufigkeit autonomer Symptome bei capsaicininduzierten Kopfschmerzen und Clusterkopfschmerzen (in %). nd=keine Angaben

Zur Überprüfung eines Geschlechtsunterschiedes in der Ausprägung autonomer Symptome wurde in der vorliegenden Studie für jeden Probanden ein autonomer Score gebildet. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass neben der Fragestellung, ob ein Symptom auftritt, auch der Dauer der Symptomatik Rechnung getragen wird. Frauen zeigen mit einem mittleren Score von 3,5 eine stärkere autonome Aktivierung als die männlichen Probanden, welche nur einen Score von 1,7 erreichten. Dieser Geschlechtsunterschied war mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 0,009 hoch signifikant.

Auch bei den Arbeiten von Frese et al. (2003) und Evers et al. (2006) ist die Dauer der autonomen Symptome nach subkutaner Injektion von Capsaicin in die Stirn dokumentiert. Verwendet man für diese Studien die gleichen Kriterien zur Errechnung der autonomen Scores, erreichen die weiblichen Probanden, wie auch in der vorliegenden Studie, höhere Werte. Dieser Geschlechtsunterschied ist jedoch mit einem Signifikanzniveau von 0,88 bei Frese et al. und 0,696 bei Evers et al. nicht signifikant. Dabei ist anzumerken, dass vor allem bei Frese et al. die Fallzahl mit nur 3 weiblichen und 5 männlichen Probanden sehr klein gewählt wurde, was die statistische Aussagekraft erheblich einschränkt. Eine Übersicht über die 3 Studien ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Studie	Verhältnis F:M	Durchschnittlicher auton. Score der Frauen	Durchschnittlicher auton. Score der Männer	Signifikanz des Unterschieds
<i>Frese et al. 2003</i>	3:5	2,7	2,4	0,88
<i>Evers et al. 2006</i>	6:9	2,7	2,3	0,696
<i>Diese Studie</i>	8:7	3,5	1,7	0,009

Tabelle 5: Durchschnittlicher autonomer Score für Frauen und Männer nach subkutaner frontaler Capsaicininjektion.

Nur wenige Studien befassen sich mit dem Geschlechtsunterschied in der Ausprägung autonomer Symptome bei primären Kopfschmerzerkrankungen. In einer Studie von Rozen et al. (2001) wurde die Häufigkeit des Auftretens autonomer Symptome bei Männern und Frauen während akuter Clusterkopfschmerzattacken untersucht. Rozen stellte fest, dass Frauen etwa gleich häufig Lakrimation und nasale Kongestion, hingegen aber seltener Miosis und Ptosis während des Schmerzereignisses zeigen. Dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen war jedoch nicht signifikant. Er folgerte hieraus, dass Frauen während der Clusterkopfschmerzattacken eine gleich starke parasymphatische, jedoch eine geringere sympathische Dysfunktion aufweisen.

Stark different waren hingegen die Studien zum capsaicininduzierten Kopfschmerz. Im Gegensatz zu der Studie von Rozen et al. (2001) zeigten Frauen bei den experimentellen Schmerzstudien seltener Lakrimation und häufiger Miosis. Allein die Ptosis wurde sowohl bei Rozen als auch bei Frese und Evers bei den Frauen seltener beobachtet. Unter der Annahme, dass auch beim Clusterkopfschmerz die autonome Symptomatik nur ein Epiphänomen starker trigeminaler Schmerzen ist, kann die These von Rozen bezüglich des Geschlechtsverhältnisses mit Hilfe der 3 Studien zum capsaicininduzierten Kopfschmerz nicht bestätigt werden.

Tabelle 6 zeigt einen Überblick zur Häufigkeit autonomer Symptome in den verschiedenen Studien.

Autonomes Symptom	Studie	Kopfschmerzart	Frauen	Männer
Lakrimation	<i>Rozen</i>	Cluster-KS	79	84
	<i>Frese</i>	exp. in V1	66	80
	<i>Evers</i>	exp. in V1	66	81
	<i>Diese Studie</i>	exp. in V1	88	100
Miosis	<i>Rozen</i>	Cluster-KS	13	25
	<i>Frese</i>	exp. in V1	60	40
	<i>Evers</i>	exp. in V1	50	30
	<i>Diese Studie</i>	exp. in V1	38	29
Ptosis	<i>Rozen</i>	Cluster-KS	42	58
	<i>Frese</i>	exp. in V1	0	40
	<i>Evers</i>	exp. in V1	0	50
	<i>Diese Studie</i>	exp. in V1	25	0

Tabelle 6: Häufigkeit von Lakrimation, Miosis und Ptosis bei den verschiedenen Studien zum capsaicininduzierten Kopfschmerz und Clusterkopfschmerz (in %).

5.1.3 Die Dopplersonographie

Mit Hilfe der Dopplersonographie kann die Flussgeschwindigkeit des Blutes in einem Gefäß nichtinvasiv gemessen werden (Aaslid et al. 1982). Die ermittelte Geschwindigkeit ist einerseits abhängig vom durchströmten Blutvolumen, andererseits auch vom Gefäßdurchmesser (Busija et al. 1981). Eine Blutflussbeschleunigung kann somit eine höhere Durchblutung distaler Regionen durch periphere Vasodilatation darstellen als auch aus einer Vasokonstriktion des beschallten Gefäßes resultieren. Die zur Unterscheidung benötigte Gefäßweite kann mit den gängigen TCD-Systemen jedoch nicht direkt bestimmt werden.

Unter der Annahme eines konstanten Durchmessers der basalen Gehirnarterien könnte man bei einer Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit direkt auf eine veränderte Perfusion distaler Versorgungsgebiete schließen. So fanden Bishop et al. 1986 mit Hilfe der Xenon 133-Technik eine hohe Korrelation ($r = 0,849$) zwischen der bei Hyperkapnie ansteigenden Flussgeschwindigkeiten in den MCA und der zunehmenden gleichseitigen Hirndurchblutung. Absolute Flussgeschwindigkeiten sagen hingegen auf Grund von großen interindividuellen Werten nichts über die aktuellen Durchblutungsverhältnisse aus.

Bei primären Kopfschmerzerkrankungen sowie experimentell induzierten Schmerzreizen im Innervationsgebiet des N. trigeminus kann ein konstanter Durchmesser der großen Hirnarterien jedoch nicht zwangsläufig angenommen werden. So kommt es bei einer subkutanen Capsaicininjektion in die Stirn reflektorisch zu einer ipsilateralen Dilatation der intrakraniell gelegenen ICA. Diese nach unilateraler trigeminaler Schmerzapplikation auftretende seitengleiche Carotisdilatation ist mittlerweile mit Hilfe der MR-Angiographie bestätigt worden (May et al. 2001).

Derzeitig bestehen jedoch immer noch Unklarheiten darüber, ob sich der Gefäßdurchmesser der MCA durch experimentelle trigeminale Schmerzen verändert.

In der vorliegenden Studie wurde nach unilateraler subkutaner Capsaicininjektion in die Stirn die Blutflussgeschwindigkeit in den MCA bilateral gemessen. Es kann dabei eine zweiminütige, initiale Phase mit bilateralem, starkem Anstieg von einer nachfolgenden Zeitphase mit langsamer Reduktion der CBFV abgegrenzt werden. Dabei bleibt über den gesamten Untersuchungszeitraum die Blutflussgeschwindigkeit gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Die ersten 2 Minuten der Messung sind durch eine starke Zunahme der Flussgeschwindigkeiten gekennzeichnet. Dieser Anstieg ist auf beiden Seiten fast symmetrisch und wird allein durch einen ipsilateral betonten kurzfristigen Abfall der CBFV bei 1:30 Minuten unterbrochen. 2 Minuten nach Beginn der Messung erreichen beide MCA ähnlich hohe maximale Strömungsgeschwindigkeiten von etwa 110 % des Ausgangswertes.

Bereits 1994 dokumentierten Fusco et al. nach nasaler Capsaicinapplikation eine zunehmende initiale Flussgeschwindigkeit in den MCA beider Seiten. Zeitgleich wurde eine Geschwindigkeitsabnahme in den vorgeschalteten ICA gemessen. Im Gegensatz zum relativ symmetrischen Anstieg im Rahmen der vorliegenden Studie war bei Fusco et al. sowohl die Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit in den ICA als auch die Geschwindigkeitszunahme in den MCA auf der Seite der Schmerzapplikation signifikant stärker ausgeprägt. Die Geschwindigkeitsabnahme in den ICA werteten die Autoren als Dilatation, die Flussbeschleunigung in den MCA hingegen als Vasokonstriktion. Da sowohl der Geschwindigkeitsabfall in der ICA als auch die Geschwindigkeitszunahme in der MCA auf der Seite der Capsaicinapplikation stärker ausgeprägt war, folgerten die Autoren, dass eine primäre Carotisdilatation reflektorisch eine seitengleiche Konstriktion der MCA bewirkt.

Solch eine asymmetrische Flussbeschleunigung in den ersten 2 Minuten der Messung kann anhand der Daten der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Zwar kommt es auch hier zu einem initial ausgeprägten Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit, dieser ist mit einem geringen Überwiegen auf der kontralateralen Seite jedoch fast symmetrisch. Eine initiale, symmetrische Flussbeschleunigung kann einerseits als Vasokonstriktion, andererseits jedoch auch als Zunahme des Volumenflusses bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser interpretiert werden.

Möglich wäre eine reflektorische Kontraktion beider MCA infolge eines schmerzinduzierten hypertensiven Reflexes. Eine andere Möglichkeit wäre eine bilateral kortikale Aktivitätssteigerung mit folgender Dilatation der Widerstandsgefäße. Die Folge wäre eine passive Blutflusssteigerung in den MCA bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser.

Die initiale, neuronale Aktivitätszunahme in beiden Hemisphären wäre bei dieser Möglichkeit nicht als Verarbeitungsprozess des akuten Schmerzereizes, sondern als Stresssituation der bevorstehenden Capsaicininjektion zu werten. In diesem Falle wären also beide Hemisphären in den Verarbeitungsprozess involviert und es käme somit auch zu einer bilateralen Zunahme der Durchblutung. Auch auf Grund des sehr frühen Anstiegs der Flussgeschwindigkeiten ist diese Möglichkeit sehr wahrscheinlich.

Ob die initiale Flussbeschleunigung nun durch Vasokonstriktion der MCA oder Vasodilatation der präkapillären Widerstandsgefäße mit passiver Blutflusssteigerung in den vorgeschalteten Gefäßen zu werten ist, kann anhand der erhobenen Daten nicht differenziert werden. Eine von Rozen et al. vermutete reflektorische MCA-Konstriktion durch primäre Carotisdilatation scheint jedoch auf Grund des initial symmetrischen Anstiegs der Blutflussgeschwindigkeit in den MCA eher unwahrscheinlich.

Nach dem symmetrischen Geschwindigkeitsanstieg in den MCA zu Beginn der Messung folgt eine langsame Reduktion der CBFV. Hierbei weist in 2 voneinander abgrenzbaren Zeitperioden die MCA kontralateral zur Schmerzapplikation tendenzielle, zu 3 Zeitpunkten sogar signifikant höhere Geschwindigkeiten auf. Solch eine zweizeitige Asymmetrie in den Flussgeschwindigkeiten lässt sich am ehesten durch kortikale Verarbeitungsprozesse erklären. Der erste kontralateral betonte Anstieg der CBFV zwischen 2:30 Minuten und 6:00 Minuten ist Ausdruck einer Verarbeitung des akuten Schmerzes. Die Information des Schmerzreizes wird auf Grund einer Kreuzung der Schmerzbahnen dem kontralateralen sensiblen Kortex zugeleitet. Als Folge einer gesteigerten neuronalen Aktivität kommt es zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten. Es folgt eine Dilatation der Widerstandsgefäße mit der Folge eine stärkeren kortikalen Durchblutung sowie einer Blutflusssteigerung in der proximal gelegenen MCA.

Nach einer dreiminütigen Latenzphase kommt es zwischen 9:00 und 11:00 Minuten zu einem erneuten Anstieg der Flussgeschwindigkeiten. Auch in dieser Zeitperiode weist die MCA kontralateral zum Schmerzreiz tendenziell höhere Flussgeschwindigkeiten als auf der ipsilateralen Seite auf. Möglich wäre eine erneute Aktivitätszunahme des kontralateralen Kortex, welche Ausdruck einer affektiven Verarbeitung des Schmerzreizes ist.

Vaskuläre Veränderungen sind bei primären Kopfschmerzerkrankungen seit vielen Jahren Mittelpunkt der Forschung. Mittlerweile wurden viele bildgebende Studien zur zerebralen Durchblutung während der Kopfschmerzattacken verfasst. Diese Verfahren sind mittlerweile gut etablierte, reliable und sichere Methoden, um die regionalen Durchblutungsverhältnisse zu erforschen. Dennoch werden bei den Studien meist radioaktive Tracer appliziert, was die Möglichkeit einer wiederholten Messung erheblich einschränkt. Weiterhin werden bei diesen Verfahren nur Aussagen über den zerebralen Blutfluss und nicht zum Verhalten einzelner Zerebralarterien getroffen. Die TCD ist hingegen

eine nichtinvasive und jederzeit zu wiederholende Untersuchungsmethode, bei der gezielt einzelne Gefäße beurteilt werden können.

Die vorliegende Studie zeigt genauso wie die Studie von Fusco et al. (1994) eindeutig, dass es bei einem schmerzhaften Reiz im Innervationsgebiet des N. ophthalmicus zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit in den MCA beider Seiten kommt. Dieser Anstieg kann am ehesten durch eine gesteigerte kortikale Perfusion mit konsekutiver Flussbeschleunigung in den vorgeschalteten Arterien erklärt werden. Im Tiermodell ist eine Zunahme des rCBF nach oraler und nasaler Capsaicinapplikation bereits bestätigt worden (Gottselig, Messlinger 2004).

Wie beim experimentellen Ansatz in der vorliegenden Studie wird auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen die Schmerzinformation von den schmerzsensiblen intrakraniellen Strukturen fast ausschließlich über den N. ophthalmicus nach zentral geleitet. Auch bei diesen Erkrankungen kommt es letztendlich zu einer kortikalen Aktivierung mit gesteigerter Stoffwechselaktivität der involvierten Strukturen. So kommt es im Rahmen von PET-Studien auch während Migräneattacken neben dem bekannten CBF-Anstieg unilateral im Hirnstamm zu einer Perfusionszunahme im sensorischen Assoziationskortex (Diener, May 1996), also einem Gehirnanteil, der an der zentralen Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt ist (Ploner, Schnitzler 2004). Auf Grund dieses CBF-Anstiegs müsste es folglich bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser also auch zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit in den proximalen gelegenen Arterien kommen.

TCD-Studien werden seit den 80er Jahren bei Migränepatienten durchgeführt und zeigen sehr heterogene Ergebnisse. Einige wenige Studien zeigen während Migräneattacken eine Flussbeschleunigung in der MCA. Gorska et al. (1995) deuten dieses Ergebnis als eine transiente Vasokonstriktion. Zanette et al. (1992) interpretieren hingegen den CBFV-Anstieg v.a. auf Grund eines abfallenden Pulsatilitätsindex während Migräneattacken ohne Aura als

Dilatation der präkapillären Arteriolen. Genau wie bei Zanette et al. (1992) ist dieser Mechanismus auch im experimentellen Schmerzmodell der vorliegenden Studie am wahrscheinlichsten.

In der Mehrzahl der Studien wird während der Migräneattacken hingegen keine Änderung (Haring, Aichner 1992; Zwetsloot et al. 1992; Zwetsloot et al. 1993; Limmroth et al. 1996) oder sogar ein Abfall der CBFV (Friberg et al. 1991; Thomsen et al. 1995; Totaro et al. 1997; De Benedittis et al. 1999) gemessen. Unter der Annahme eines gleichbleibenden Gefäßdurchmessers würde eine reduzierte Flussgeschwindigkeit eine herabgesetzte Durchblutung distaler Versorgungsgebiete widerspiegeln. Diese These wird jedoch durch die Tatsache entkräftigt, dass viele Studien zur zerebralen Perfusion während Migräneattacken, abgesehen von der bekannten „spreading oligoemia“ in der Auraphase, eine Zunahme (Kobari et al. 1989; Kobari et al. 1990; May, Weiller 1996) oder keine signifikante Veränderungen (Olesen 1982; Lauritzen, Olesen 1984; Diener 1997) nachweisen konnten. Eine kortikale Hypoperfusion konnte bisher allein in einer einzigen Studie und nur zu Beginn der Schmerzphase bei einer Migräne ohne Aura dokumentiert werden (Gelmers 1982).

Ähnlich der ipsilateralen Carotisdilatation nach einem schmerzhaften trigeminalen Reiz (May et al. 2001) kann auch eine Reduktion der CBFV in der MCA bei einer Migräneattacke als Gefäßdilatation interpretiert werden. So fanden sowohl Friberg et al. (1991), als auch Thomsen et al. (1995) einen signifikant stärkeren Abfall der CBFV auf der Kopfschmerzseite, was ähnlich der Carotisdilatation als reflektorische Dilatation der MCA gewertet werden kann. Ob es bei einer Migräneattacke wirklich zu einer Dilatation der MCA kommt, kann auf Grund der stark differierenden Studienergebnisse nicht eindeutig beantwortet werden. Falls diese jedoch wirklich eintritt, ist auf Grund der Daten der vorliegenden Studie eine sekundäre Dilatation der MCA als Folge des schmerzhaften trigeminalen Reizes z.B. durch Aktivierung des trigeminovaskulären Systems unwahrscheinlich, da auch in diesem

experimentellen Schmerzmodell eine Geschwindigkeitsabnahme zu erwarten wäre. Vielmehr wäre die MCA-Dilatation komplexer in die Pathophysiologie der Migräne involviert.

Auch eine weitere Studie spricht eher gegen eine sekundäre Dilatation der MCA. In einer Studie von Nichols et al. (1990) traten bei Patienten während einer Ballondilatation der MCA Schmerzen mit migränetypischer Lokalisation auf. Auch in diesem Ansatz kommt der Schmerz also erst durch eine primäre Dilatation der MCA zu Stande.

Ein paralleles Auftreten von gesteigerter kortikaler Durchblutung mit konsekutiver Dilatation der Widerstandsgefäße und erhöhtem Blutfluss in den vorgeschalteten Arterien einerseits und möglicher krankheitsspezifischer Dilatation der MCA mit dopplersonographischer Reduktion der CBFV andererseits kann möglicherweise auch einen Erklärungsansatz für die stark differierenden Ergebnisse der Migränestudien liefern. Möglich wäre eine Überlagerung der beiden Phänomene, die, je nachdem ob die MCA-Dilatation oder die Erhöhung des Volumenflusses überwiegt, zu einer Flussbeschleunigung oder Reduktion der CBFV führt.

Entgegen der Vielzahl an Untersuchungen zur autonomen Symptomatik beim Clusterkopfschmerz gibt es nur wenige dopplersonographische Studien, die Rückschlüsse auf das Gefäßverhalten ermöglichen. Wie auch bei experimentellen, trigeminalen Schmerzreizen kommt es beim Clusterkopfschmerz zu einer ipsilateralen Dilatation der intrakraniell gelegenen ICA, welche Folge einer neurovaskulären Aktivierung ist (Ekbohm, Hardebo 2002). Die Studien, die sich mit dem Verhalten der MCA während der Kopfschmerzattacken befassen, differieren jedoch erheblich.

Afra et al. (1995) stellten bei dopplersonographischen Messungen der MCA während Clusterkopfschmerzattacken einen bilateralen Abfall der CBFV mit signifikantem Überwiegen auf der Schmerzseite fest. Eine ähnliche Asymmetrie

in der CBFV-Reduktion zeigte sich auch bei Shen et al. (1993). Die Ergebnisse beider Studien lenken den Verdacht auf eine sekundäre Dilatation des Gefäßes. Auch eine Studie von Dahl et al. (1990) bekräftigt diese Interpretation. Neben der in den oben genannten Studien gefundenen Asymmetrie in der CBFV-Reduktion ergaben zeitgleich durchgeführte Untersuchungen keine Veränderungen in der regionalen Gehirndurchblutung. Auch diese Daten sprechen eher für eine Dilatation der MCA und gegen eine Konstriktion der präkapillären Arteriolen mit folgender Hypoperfusion distaler Versorgungsgebiete. Allerdings sind die Ergebnisse weiterer Studien zum rCBF sehr heterogen. Einige Studien zeigen während Clusterkopfschmerzattacken eine Zunahme (Norris et al. 1976; Sakai, Meyer 1978), einige einen Abfall (Nelson et al. 1980) und einige Studien keine Veränderungen im zerebralen Blutfluss (Henry et al. 1978; Krabbe et al. 1984), sodass die Interpretation dopplersonographischer Daten anhand der Studien zur zerebralen Perfusion erheblich erschwert wird.

Im Gegensatz zu den oben genannten dopplersonographischen Studien, bei denen ein Abfall in den Flussgeschwindigkeiten in den MCA gemessen wurde, fanden Gawel et al. (1989) während Clusterkopfschmerzattacken eine CBFV-Zunahme in der ipsilateralen MCA. Auch Micieli et al. (1994) wiesen in den Schmerzattacken höhere Flussgeschwindigkeiten nach, in dieser Studie jedoch bilateral mit einem Überwiegen auf der kontralateralen Seite. Gorska et al. (1995) fanden hingegen während der Schmerzphase keine Veränderung in den Flussgeschwindigkeiten.

Auf Grund der stark differierenden Studienergebnisse kann bisher keine klare Aussage darüber getroffen werden, ob sich die Gefäßweite der MCA während Clusterkopfschmerzattacken verändert.

Das Verhalten der MCA bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie ist bisher nur wenig erforscht. Shen führte 1993 dopplersonographische Untersuchungen an 3 Patienten mit chronischer paroxysmaler Hemikranie durch. Während der

Schmerzattacke zeigte sich ein bilateraler und symmetrischer CBFV-Abfall. Zeitgleich kam es bei einem Patienten zu einer deutlichen Hyperventilation. Physiologisch führt eine hierdurch bedingte Hypokapnie zu einer Konstriktion der präkapillären Widerstandsgefäße, welche den beidseitigen und vor allem symmetrischen Abfall der Blutflussgeschwindigkeit erklären kann. Allerdings entwickelt sich eine Hyperventilation mit folgender Hypokapnie mit einer gewissen Latenz. Die CBFV-Reduktion trat in dieser Studie jedoch schon kurze Zeit nach Attackenbeginn auf.

Eine Studie von Schlake et al. (1990) zeigte bei einem Patienten während der Schmerzphase keine Veränderungen in der zerebralen Perfusion, bei einer Vasokonstriktion der präkapillären Arteriolen wäre jedoch eine kortikale Hypoperfusion zu erwarten. Die sehr spärliche Datenlage lenkt den Verdacht also eher auf eine Dilatation der MCA während der Schmerzphase, eine eindeutige Aussage kann jedoch zu diesem Zeitpunkt bisher nicht getroffen werden.

Auch beim SUNCT-Syndrom sind bisher nur sehr wenige Studien durchgeführt worden, welche Hinweise auf das Verhalten der MCA während der Schmerzattacken ermöglichen. 1995 untersuchten Poughias und Aasly bei 2 SUNCT-Patienten sowohl dopplersonographisch als auch mit der Hilfe einer zeitgleich durchgeführten SPECT die zerebrale Hämodynamik während der Schmerzphase. Hierbei wiesen sie bei einer normalen und seitengleichen kortikalen Perfusion eine bilaterale Reduktion der CBFV in den MCA nach. Auch Shen und Johnsen fanden bei einem Patienten während der Schmerzphasen einen bilateralen Abfall der Flussgeschwindigkeit, wobei in dieser Studie der CBFV-Abfall auf der Seite des Schmerzes stärker ausgeprägt war (1994). Wie auch aus anderen Studien bekannt (Kruszewski et al. 1995), hyperventilierte der Patient während der Attacken, sodass eine durch Hypokapnie induzierte kortikale Perfusionsminderung als Ursache für die bilaterale CBFV-Reduktion in den MCA in Betracht gezogen werden muss. Da jedoch im direkten Vergleich die Reduktion der Flussgeschwindigkeiten unter

Hyperventilation bei den SUNCT-Patienten nur geringfügig höher als bei den gesunden Probanden war und der arterielle CO_2 -Partialdruck während der Attacken kaum abfiel, ist der gemessene CBFV-Abfall in der MCA während SUNCT-Attacken am wahrscheinlichsten auf eine Dilatation der MCA zurückzuführen.

5.2 Ausblick/Forschungsimplicationen

Kopfschmerzerkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten überhaupt. Es steht eine Vielzahl an Medikamenten mit mehr oder weniger guter Wirksamkeit zur Verfügung, welche bisher ausschließlich auf empirischer Basis entwickelt wurden. Hierzu zählen insbesondere die vasokonstriktorisch wirksamen Triptane. Diese führen vor allem bei einer Migräneattacke zu einer schnellen Schmerzlinderung. Ob jedoch die gute Wirksamkeit durch den vasokonstriktorisches Effekt begründet werden kann oder ob andere Mechanismen eine Rolle spielen, ist bisher nicht bekannt. Um gezielt Medikamente auf pathophysiologischer Grundlage zu entwickeln, ist ein besseres Verständnis über die Gefäßveränderungen und über den Prozess der Schmerzgenerierung unabdingbar.

Bisherige Studien, welche sich mit der Gefäßweite während der Schmerzphase befassen, zeigen stark differente Ergebnisse. Eine mögliche Ursache ist in der Tatsache zu suchen, dass bei vielen Studien Störvariablen nicht genug Beachtung finden. So sollte die genaue Tageszeit, der Wochentag, bei Frauen der Menstruationszyklus, Begleitmedikation und mögliche Stressfaktoren näher betrachtet werden. Auch bei der Wahl der Messmethode bestehen erhebliche Probleme. So führt beispielsweise die Xenon 133-Methode, welche zur Beurteilung der kortikalen Perfusion Verwendung findet, auch bei gesunden Probanden zu Veränderungen in der zerebralen Durchblutung (Giller et al. 1990; Hartmann et al. 1991).

Einheitliche Studienaufbauten und eine Reduktion von Störvariablen sind daher vonnöten, um validere Messergebnisse zu erhalten und ein Vergleich der verschiedenen Studien zu ermöglichen.

Die vorliegende Studie zeigt nach subkutaner Capsaicininjektion in die Stirn bilaterale Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten in den MCA. Diese Anstiege wurden als passive Zunahme des Volumenflusses auf Grund einer gesteigerten

schmerzinduzierten kortikalen Perfusion gewertet. Neben dieser Interpretation führt jedoch auch eine Vasokonstriktion der MCA zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit. Letztendlich kann mit den Daten der vorliegenden Studie diese Unterscheidung nicht eindeutig getroffen werden. Eine Möglichkeit, das Verhalten der präkapillären Arteriolen zu erfassen, bietet eine Registrierung des Pulsatilitätsindex. Dieser Index ist ein Maß für den peripheren Gefäßwiderstand und wird errechnet aus der Differenz der systolischen und diastolischen Strömungsgeschwindigkeit des beschallten Gefäßes, dividiert durch die mittlere Blutflussgeschwindigkeit. So würde ein fallender Pulsatilitätsindex nach subkutaner Injektion von Capsaicin in die Stirn auf eine Dilatation der präkapillären Widerstandsgefäße hindeuten. Weitere Studien müssen daher folgen, bei denen nach experimentellen trigeminalen Schmerzen eine Veränderung der Pulsatilität zeitgleich zu der Blutflussgeschwindigkeit registriert wird.

Wie sich die Strömungsgeschwindigkeiten bei einer Capsaicininjektion in die Innervationsgebiete des N. maxillaris und N. mandibularis verändern, ist bislang nicht bekannt. Bei rein passiver Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit, bedingt durch eine schmerzinduzierte Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre, müssten die Strömungsgeschwindigkeiten in den MCA jedoch ähnliche Veränderungen wie die der vorliegenden Studie aufweisen.

Es stellt sich die Frage, welche vaskulären Veränderungen bei einem schmerzhaften trigeminalen Reiz bei Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen eintreten würden. Bei signifikanten Abweichungen zu den Daten der vorliegenden Studie würde dies auf eine krankheitsspezifische Störung der Schmerzverarbeitung oder eine gestörte Vasomotorik hindeuten.

Ob vasokonstriktorisch wirksame Kopfschmerzmedikamente auch bei einem capsaicininduzierten trigeminalen Schmerz eine analgetische Wirkung entfalten, ist bisher nicht bekannt. Wie aus den Daten der vorliegenden Studie ersichtlich,

kommt es nach einem capsaicininduzierten trigeminalen Schmerzreiz zu keiner Dilatation der MCA. Falls die applizierten Medikamente auch in diesem Fall eine Wirkung zeigen würden, wäre der vasokonstriktorische Effekt auf die MCA für die Schmerzlinderung nicht von Bedeutung.

In der vorliegenden Studie zeigen nach der Capsaicininjektion die weiblichen Probanden bei gleicher Schmerzintensität eine signifikant stärkere autonome Aktivierung. Ein Geschlechtsunterschied in der Ausprägung der autonomen Symptome im Rahmen experimentell induzierter trigeminaler Schmerzen ist bisher noch nicht beschrieben worden. Auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen hat diese Unterscheidung bisher kaum Beachtung gefunden. Bisher ist nur eine einzige Studie erschienen, welche sich explizit mit diesem Thema auseinandersetzt. Weitere Studien müssen daher folgen, um die Ursache dieses Unterschieds zu erforschen.

6. Zusammenfassung

Das Verhalten der großen zerebralen Arterien im Rahmen von primären Kopfschmerzerkrankungen ist bis heute noch nicht hinreichend verstanden. Unklarheiten bestehen, welche Gefäßveränderungen spezifisch für primäre Kopfschmerzerkrankungen sind und in welcher Beziehung diese zu den Kopfschmerzen stehen. Einerseits ist es möglich, dass zerebrale Gefäßveränderungen sekundär zu Kopfschmerzen führen. Andererseits können auch trigeminale Schmerzen sekundäre Gefäßveränderungen hervorrufen. Denkbar ist auch das parallele Auftreten von vaskulärer Reaktion und Schmerz, welche unabhängig voneinander durch zentrale Mechanismen hervorgerufen werden.

Detaillierte Kenntnisse der vaskulären Reaktionen bei primären Kopfschmerzerkrankungen und der Vergleich zu experimentell induzierten trigeminalen Schmerzen sind unabdingbar, um ein besseres Verständnis zu den pathophysiologischen Vorgängen zu erhalten.

Die im Jahre 1982 von Aaslid et al. erstmals eingeführte transkranielle Dopplersonographie stellt eine nichtinvasive und jederzeit wiederholbare Untersuchungsmethode dar, um zerebrale Gefäßveränderungen zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 15 gesunden Probanden ein starker trigeminaler Schmerzreiz durch eine subkute Injektion von Capsaicin in die Stirn hervorgerufen und die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media gemessen. Diese Flussgeschwindigkeit ist einerseits abhängig vom Gefäßdurchmesser des beschallten Gefäßes und andererseits vom Blutflussvolumen. So kann sowohl eine Vasokonstriktion des beschallten Gefäßes als auch eine Dilatation der distal gelegenen präkapillären Widerstandsgefäße zu einer Flussbeschleunigung führen.

Nach der Injektion war die Strömungsgeschwindigkeit in beiden MCA über den gesamten Untersuchungszeitraum von 16 Minuten gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Diese Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten wurde als erhöhter Volumenfluss bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser der MCA interpretiert. Hierbei ist ein erhöhter Blutfluss Ausdruck einer gesteigerten kortikalen Perfusion, welche durch eine erhöhte neuronale Aktivität der schmerzverarbeitenden Strukturen hervorgerufen wird.

Mehrere Zeitabschnitte konnten während der Messung voneinander abgegrenzt werden. In den ersten 2 Minuten der Messung kam es zu einem bilateralen und seitengleichen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten. Diese sehr frühe und seitengleiche Flussbeschleunigung wurde als Stresssituation vor der nachfolgenden Capsaicininjektion mit gesteigerter neuronaler Aktivität in beiden Hemisphären gewertet.

Bis 6 Minuten nach der Messung kam es dann zu einem bilateralen Geschwindigkeitsabfall, welcher auf der Seite kontralateral zur Injektion signifikant schwächer ausgeprägt war. Diese Zeitphase wurde als Verarbeitungsprozess des akuten Schmerzes interpretiert. Auf Grund einer Kreuzung der trigeminalen Schmerzbahn führt ein unilateraler schmerzhafter Reiz zu einer höheren neuronalen Aktivität mit konsekutiver Mehrdurchblutung der kontralateralen Hemisphäre.

Nach einer dreiminütigen Latenzphase kam es zu einem erneuten bilateralen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten. Auch in dieser Zeitphase war die Blutflussgeschwindigkeit höher in der kontralateralen Arterie. Möglich wäre eine erneute Zunahme der neuronalen Aktivität als Ausdruck einer affektiven Verarbeitung des Schmerzes.

Ergebnisse bisheriger Studien, die sich mit dem Verhalten der A. cerebri media bei Migräne, Clusterkopfschmerz, CPH und SUNCT-Syndrom befassen, differieren erheblich. So wird im Rahmen von dopplersonographischen Studien

während der Kopfschmerzphase eine Zunahme, eine Abnahme als auch keine Veränderung in der Blutflussgeschwindigkeit festgestellt. Auch bildgebene Verfahren zur kortikalen Perfusion bringen sehr heterogene Ergebnisse, sodass bisher keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden kann, ob sich die Gefäßweite der MCA während der Schmerzattacken verändert.

Die Daten der vorliegenden experimentellen Schmerzstudie deuten darauf hin, dass es bei einem experimentellen trigeminalen Schmerzreiz zu keiner Veränderung in der Gefäßweite der MCA kommt. Die erhöhte Blutflussgeschwindigkeit scheint hierbei eher ein Ausdruck gesteigerter neuronaler Verarbeitungsprozesse mit konsistiver Dilatation der präkapillären Arteriolen zu sein.

Falls sich die Gefäßweite der MCA im Rahmen von primären Kopfschmerzerkrankungen verändert, zeigt die vorliegende Studie eindeutig, dass diese Gefäßreaktion keine einfache Folge eines starken trigeminalen Schmerzreizes ist, sondern komplexer in die Pathophysiologie dieser Erkrankungen involviert ist.

Bei einer Reihe von primären Kopfschmerzerkrankungen werden autonome Symptome beobachtet. Beim Clusterkopfschmerz, der chronisch paroxysmalen Hemikranie und beim SUNCT-Syndrom sind diese so stark ausgeprägt, dass diese Erkrankungen als trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankungen bezeichnet werden.

Doch auch bei einem experimentell induzierten Schmerzreiz im Innervationsgebiet des N. trigeminus werden autonome Symptome gefunden. Im Rahmen der vorliegenden Studie kam es nach subkutaner Capsaicininjektion in die Stirn ipsilateral zu einer Lakrimation, konjunktivalen Injektion, Miosis und Ptosis.

Derzeitig geht man davon aus, dass eine durch die Capsaicininjektion hervorgerufene primär trigeminale Aktivierung über neuronale Verbindungen im Bereich des Hirnstammes sekundär zu einer Aktivierung des kranialen Parasympathikus und somit zu einer Lakrimation und konjunktivalen Injektion führt. Eine parasympathisch induzierte Dilatation der ipsilateralen A. carotis interna führt dabei über eine Kompression des perivaskulär gelegenen sympathischen Nervenplexus zu einer sympathischen Hypofunktion, wodurch Miosis und Ptosis erklärt werden können.

Die wenigen intrakraniellen schmerzsensiblen Strukturen werden fast ausschließlich durch den N. trigeminus innerviert. Wie auch bei dem capsaicininduzierten trigeminalen Schmerzreiz ist daher auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen eine reflektorische Aktivierung des kranialen Parasympathikus als Folge einer schmerzbedingten Aktivierung des N. trigeminus möglich.

Das Auftreten einer autonomen Symptomatik ist somit nicht an das Vorhandensein einer primären Kopfschmerzerkrankung gebunden, sondern scheint eher ein Epiphänomen eines schmerzhaften Reizes im Innervationsgebiet des N. trigeminus zu sein.

In der Literatur sind jedoch auch Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen beschrieben, die eine ausgeprägte autonome Symptomatik ohne begleitende Kopfschmerzen und sogar bei vollständiger Durchtrennung der afferenten trigeminalen Nervenwurzel zeigten. Eine trigeminale Aktivierung kann bei primären Kopfschmerzerkrankungen daher nicht der einzige Weg für eine autonome Aktivierung sein. Vielmehr scheint das parasympathische System bei diesen Erkrankungen auch direkt aktiviert werden zu können.

Diese These wird durch die Tatsache gestärkt, dass im Vergleich der einzelnen autonomen Symptom beim Clusterkopfschmerz und beim capsaicininduzierten

Kopfschmerz die Häufigkeit der autonomen Symptomatik stark differiert. Bei einer rein reflektorischen Aktivierung des kranialen Parasympathikus über trigeminoautonome Hirnstammkonnektionen sollten bei den beiden Kopfschmerzformen ähnliche Häufigkeiten gefunden werden.

Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass bei einem experimentell induzierten trigeminalen Schmerzreiz ein Geschlechtsunterschied in der Ausprägung autonomer Symptome besteht. Weiblichen Probanden zeigen bei gleicher Schmerzintensität eine signifikant stärkere autonome Aktivierung. Ob auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen ein Geschlechtsunterschied besteht, ist bisher noch nicht bekannt. Nur eine einzige Studie zeigte bei Frauen während Clusterkopfschmerzattacken ein gleich häufiges Auftreten von Lakrimation und nasaler Kongestion und ein selteneres Auftreten von Miosis und Ptosis (Rosen et al. 2001). Für eine Beantwortung der Frage, ob es einen Unterschied in der autonomen Aktivierung bei primären Kopfschmerzerkrankungen zwischen Männern und Frauen gibt, müssen weitere Studien folgen.

7. Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-74.
2. Afra J, Ertsey C, Jelencsik H, Dabasi G, Panczel G. SPECT and TCD studies in cluster headache patients. *Funct Neurol* 1995; 10: 259-64.
3. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128: 932-9.
4. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 1989; 29: 648-56.
5. Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft gmH. Kopfschmerzen – eine teure Volkskrankheit. 15.02.2007, Neu-Isenburg.
6. Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 175-9.
7. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-61.
8. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 256-9.
9. Bartels E, Flugel KA. Quantitative measurements of blood flow velocity in basal cerebral arteries with transcranial duplex color-flow imaging. A comparative study with conventional transcranial Doppler sonography. *J Neuroimaging* 1994; 4:77-81.

10. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 371-80.
11. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986; 17: 913-5.
12. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 229-31.
13. Blau JN. Behaviour during cluster headache. *Lancet* 1993; 342: 723-5.
14. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50: 582-7.
15. Broeske D, Lenn NJ, Cantos E. Chronic paroxysmal hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. *J Child Neurol* 1993; 8: 235-6.
16. Busija DW, Heistad DD, Marcus ML. Continuous measurement of cerebral blood flow in anesthetized cats and dogs. *Am J Physiol* 1981; 241: 228-34.
17. Bussone G, Usai S. Trigeminal autonomic cephalalgias: from pathophysiology to clinical aspects. *Neurol Sci* 2004; 25: 74-6.
18. Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40: 313-7.
19. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 1990; 10: 87-94.

20. De Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, Lorenzetti A.. CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 141-7.
21. Deppe M. Funktionelle Transkranielle Doppler-Sonographie – Methodik zur Erfassung ereignisbezogener Gehirnaktivitätsänderungen. Dissertation 2000, WWU Münster.
22. Diener HC. Positron emission tomography studies in headache. *Headache* 1997; 37: 622-5.
23. Diener HC. Kopf- und Gesichtsschmerzen. Diagnose und Behandlung in der Praxis, 2. überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart 2002.
24. Diener HC, May A. New aspects of migraine pathophysiology: lessons learned from positron emission tomography. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 199-201.
25. Diener HC, Putzki N, Berlit P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart 2005.
26. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44: 97-112.
27. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787-803.
28. Dray A. Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 611-5.

29. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, Priller J, Windmuller O, Orzechowski HD, Lindauer U, Heinemann U, Einhaupl KM, Dirnagl U. Endothelin-1 potentially induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 2002; 125: 102-12.
30. Drummond PD. Autonomic disturbances in cluster headache. *Brain* 1988; 111: 1199-209.
31. Drummond PD. Dissociation between pain and autonomic disturbances in cluster headache. *Headache* 1990; 30: 505-8.
32. Drummond PD. Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 109-16.
33. Dudel J. Informationsvermittlung durch elektrische Erregung. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F (Eds). *Physiologie des Menschen*. 28. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000: 37.
34. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5: 329-41.
35. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; 62: 61-9.
36. Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 2002; 22: 94-100.
37. *Encarta Enzyklopädie*. Microsoft Corporation, 2003.

38. Evers S, Rahmann A, May A, Husstedt IW, Frese A. Parasympathetic activation in experimental trigeminal pain. In: Olesen J, Jensen TS (Eds). From basic pain mechanisms to headache. Oxford University Press, Oxford 2006: 113-6.
39. Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH. Sex differences in the perception of noxious stimuli. *Pain* 1991; 44: 255-62.
40. Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, Evers S, May A, Berger K, Hoffmann W. Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007 27:347-54.
41. Frese A, Evers S, May A. Autonomic activation in experimental trigeminal pain. *Cephalalgia* 2003; 23: 67-8.
42. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991; 338: 13-7.
43. Fusco BM, Fiore G, Gallo F, Martelletti P, Giacobozzo M. “Capsaicin-sensitive” sensory neurons in cluster headache: pathophysiological aspects and therapeutic indication. *Headache* 1994; 34: 132-7.
44. Gawel M, Krajewski A, Chadwick L. Intracranial haemodynamics in cluster headache. In: Clifford Rose F, editor. New advances in headache research. London: Smith-Gordon, 1989: 179-87.
45. Gelmers HJ. Common migraine attacks preceded by focal hyperemia and parietal oligemia in the rCBF pattern. *Cephalalgia* 1982; 2: 29-32.
46. Giller CA, Purdy P, Lindstrom WW. Effects of inhaled stable xenon on cerebral blood flow velocity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990; 11: 177-82.

47. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117: 427-34.
48. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania - evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996; 16: 448-50.
49. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-6.
50. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-7.
51. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
52. Göbel H. *Die Kopfschmerzen*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1997.
53. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994; 14: 97-106.
54. Gorska I, Durko A, Kozubski W, Sokolowski P, Prusinnski A. [Ultrasound studies of blood flow velocity in main cranial arteries in idiopathic headaches]. *Neurol Neurochir Pol* 1995; 29: 909-19.

55. Gottselig R, Messlinger K. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex – an experimental model for vascular dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 206-14.
56. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687-92.
57. Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G. Chronic paroxysmal hemicrania: orbital phlebography and steroid treatment. A case report. *Cephalalgia* 1987; 7: 189-92.
58. Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G. Orbital phlebography in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 1987; 7: 207-11.
59. Hänsel R, Stricher O. *Pharmakognosie Phytopharmazie*. Springer-Verlag, Heidelberg 2004.
60. Hardebo JE. How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibres. *Headache* 1994; 34: 125-31.
61. Haring HP, Aichner F. Hemodynamic findings in migraine patients on transcranial Doppler sonography. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104: 620-5.
62. Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ, Wassmann HD, Schuhmacher HW. Effect of stable xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. *Stroke* 1991; 22: 182-9.

63. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 9-160.
64. Henry PY, Vernhiet J, Orgogozo JM, Caille JM. Cerebral blood flow in migraine and cluster headache: compartmental analysis and reactivity to anaesthetic depression. *Res Clin Stud Headache* 1978; 6: 81-88.
65. Ingvarsen BK, Laursen H, Olesen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. *Pain* 1997; 72: 407-15.
66. Jindal A, Mahapatra AK. Transcranial doppler in neurological disorders. *Neurol India* 1999; 47: 166-7.
67. Jordt SE, Julius D. Molecular basis for species-specific sensitivity to "hot" chili peppers. *Cell* 2002; 108: 421-30.
68. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Imai A, Oravez WT. Hyperperfusion of cerebral cortex, thalamus and basal ganglia during spontaneously occurring migraine headaches. *Headache* 1989; 29: 282-9.
69. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Kawamura J. Cortical and subcortical hyperperfusion during migraine and cluster headache measured by Xe CT-CBF. *Neuroradiology* 1990; 32: 4-11.
70. Krabbe AA, Henriksen L, Olesen J. Tomographic determination of cerebral blood flow during attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 17-23.

71. Kruszewski P, White LR, Shen JM, Pareja JA, Zhao JM, Schaanning J, Sjaastad O. Respiratory studies in SUNCT syndrome. *Headache* 1995; 35: 344-8.
72. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1989; 29: 280-1.
73. Kuge Y, Hasegawa Y, Yokota C, Minematsu K, Hashimoto N, Miyake Y, Yamaguchi T. Effects of single and repetitive spreading depression on cerebral blood flow and glucose metabolism in cats: a PET study. *J Neurol Sci.* 2000; 176: 114-23.
74. Lanteri-Minet M. [Pathophysiology of cluster headache] *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 1113-24.
75. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
76. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-61.
77. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-90.
78. Leone M, Rigamonti A, Bussone G. Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia* 2002; 22: 12-4.
79. Limmroth V, Diener HC. Neues zu Pathophysiologie und Therapie der Migräne. *Notfallmedizin* 2003; 29: 32-41.

80. Limmroth V, Katsarava Z, Liedert B, Guehring H, Schmitz K, Diener HC, Michel MC. An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 2001; 92:101-6.
81. Limmroth V, May A, Auerbach P, Wosnitza G, Eppe T, Diener HC. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci* 1996; 138: 60-5.
82. Maixner W, Humphrey C. Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *Clin J Pain* 1993; 9: 16-25.
83. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18: 138-42.
84. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328: 991.
85. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 308-18.
86. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol* 2006; 59: 535-45.
87. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; 125: 976-84.

88. May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache. *J Headache Pain* 2006; 7: 174-84.
89. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999b; 5: 836-8.
90. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998b; 352: 275-8.
91. May A, Bahra A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999a; 46: 791-4.
92. May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1171-6.
93. May A, Goadsby PJ. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 60-6.
94. May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, Juptner M, Weiller C, Diener HC. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998a; 74: 61-6.
95. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 333-40.
96. May A, Weiller C. PET und Dopplersonographie bei Kopfschmerzen. *Schmerz* 1996; 10: 140-5.

97. Micieli G, Bosone D, Cavallini A, Rossi F, Pompeo F, Tassorelli C, Nappi G. Bilateral asymmetry of cerebral blood velocity in cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 346-51.
98. Micieli G, Tassorelli C, Sandrini G, Antonaci F, Nappi G. The trigemino-pupillary reflex: a model of sensory-vegetative integration. *J Auton Nerv Syst* 1992; 41: 179-185.
99. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13: 1167-77.
100. Müller M, Gleixner C, Wirth SB. Cluster-Kopfschmerz. In: Müller (Hrsg). *Neurologie und Psychiatrie. Medizinische Verlags- und Informationsdienste*, Breisach 2004: 98-9.
101. Nelson EK. The constitution of capsaicin – the pungent principle of capsicum. *J Am Chem Soc* 1919; 41: 1115-7.
102. Nelson RF, du Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L, Zilkha E. Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache. *Headache* 1980; 20: 184-9.
103. Nichols FT 3rd, Mawad M, Mohr JP, Stein B, Hilal S, Michelsen WJ. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries. *Stroke* 1990; 21: 555-9.
104. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibres and pain sensation. *Pain* 1999; 81: 135-45.

105. Norris JW, Hachinski VC, Cooper PW. Cerebral blood flow changes in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 371-4.
106. Olesen J. Is ischemia involved in the pathogenesis of migraine? *Pathol Biol (Paris)* 1982; 30: 318-24.
107. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344-52.
108. Pareja JA. Chronic paroxysmal hemicrania: dissociation of the pain and autonomic features. *Headache* 1995; 35: 111-3.
109. Pareja JA, Baron M, Gili P, Yanguela J, Caminero AB, Dobato JL, Barriga FJ, Vela L, Sanchez-del-Rio M. Objective assessment of autonomic signs during triggered first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2002; 22: 251-5.
110. Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 591-9.
111. Pareja JA, Shen JM, Kruszewski P, Caballero V, Pamo M, Sjaastad O. SUNCT syndrome: duration, frequency, and temporal distribution of attacks. *Headache* 1996; 36: 161-5.
112. Pini A, Baranowski R, Lynn B. Long-Term Reduction in the Number of C-Fibre Nociceptors Following Capsaicin Treatment of a Cutaneous Nerve in Adult Rats. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 89-97.

113. Piper RD, Edvinsson L, Ekman R, Lambert GA. Cortical spreading depression does not result in the release of calcitonin gene-related peptide into the external jugular vein of the cat: relevance to human migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 180-3.
114. Ploner M, Schnitzler A. [Cortical representation of pain]. *Nervenarzt* 2004; 75: 962-9.
115. Poughias L, Aasly J. SUNCT syndrome: cerebral SPECT images during attacks. *Headache* 1995; 35: 143-5.
116. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 258. Auflage. Walter de Gruyter-Verlag Berlin, New York 1998.
117. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53: 65-72.
118. Reuter U, May A. [What is needed to develop a headache? Anatomical and pathophysiological implications]. *Schmerz* 2004; 18: 357-62.
119. Rozen TD, Niknam RM, Shechter AL, Young WB, Silberstein SD. Cluster headache in women: clinical characteristics and comparison with cluster headache in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 613-7.
120. Russell D. Chronic paroxysmal hemicrania: severity, duration and time of occurrence of attacks. *Cephalalgia* 1984; 4: 53-6.
121. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279-83.

122. Sakai F, Meyer JS. Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headaches measured by the ¹³³Xe inhalation method. *Headache* 1978; 18: 122-32.
123. Salvesen R. Cluster headache sine headache: case report. *Neurology* 2000; 55: 451.
124. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, Wells WA, Rosen BR, Sorensen G, Moskowitz MA, Cutrer FM. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 701-7.
125. Sasamura T, Kuraishi Y. Peripheral and central actions of capsaicin and VR1 receptor. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 275-80.
126. Satomura S. Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasound. *J Acoust Soc Jap* 1959; 15: 151-4.
127. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. 8. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999.
128. Schlake HP, Bottger IG, Grotemeyer KH, Husstedt IW, Schober O. Single photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc-HMPAO (hexamethyl propylenamino oxime) in chronic paroxysmal hemicrania – a case report. *Cephalalgia* 1990; 10: 311-5.
129. Shen JM. Transcranial Doppler sonography in chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1993; 33: 493-6.
130. Shen JM, Johnsen HJ. SUNCT syndrome: estimation of cerebral blood flow velocity with transcranial Doppler ultrasonography. *Headache* 1994; 34: 25-31.

131. Shen JM, Johnsen HJ, Juul R. Cluster headache: transcranial Doppler assessment of dynamic cerebral circulatory changes during hypocapnia and attack. *Headache* 1993; 33: 488-92.
132. Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000; 54: 219-21.
133. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci* 1998; 18: 8947-59.
134. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528-33.
135. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974; 14: 105-8.
136. Sjostrand C, Waldenlind E, Ekbom K. A follow-up study of 60 patients after an assumed first period of cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 653-7.
137. Soros P, Vo O, Gerding H, Husstedt IW, Evers S. Enucleation and development of cluster headache: a retrospective study. *BMC Neurol* 2005; 5: 6.
138. Spencer SE, Sawyer WB, Wada H, Platt KB, Loewy AD. CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study. *Brain Res* 1990; 534: 149-69.

139. Sprenger T, Valet M, Platzer S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain* 2005; 113: 422-6.
140. Stein HJ, Rogado AZ. Headache rounds. Chronic paroxysmal hemicrania: two new patients. *Headache* 1980; 20: 72-6.
141. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44: 17-23.
142. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996; 384: 560-4
143. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999; 51: 159-212.
144. Talvik I, Koch K, Kolk A, Talvik T. Chronic paroxysmal hemicrania in a 3-year, 10-month-old female. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 225-7.
145. Tanuri Fda C, Sanvito WL.[Cluster headache: study of autonomic alterations and other associated manifestations in 28 cases] *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 297-9.
146. Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 65-76.
147. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 109-16.

148. Thresh LT. Isolation of capsaicin. *Pharm J* 1846; 6: 941.
149. Tominaga M, Julius D. Capsaicin receptor in the pain pathway. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83: 20-4.
150. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in Italian general population. *Neurology* 2005; 64: 469-74.
151. Totaro R, De Matteis G, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks. *Headache* 1997; 37: 635-9.
152. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, Jena 1999.
153. Tsai SH, Tew JM, McLean JH, Shipley MT. Cerebral arterial innervation by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide (CGRP): I. Distribution and origin of CGRP perivascular innervation in the rat. *J Comp Neurol*. 1988; 271: 435-44.
154. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985; 62: 131-6.
155. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-60.
156. Wolff HG, editor. *Headache and other head pain*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1963.

157. Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992; 23: 680-5.
158. Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993; 24: 1335-8.
159. Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Jansen JC, Odink J, Ferrari MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks – a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 1992; 12: 29-32.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Patrick Hornberg
Geburtsdatum:	25. Juni 1979
Geburtsort:	Hemer
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch
Familienstand:	ledig

Schulische Ausbildung

1985 – 1989	Wiesengrundschule, Iserlohn
1989 – 1998	Gymnasium an der Stenner, Iserlohn
1998	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst

11/1998 – 12/1998	Grundausbildung „Blücherkaserne“, Hemer
01/1999 – 09/1999	Sportfördergruppe (Wasserball), Hannover
07/1999	Militärweltmeisterschaften, Zagreb, Kroatien

Studium

04/2000 - 04/2002	Vorklinischer Studienabschnitt: Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
04/2002	Ärztliche Vorprüfung (Note: gut)
04/2002 - 11/2006	Klinischer Studienabschnitt: Westfälische-Wilhelms-Universität, Münster
03/2003	1. Staatsexamen (Note: gut)
03/2005	2. Staatsexamen (Note: gut)
11/2006	3. Staatsexamen (Note: gut)
12/2006	Approbation

Rettungsdienst

10/1999	Ausbildung zum Rettungssanitäter an der "E.M.T. Rettungsschule Hamm"
03/2000	Abschlussprüfung als Rettungssanitäter

Famulaturen

09/2002	Chirurgie, Allgemeines Krankenhaus, Hagen
08/2003	Anästhesie, Allgemeines Krankenhaus, Wien, Österreich
02/2004	Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster
04/2004	Kardiologie, Universitätsklinik Münster, Münster
08/2004	Rheumatologie, Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Australien

Praktika

12/2002	Pneumologie, Lungenklinik Hemer, Hemer
06/2003	Psychiatrie, Westfälische Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Hemer
05/2004	Pädiatrie, Städtische Kliniken Dortmund, Dortmund
07/2004	Gynäkologie, Raphaelsklinik Münster, Münster

Praktisches Jahr

10/2005 – 02/2006	1. Terial, Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster
02/2006 – 06/2006	2. Terial, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster
06/2006 – 10/2006	3. Terial, Department of Surgery, Eerste River Hospital, Kapstadt, Südafrika

Beruflicher Werdegang

Seit 03/2007	Assistenzarzt in der medizinischen Klinik C (Kardiologie und Angiologie), Universitätsklinikum Münster
05/2007 – 10/2007	Rotation in die medizinische Klinik D (Allgemeine Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten), Universitätsklinikum Münster
11/2007 – 04/2008	Rotation in die medizinische Klinik A (Hämatologie und Onkologie), Universitätsklinikum Münster

Sonstige Kenntnisse

Sprachen: Englisch, Französisch, Latein

EDV: Microsoft Office, SPSS, Internetnutzung, Orbis

Freizeitaktivitäten

Sport: seit 1987 Wasserball:

- Europameisterschaft: 1995 Stuttgart

- Europameisterschaft: 1996 Istanbul, Türkei

- Weltmeisterschaft: 1997 Havanna, Cuba

- Europameisterschaft: 1998 Bratislawa, Slowakei

Skifahren; Badminton