

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Pathophysiologische Mechanismen von trigeminal vermittelten primären Kopfschmerzen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Lars Neeb
geboren in Arolsen

Eingereicht: September 2019
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Würzburg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Baron, Kiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Migräne	1
1.1.1	Klinik und Epidemiologie	1
1.1.2	Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie	1
1.1.3	Pathophysiologie	2
1.2	Cluster Kopfschmerz	6
1.2.1	Klinik und Epidemiologie	6
1.2.2	Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie	7
1.2.3	Pathophysiologie	7
1.3	Fragestellung der Habilitationsschrift	9
2	Eigene Arbeiten	10
2.1	Stimulation einer COX-2 abhängigen PGE ₂ Synthese und CGRP Freisetzung durch IL-1 β in trigeminalen Ganglienzellen von Ratten (Originalarbeit 1).....	10
2.2	Einfluss von Kortikosteroiden auf die CGRP und Melatonin Freisetzung in Cluster-Kopfschmerzepisoden (Originalarbeit 2)	12
2.3	Blockade von Interleukin 1 beta induzierter Calcitonin gene-related peptide Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen durch Methylprednisolon (Originalarbeit 3).....	14
2.4	Keine mikrostrukturellen Änderungen der weißen Substanz bei Patienten mit chronischer und episodischer Migräne in der Magnetresonanztomographie Diffusions-Tensor Bildgebung (Originalarbeit 4).....	16
2.5	Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei chronischer Migräne – Hinweise auf eine progressive Erkrankung? (Originalarbeit 5).....	18
3	Diskussion	20
3.1	IL-1 β vermittelte und COX-2 abhängige CGRP Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen.....	20
3.2	Einfluss von Methylprednisolon auf das trigeminale und hypothalamische System in primären Kopfschmerzen	21
3.3	Bildgebende Studien zur Chronifizierung von Migräne	23
4	Zusammenfassung	27
5	Liste der einbezogenen eigenen Publikationen	29

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Migräne	1
1.1.1	Klinik und Epidemiologie	1
1.1.2	Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie	1
1.1.3	Pathophysiologie	2
1.2	Cluster Kopfschmerz	6
1.2.1	Klinik und Epidemiologie	6
1.2.2	Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie	7
1.2.3	Pathophysiologie	7
1.3	Fragestellung der Habilitationsschrift	9
2	Eigene Arbeiten	10
2.1	Stimulation einer COX-2 abhängigen PGE ₂ Synthese und CGRP Freisetzung durch IL-1 β in trigeminalen Ganglienzellen von Ratten (Originalarbeit 1).....	10
2.2	Einfluss von Kortikosteroiden auf die CGRP und Melatonin Freisetzung in Cluster-Kopfschmerzepisoden (Originalarbeit 2)	22
2.3	Blockade von Interleukin 1 beta induzierter Calcitonin gene-related peptide Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen durch Methylprednisolon (Originalarbeit 3).....	34
2.4	Keine mikrostrukturellen Änderungen der weißen Substanz bei Patienten mit chronischer und episodischer Migräne in der Magnetresonanztomographie Diffusions-Tensor Bildgebung (Originalarbeit 4).....	42
2.5	Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei chronischer Migräne –Hinweise auf eine progressive Erkrankung? (Originalarbeit 5).....	55
3	Diskussion	74
3.1	IL-1 β vermittelte und COX-2 abhängige CGRP Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen.....	74
3.2	Einfluss von Methylprednisolon auf das trigeminale und hypothalamische System in primären Kopfschmerzen	75
3.3	Bildgebende Studien zur Chronifizierung von Migräne	77
4	Zusammenfassung	81
5	Liste der einbezogenen eigenen Publikationen	83

Einleitung

6 Literaturangaben84

Danksagung.....93

Erklärung94

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
CGRP	Calcitonin gene related peptide
COX	Cyclooxygenase
DTI	Diffusion tensor imaging
IL-1 β	Interleukin-1 β
MRT	Magnetresonanztomographie
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
TNF	Tumor Nekrose Faktor α
VBM	voxel-basierte Morphometrie
YLD	Years Lost to Disability

1 Einleitung

1.1 Migräne

1.1.1 Klinik und Epidemiologie

Die Migräne ist eine schwere und beeinträchtigende Erkrankung des Gehirns (1). Sie geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher und ist weltweit die zweithäufigste Ursache für durch gesundheitliche Einschränkungen verlorene gesunde Lebensjahre (Years Lost to Disability, YLD) (2). Mit einer 1-Jahres Prävalenz von ca. 12% ist sie die häufigste neurologische Erkrankung. Frauen sind mit einer Prävalenz von 17% ungefähr dreimal so häufig betroffen wie Männer mit 6% (3). Klinisch ist die Migräne typischerweise durch 4 bis 72 Stunden anhaltende, häufig hemikranielle, mittel bis starke, pulsierend-pochende Kopfschmerzattacken charakterisiert, die von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie begleitet sind. Häufig verstärkt sich die Kopfschmerzintensität durch körperliche Routineaktivität wie z.B. Treppensteigen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten kann eine Aura auftreten, die durch vorübergehende fokale neurologische visuelle, sensorische, aphasische und/oder motorische Symptome gekennzeichnet ist, die den Kopfschmerzen meist vorangehen oder diese begleiten (4, 5). Die 3. Fassung der *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) unterscheidet die episodische und die chronische Migräne. Die chronische Migräne ist dadurch gekennzeichnet, dass der Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen / Monat auftritt, von denen mindestens 8 Tage den Kriterien für Migräne entsprechen bzw. an denen die Kopfschmerzen zuverlässig auf die Einnahme eines Triptans ansprechen (4).

1.1.2 Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie

Zur akuten Therapie der Migräne stehen nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die nicht-steroidalen Antirheumatika wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Diclofenac oder andere Analgetika wie Paracetamol oder Metamizol zur Verfügung. Bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, die nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit diesen Medikamenten ansprechen, sind Triptane die Therapie erster Wahl (6). Triptane sind spezifische Migränemedikamente, die als Agonisten am Serotonin (5-HT)_{1B/1D} und mit einer geringeren Affinität auch an dem 5-HT_{1F} Rezeptor wirken. Auch intravenöse oder orale Kortikosteroide sind in der Akuttherapie der Migräne wirksam. Diese werden insbesondere bei therapieresistenten, schweren prolongierten Migräneattacken (>72 Stunden), dem sogenannten Status migraenosus, eingesetzt (7). Die Triptane wirken peripher über 5-HT_{1B} Rezeptoren in den meningealen und zerebralen Arterien vasokonstringierend. Der 5-HT_{1B} Rezeptor findet sich aber auch zusammen mit den 5-HT_{1D} und 5-HT_{1F} Rezeptoren in

den trigeminalen Nervenendigungen und im trigeminalen Kerngebiet, so dass deren Stimulation auch die präsynaptische Freisetzung u.a. von Calcitonin gene related peptide (CGRP), einem wichtigen Botenstoff in der Migräne, blockieren und damit die nozizeptive Transmission hemmen kann (8). Wie andere in der Akuttherapie eingesetzte Medikamente wie die nicht-steroidalen Antirheumatika oder auch Kortikosteroide in den Migränepathomechanismus eingreifen ist jedoch nicht bekannt.

Zur Verbesserung der Lebensqualität, Verhinderung von bleibender Behinderung und Chronifizierung ist in vielen Fällen eine prophylaktische Therapie zur Senkung der monatlichen Migränetage indiziert. Die prophylaktische Migränetherapie beinhaltet medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren. Zu den nicht-medikamentösen Therapien gehören regelmäßiger aerober Ausdauersport, Entspannungsverfahren, Lebensstilmodifikation und kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren der psychologischen Schmerztherapie wie Schmerzbewältigung und Stressmanagement (9). Für die medikamentöse Therapie kommen als Medikamente mit guter Evidenz Betablocker (Propranolol und Metoprolol), der Calciumantagonist Flunarizin, die Antikonvulsiva Topiramid und Valproinsäure sowie das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin in Frage. Zusätzlich ist Onabotulinumtoxin A für die chronische Migräne zugelassen. Darüber hinaus stehen seit kurzem die CGRP-Rezeptor Antikörper Erenumab sowie die CGRP Liganden Antikörper Galcanezumab und Fremanezumab als neue Substanzklasse zur Therapie der episodischen und chronischen Migräne zur Verfügung (10). Ein optimaler Therapieerfolg wird am ehesten durch die Kombination aus den nicht-medikamentösen und medikamentösen Verfahren erreicht (11).

1.1.3 Pathophysiologie

Genetik

Die Migräne ist eine komplexe genetische Erkrankung, deren Heritabilität auf 34 bis 57% geschätzt wird (12). Verwandte ersten Grades von Patienten mit Migräne mit Aura haben ein 3,8-fach erhöhtes Risiko an Migräne zu erkranken, bei Verwandten von Patienten mit Migräne ohne Aura ist das Erkrankungsrisiko 1,9-fach erhöht (13). Für die familiäre hemiplegische Migräne, einer seltenen autosomal dominant vererbten Form der Migräne, konnten drei kausale Gene identifiziert werden (CACNA1A, SCN1A und ATP1A2). Diese kodieren für Proteine, die den Transport von Ionen über neuronale oder Glia-Membranen regulieren (14). Die herkömmliche Migräne ist eine heterogene, multifaktorielle Erkrankung, die wahrscheinlich durch eine Kombination von genetischen und Umgebungsfaktoren ausgelöst wird. In genomweiten Assoziationsstudien konnten inzwischen 38 Loci identifiziert werden, die mit dem Risiko an einer Migräne zu erkranken verbunden sind (15).

Pathophysiologische Mechanismen der Migräneattacke

Der Pathomechanismus der Migräne ist trotz großer Fortschritte in der Migränerforschung in den letzten drei Jahrzehnten nicht in Gänze bekannt. Neuroanatomisch spielt das trigemino-vaskuläre System eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Migräne. Das trigemino-vaskuläre System umfasst die schmerzempfindlichen intrakraniellen Strukturen, die arteriellen Gefäße und die Sinus der Dura mater, die von perivaskulären unmyelinisierten C- und dünn myelinisierten A δ -Fasern des N. trigeminus mit Ursprung im trigeminalen Ganglion innerviert werden (16, 17). Die trigeminalen Afferenzen enthalten, neben anderen vasoaktiven Neuropeptiden, das Neuropeptid *Calcitonin gene related peptide* (CGRP). CGRP ist der stärkste im Organismus vorkommende Vasodilatator und nimmt eine zentrale Funktion in der Pathophysiologie der Migräne ein (18). Die Aktivierung von perivaskulären trigeminalen Nerven innerhalb der Meningen führt zu einer Freisetzung von CGRP (18, 19). Während einer Migräneattacke sind die CGRP Spiegel im von der V. jugularis externa entnommenen Blutplasma erhöht und normalisieren sich wieder nach erfolgreicher Behandlung der Attacke mit Sumatriptan (20). Bei Patienten mit chronischer Migräne scheint CGRP auch interiktal dauerhaft erhöht zu sein (21). Die kausale Rolle von CGRP in der Vermittlung der Migräneattacke konnte durch die Auslösung eines verzögerten migränetypischen Kopfschmerz durch die intravenöse Injektion von CGRP bei Migränepatienten bestätigt werden (22). Auch auf therapeutischer Ebene konnte die Bedeutung von CGRP in der Migräne gezeigt werden: CGRP-Rezeptor Antagonisten (small molecules) sind wirksam in der akuten Attackenbehandlung und in der Prophylaxe konnte die Effektivität von CGRP- und CGRP-Rezeptor-Antikörpern als wirksame neue Substanzklassen nachgewiesen werden (23).

Die vasodilatorische Funktion von CGRP ist wahrscheinlich nicht der wichtigste pathophysiologische Migränemechanismus, sondern eher ein Epiphänomen der Freisetzung von CGRP. So zeigte sich in einer magnetresonanzangiografischen Studie, dass eine durch Nitroglycerin bei Patienten mit Migräne ausgelöste zerebrale Vasodilatation bereits abgeklungen ist bevor der Migräne-Kopfschmerz beginnt (24). CGRP ist nicht nur ein potenter Vasodilatator, sondern auch ein Neurotransmitter. Es findet sich sowohl in den peripheren als auch in den zentralen Fortsätzen der trigeminalen Nerven. Das aus den zentralen Endigungen am spinalen Trigeminskern freigesetzte CGRP überträgt am synaptischen Spalt die nozizeptiven Information von primären auf sekundäre trigeminale Neurone (25).

Auch andere durch CGRP vermittelte Mechanismen wurden in der Migränepathophysiologie diskutiert. Von der Dura mater zusammen mit anderen vasoaktiven Neuropeptiden wie Substanz P und Neurokinin A ausgeschüttetes CGRP führt tierexperimentell zu einer sogenannten neurogenen Entzündung, die u.a. mit einer Plasmaproteinextravasation und Degranulation von Mastzellen mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und

Zytokinen einhergeht (26). Die neurogene Entzündung wurde in den 1990er Jahren als vorherrschende Hypothese der Migräneentstehung angesehen, allerdings ist inzwischen umstritten, ob dieser Mechanismus tatsächlich eine Rolle in der Migräne spielen (1).

Die migränetherapeutische Wirkung von anti-inflammatorischen Medikamenten wie nicht-steroidalen Antiphlogistika und Kortikosteroiden deutet jedoch im Einklang mit dem experimentellen Modell der neurogenen Entzündung daraufhin, dass inflammatorische Prozesse an der Migräne beteiligt sind. Die relevante anatomische Struktur, in der sich eine Inflammation abspielt, könnte jedoch eine andere als die Dura mater sein. Zytokine sind wahrscheinlich in pathophysiologischen Mechanismen der Migräneattacke involviert: Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) sind bei Migränepatienten innerhalb und auch außerhalb der Attacke im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (27, 28). Auch in einem experimentellen Tiermodell der Migräne war IL-1 β in den Meningen verstärkt exprimiert (29). Inflammatorische Mechanismen in der Migräne könnten somit durch Zytokine vermittelt sein. Neben CGRP sind Cyclooxygenasen (COX) auch wichtige periphere Mediatoren von Inflammation und Schmerz. Die Wirksamkeit von nicht-selektiven und selektiven COX-2 Inhibitoren in der akuten Migräneattacke lässt eine Beteiligung der COX Enzyme im Migränepathomechanismus vermuten (30, 31). COX-1 und COX-2 synthetisieren Prostaglandine, die auch in einer experimentell durch IL-1 β induzierten neuronalen Sensibilisierung beteiligt sind (32). Allerdings bleibt die genaue pathophysiologische Rolle von COX und seinem Reaktionsprodukt Prostaglandin E₂ (PGE₂) in der Migräne unklar.

Als mögliche Schlüsselstruktur in der Pathophysiologie der Migräne bietet sich das trigeminale Ganglion an. CGRP findet sich hier in den Neuronen der schmerzleitenden C-fasern (33). Dieses deutet auf eine wichtige Rolle von CGRP in der trigeminalen Transmission hin und dass das während der Migräneattacke in die kraniale Zirkulation ausgeschüttete CGRP wahrscheinlich aus den Neuronen und Nervenfasern des trigeminalen Ganglions stammt (34). Ungefähr die Hälfte der trigeminalen Neurone exprimiert CGRP und ein Drittel den CGRP-Rezeptor. Die CGRP Rezeptoren finden sich im Gegensatz zu CGRP vornehmlich in sensorischen A δ -Neuronen. CGRP-Rezeptoren sind im trigeminalen Ganglion auch auf Gliazellen exprimiert (33, 35). Die Lokalisation des trigeminalen Ganglions außerhalb der Blut-Hirn Schranke (36) macht dieses zu einem möglichen Angriffspunkt der neuen CGRP(-Rezeptor) Antikörper, die aufgrund ihrer Größe nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (34). Ein Großteil der CGRP-haltigen Neurone im trigeminalen Ganglion exprimieren 5-HT_{1D} und 5-HT_{1B} Rezeptoren, so dass diese Zellen auch mögliche Angriffspunkte der Triptane sein könnten (37). Eine durch diese Therapien ausgelöste Blockade der CGRP Transmission innerhalb des während der Migräneattacke aktivierten trigeminalen Ganglions

könnte eine mögliche Erklärung für deren akute und präventive Wirksamkeit in der Migräne sein (34).

Das aufgeführte Modell erklärt jedoch nicht durch welche Mechanismen das trigeminale Ganglion und das trigemino-vaskuläre System während der Migräneattacke aktiviert werden. Experimentelle Daten zeigen, dass bei der Migräne mit Aura eine Verbindung von dem der Aura wahrscheinlich zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der „Cortical spreading depolarization“ und der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems möglich ist (29, 38, 39). Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Aura und dem Migräneschmerz bleibt dennoch offen. Migräne ohne Aura ist wesentlich häufiger und eine Aura kann auch während oder sogar erst nach der Kopfschmerzphase bzw. als isolierte Aura vollkommen unabhängig vom Migräneschmerz auftreten (13). Die Aura und der Kopfschmerz stellen sich somit eher als zwei unabhängige Symptome der Migräneerkrankung dar (40).

Eine der derzeitig vorherrschenden Hypothesen ist, dass die Migräneattacke durch einen zentralen zyklischen Mechanismus ausgelöst wird, der im Hypothalamus startet, sich in den Hirnstamm in den dorsalen Pons fortsetzt, der Lokalisation des Trigeminskerns, und letztendlich das trigeminale Ganglion und die Afferenzen des trigemino-vaskulären Systems aktiviert. Im weiteren Verlauf kommt es abhängig von der Stärke der Attacke zu einer unterschiedlich ausgeprägten zentralen und peripheren Sensibilisierung, die die trigeminalen perivaskulären nozizeptiven Afferenzen einbezieht (1, 41). Der spinale Trigeminskern ist durch aufsteigende Verbindungen mit verschiedenen Arealen im Hirnstamm und mit übergeordneten Strukturen wie den hypothalamischen und thalamischen Kernen verbunden, die über weitere aufsteigende Verbindungen u.a. mit dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex und dem insulären und anterioren zingulären Kortex in Verbindung stehen. Durch die Verarbeitung der sensorischen Informationen in diesen neokortikalen Arealen wird der Kopfschmerz bewusst wahrgenommen während die Aktivierung des anterioren zingulären Kortex und der Insel die Affektivität und das unangenehme Empfinden der Schmerzen beeinflusst (40, 42).

Chronifizierung der Migräne und Erkenntnisse aus bildgebenden Studien

Ungefähr 2,5% der Patienten mit Migräne konvertieren jährlich von der episodischen in die chronische Verlaufsform (43). In den meisten Fällen entwickelt sich die chronische Migräne langsam aus der episodischen Migräne mit einer kontinuierlichen Zunahme der Kopfschmerztage. Risikofaktoren für die Progression umfassen unter anderem eine hohe Ausgangsfrequenz der Attacken und ein Übergebrauch von Akutmedikation (44). Allerdings entwickeln nur einige Patienten eine chronische Migräne und die Mechanismen, die zu der Chronifizierung der Migräne führen, sind nicht gut verstanden. Als mögliche Mechanismen werden die Sensibilisierung von zentralen trigemino-thalamischen Signalwegen, eine

Dysfunktion von absteigenden hemmenden Bahnen im Hirnstamm und eine verstärkte kortikale Erregbarkeit diskutiert (45-47). Ein klinischer Marker der chronischen trigeminalen Sensibilisierung ist die kutane Allodynie, die bei Patienten mit chronischer Migräne im Gegensatz zur episodischen Migräne auch interiktal unabhängig von einer akuten Attacke vorhanden ist (48). Ebenso deuten permanent erhöhte CGRP-Spiegel bei diesen Patienten auf eine Überaktivierung des trigeminalen Systems hin (21).

Bildgebende Studien mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigten, dass die Migräne mit strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn einhergeht (49). Konventionelle MRT Studien konnten eine höhere Prävalenz von subklinischen Hirnläsionen (zerebrale Infarkte und Läsionen der weißen Substanz) in einigen Migränepatienten nachweisen (50). Neuere, fortgeschrittene Bildgebungstechniken wie das Diffusion tensor imaging (DTI) oder die voxel-basierte Morphometrie (VBM) zeigten Veränderungen in der grauen und weißen Substanz von Patienten mit Migräne in schmerzverarbeitenden Gehirnregionen (49, 51-61). Einige dieser strukturellen Veränderungen waren mit der Dauer der Erkrankung und der Kopfschmerzfrequenz assoziiert (51, 52, 54-56, 60). Diese Ergebnisse führen zu der Hypothese, dass es sich bei der chronischen Migräne um das Resultat einer progressiven Erkrankung des Gehirns handelt.

1.2 Cluster-Kopfschmerz

1.2.1 Klinik und Epidemiologie

Der Cluster-Kopfschmerz gehört zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen. Er tritt mit einer Lebenszeit-Prävalenz von ca. 0,1% und einer 1-Jahres Prävalenz von 0,05% wesentlich seltener als die Migräne auf und betrifft häufiger Männer als Frauen (Männer:Frauen 4,3:1) (62). Die Cluster-Kopfschmerzattacken sind durch einen sehr starken, unilateralen orbital, supraorbital oder temporal lokalisierten Schmerz charakterisiert, der von einer ipsilateralen autonomen Begleitsymptomatik wie z.B. Lakrimation, Rhinorrhoe, nasaler Kongestion oder konjunktivaler Injektion und/oder körperlicher Unruhe begleitet ist. Die Dauer der Attacken ist relativ kurz (15-180 Minuten), allerdings können diese bis zu 8-mal am Tag auftreten. Man unterscheidet den episodischen und den chronischen Cluster-Kopfschmerz. Bei der episodischen Form treten zumeist täglich über mehrere Wochen Attacken auf. Hieran schließt sich eine Remission über mehrere Monate an. Bei der chronischen Form fehlen hingegen seit mindestens einem Jahr die Remissionsphasen bzw. halten diese weniger als drei Monate an (4). Die episodische Form ist wesentlich häufiger und betrifft ca. 80-90% der Cluster-Kopfschmerz Patienten (63).

1.2.2 Prinzipien der akuten und prophylaktischen Therapie

Der akute Cluster-Kopfschmerz kann in vielen Fällen effektiv mittels Triptanen behandelt werden. Zum Einsatz kommen Sumatriptan als subkutane Injektion sowie Zolmitriptan oder Sumatriptan nasal. Die orale Administration von Triptanen wird aufgrund der langen Wirklatenz bei den starken Attacken nicht empfohlen. Alternativ ist die Akuttherapie mit Inhalation von 100% Sauerstoff über eine high-flow Gesichtsmaske mit einem Fluss von 12-15 l/min möglich. Zur vorbeugenden Therapie des episodischen und chronischen Cluster-Kopfschmerzes wird in erster Linie Verapamil eingesetzt. Wenn hiermit keine ausreichende Wirksamkeit erzielt werden kann, kommt insbesondere beim chronischen Cluster-Kopfschmerz Lithium oder Topiramid als Mittel der 2. Wahl in Frage (63, 64). Für den CGRP Antikörper Galcanezumab konnte vor kurzem in einer Phase-3 Studie ebenfalls eine Wirksamkeit in der Prophylaxe des episodischen Cluster-Kopfschmerzes gezeigt werden (65). Zur Kurzzeitprophylaxe oder zur überbrückenden Therapie bei langsamen Wirkeintritt der anderen Prophylaktika werden häufig Kortikosteroide eingesetzt (64). Unter verschiedenen Therapieschemata mit Kortikosteroiden kommt es zumeist zu einer raschen und deutlichen Reduktion der Attacken (66-68). Der Wirkmechanismus von Kortikosteroiden (und allen anderen in der Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerz eingesetzten Medikamente) ist jedoch nicht bekannt.

1.2.3 Pathophysiologie

Genetik

Auch beim Cluster-Kopfschmerz spielt eine genetische Prädisposition eine Rolle. Angehörige ersten Grades von Cluster-Kopfschmerzpatienten haben verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein 14- bis 48-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Cluster Kopfschmerz zu erkranken. Bei Angehörigen zweiten Grades ist das Risiko ca. 2- bis 8-fach erhöht (69-71). Kandidatengenstudien, aber auch neuere genomweite Assoziationsstudien konnten hierbei Gene identifizieren, die möglicherweise mit der Entwicklung eines Cluster-Kopfschmerzes verbunden sein könnten (72).

Pathophysiologische Mechanismen

Die Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes ist bis jetzt nur unvollständig verstanden. Klinische Hinweise auf mögliche pathophysiologische Mechanismen geben die strenge unilaterale trigeminale Verteilung des Schmerzes, die ipsilaterale autonome Begleitsymptomatik und die zirkadiane Verteilung der Attacken.

Während der Cluster-Kopfschmerzattacken konnte eine ipsilaterale Vasodilatation von intrakraniellen Arterien gezeigt werden (73). Dieses wurde lange als kausale Ursache des Schmerzes angesehen, wird aktuell jedoch wie bei der Migräne als Epiphänomen diskutiert. Während einer Cluster-Kopfschmerzattacke sind die Konzentrationen von CGRP, als Marker

der trigeminalen Aktivierung, und von dem vasoaktiven intestinalen Peptid, als Marker der parasympathischen Aktivierung, im Blut der ipsilateralen V. jugularis externa erhöht. Die CGRP Plasmaspiegel sind auch interiktal bei Patienten mit episodischem Cluster Kopfschmerz in der Episode im Vergleich zu außerhalb der Episode erhöht (74). Der Anstieg der CGRP Konzentration während einer Cluster-Attacke/Episode und die Besserung der Schmerzen, die nach einer chirurgischen Läsion des Trigemini­us­nerv­es beschrieben sind (75), deuten auf eine Beteiligung des trigeminalen Systems hin. Allerdings geben ca. die Hälfte der Patienten an, dass ihr Kopfschmerz auch außerhalb der trigeminal innervierten Gebiete lokalisiert ist (76) und die therapeutische Läsion des N. trigeminus führt nicht immer zu einer kompletten Schmerzf­reiheit (75, 77), so dass die zentrale Bedeutung des N. trigeminus umstritten ist.

Auch in der Vermittlung des Cluster-Kopfschmerzes sind sehr wahrscheinlich inflammatorische Mechanismen beteiligt. Klinisch wird dieses durch die gute Wirksamkeit der Kortikosteroide in der Kurzzeitprophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes reflektiert (67, 68). Ebenso deutet die Erhöhung von IL-1 β im Serum von Patienten mit Cluster-Kopfschmerz sowohl außerhalb als auch während einer Cluster-Attacke auf eine pro-inflammatorische Aktivität und eine Beteiligung von Zytokinen im Cluster-Kopfschmerz hin (78).

Aufgrund der typischen zirkadianen Rhythmik der Attacken und der zirkannualen Verteilung der Episoden wurde bereits früh eine Störung der biologischen Uhr im Nucleus suprachiasmaticus innerhalb des Hypothalamus in der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes diskutiert. (63). In Patienten mit Cluster-Kopfschmerz konnte eine Störung der zirkadianen Rhythmik der Melatoninsekretion, als Marker des zirkadianen Systems, gezeigt werden (79). Bildgebend stellte sich übereinstimmend hiermit während einer akuten Cluster-Kopfschmerzattacke eine ipsilaterale Aktivierung des posterioren Hypothalamus dar (80). Darüber hinaus zeigten sich auch strukturelle Veränderungen in dieser Region mit einer Zunahme der grauen Substanz im inferioren posterioren Hypothalamus (81), auch wenn neuere Studien diesen Befund nicht reproduzieren konnten (82). Diese Studien führten dazu, dass der posteriore Hypothalamus als der „Cluster-Generator“ bezeichnet wurde. Neben dem Hypothalamus werden aber auch andere mit der Schmerzverarbeitung assoziierte Strukturen aktiviert (80). Dem Cluster-Kopfschmerz liegt wahrscheinlich eine zentrale Dysfunktion in diesen Regionen einschließlich dem Hypothalamus bzw. eine Störung in der Interaktion untereinander wie bei einer Netzwerkstörung zu Grunde. Hierdurch könnte ein permissiver Status erreicht werden, der zu einer Enthemmung des hypothalamisch-trigeminalen Signalweges führt, die wahrscheinlich für eine Auslösung einer Cluster-Kopfschmerzattacke notwendig ist (83).

1.3 Fragestellung der Habilitationsschrift

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wurden folgende Zielsetzungen und Fragestellungen zur Untersuchung von mit der Pathophysiologie von primären Kopfschmerzen zusammenhängenden Mechanismen bearbeitet:

- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs von COX-2 Induktion, PGE₂ Synthese und CGRP Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen von Ratten nach Stimulation mit dem Zytokin Interleukin-1 β (Originalarbeit 1)
- Untersuchung der Beeinflussung der CGRP- und Melatonin-Freisetzung durch Kortikosteroide als Biomarker der trigeminalen und hypothalamischen Funktion in Probanden mit akuter Cluster-Kopfschmerzepisode (Originalarbeit 2)
- Untersuchung einer möglichen Blockade von Interleukin-1 β induzierter CGRP Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen durch Methylprednisolon (Originalarbeit 3)
- MRT Untersuchungen zu strukturellen Veränderungen der weißen und grauen Substanz bei Patienten mit chronischer und episodischer Migräne mittels Diffusion tensor imaging und voxel-basierter Morphometrie (Originalarbeit 4 und 5)

2 Eigene Arbeiten

2.1 Stimulation einer COX-2 abhängigen PGE₂ Synthese und CGRP Freisetzung durch IL-1 β in trigeminalen Ganglienzellen von Ratten (Originalarbeit 1)

Das trigemino-vaskuläre System, Neuropeptide wie CGRP und inflammatorische Mediatoren spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie von primären Kopfschmerzen (42). Pro-inflammatorische Zytokine wie IL-1 β sind wichtige Komponenten nicht nur in der Entzündung, sondern auch in der Vermittlung von inflammatorischen Schmerzen (32, 84). Insbesondere scheinen sie eine elementare Rolle in pathophysiologischen Mechanismen der Migräne aber auch des Clusterkopfschmerzes zu spielen. So sind die Plasmaspiegel von IL-1 β während einer Migräneattacke und auch während einer Cluster-Attacke erhöht (28, 78). Kultivierte trigeminale Ganglionzellen wurden bereits in anderen Studien eingesetzt, um molekulare Mechanismen der Migräne Pathophysiologie zu untersuchen (85, 86). So blockierte der in der Akuttherapie der Migräne wirksame 5-HT_{1B/D} Rezeptoragonist Sumatriptan in einem Zellkulturmodell von trigeminalen Ganglienneuronen die durch Depolarisation mit Kaliumchlorid oder inflammatorische Stoffe stimulierte Freisetzung von CGRP (85). Die Stimulation von primären Neuronen des trigeminalen Ganglions mit TNF α führte zu einer verstärkten Freisetzung von CGRP und deutet auf eine Verbindung zwischen Zytokinen und CGRP Freisetzung hin (87). Neben CGRP sind die Cyclooxygenasen (COX) und ihr Reaktionsprodukt PGE₂ wichtige periphere Mediatoren von Entzündung und Schmerzen. Das Ziel dieser Studie war es, die Expression von COX in kultivierten trigeminalen Ganglienzellen nach Stimulation mit IL-1 β und das Zusammenspiel zwischen IL-1 β , COX Expression, PGE₂ Synthese und CGRP Freisetzung innerhalb des trigeminalen Ganglions zu untersuchen (88).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Neeb L, Hellen P, Boehnke C, Hoffmann J, Schuh-Hofer S, Dirnagl U, Reuter U. IL-1 β stimulates COX-2 dependent PGE₂ synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. PLoS One. 2011 Mar 4;6(3):e17360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017360>

“OBJECTIVE: Pro-inflammatory cytokines like Interleukin-1 beta (IL-1 β) have been implicated in the pathophysiology of migraine and inflammatory pain. The trigeminal ganglion and calcitonin gene-related peptide (CGRP) are crucial components in the pathophysiology of primary headaches. 5-HT_{1B/D} receptor agonists, which reduce CGRP release, and cyclooxygenase (COX) inhibitors can abort trigeminally mediated pain. However, the cellular source of COX and the interplay between COX and CGRP within the trigeminal ganglion have not been clearly identified.

METHODS AND RESULTS: 1. We used primary cultured rat trigeminal ganglia cells to assess whether IL-1 β can induce the expression of COX-2 and which cells express COX-2. Stimulation with IL-1 β caused a dose and time dependent induction of COX-2 but not COX-1 mRNA. Immunohistochemistry revealed expression of COX-2 protein in neuronal and glial cells. 2. Functional significance was demonstrated by prostaglandin E2 (PGE₂) release 4 hours after stimulation with IL-1 β , which could be aborted by a selective COX-2 (parecoxib) and a non-selective COX-inhibitor (indomethacin). 3. Induction of CGRP release, indicating functional neuronal activation, was seen 1 hour after PGE₂ and 24 hours after IL-1 β stimulation. Immunohistochemistry showed trigeminal neurons as the source of CGRP. IL-1 β induced CGRP release was blocked by parecoxib and indomethacin, but the 5-HT_{1B/D} receptor agonist sumatriptan had no effect.

CONCLUSION: We identified a COX-2 dependent pathway of cytokine induced CGRP release in trigeminal ganglia neurons that is not affected by 5-HT_{1B/D} receptor activation. Activation of neuronal and glial cells in the trigeminal ganglion by IL- β leads to an elevated expression of COX-2 in these cells. Newly synthesized PGE₂ (by COX-2) in turn activates trigeminal neurons to release CGRP. These findings support a glia-neuron interaction in the trigeminal ganglion and demonstrate a sequential link between COX-2 and CGRP. The results could help to explain the mechanism of action of COX-2 inhibitors in migraine.”

2.2 Einfluss von Kortikosteroiden auf die CGRP und Melatonin Freisetzung in Cluster-Kopfschmerzepisoden (Originalarbeit 2)

Die Aktivierung des trigeminalen Systems im Cluster-Kopfschmerz wird durch die Erhöhung der CGRP Plasma Spiegel innerhalb einer Cluster-Attacke (74) aber auch interiktal innerhalb einer Cluster-Episode angezeigt (89). In der Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes spielt der Hypothalamus eine wichtige Rolle (63). In Anbetracht der zirkadianen und zirkannualen Rhythmik des Cluster Kopfschmerzes wurde bereits früh eine Störung der biologischen Uhr im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) innerhalb des Hypothalamus vermutet. Der SCN reguliert die zirkadiane Sekretion von Melatonin, die als Biomarker für die hypothalamische Funktion dient. Bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz ist die Melatonin Produktion innerhalb, aber auch außerhalb einer Clusterepisode verändert (79, 90). Diese geänderte Melatonin Produktion könnte ein Hinweis auf eine hypothalamische Dysfunktion im Cluster-Kopfschmerz sein.

Der Wirkmechanismus von in der Cluster-Kopfschmerzprophylaxe verwendeten Medikamenten wie Verapamil, Lithium oder auch Kortikosteroiden ist nicht bekannt. In dieser prospektiven Studie wurde untersucht, ob die hochwirksame Kurzzeitprophylaxe mit Kortikosteroiden einen Effekt auf die Freisetzung von CGRP und Melatonin bei Patienten in einer akuten Cluster-Kopfschmerzepisode hat. Hiermit sollte die Hypothese überprüft werden, dass Kortikosteroide bei diesen Patienten die interiktale Aktivität sowohl des trigeminalen Systems als auch des Hypothalamus beeinflussen und durch eine Änderung dieser Biomarker nachgewiesen werden kann (91).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Neeb L, Anders L, Euskirchen P, Hoffmann J, Israel H, Reuter U. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia*. 2015 Apr;35(4):317-26. <https://doi.org/10.1177/0333102414539057>

“Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a marker of trigeminal activation in acute cluster headache (CH). Melatonin production is altered in CH patients and may reflect hypothalamic dysfunction. We assessed the effects of short-term CH prevention with corticosteroids on CGRP and melatonin release in a prospective observational cohort study hypothesizing that corticosteroids influence the interictal activity of both systems indicated by the change of these biomarkers.

METHODS: Episodic CH subjects (n = 9) in the bout and controls with multiple sclerosis (n = 6) received 1000 mg/d methylprednisolone (MPD) i.v. for three days followed by oral tapering with prednisone. We determined CGRP plasma levels in external jugular vein blood outside an attack and 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) - the stable metabolite of melatonin - in 12-hour day- and nighttime urine collection prior to and several times after MPD therapy

and again when CH subjects were outside the bout in complete remission. CH patients recorded the frequency of attacks.

RESULTS: In parallel to the reduction of headache frequency, administration of corticosteroids resulted in significantly decreased CGRP plasma levels and increased nocturnal aMT6s urine excretion in CH subjects. No significant changes were observed in controls.

CONCLUSION: Corticosteroids alter CGRP plasma and aMT6s urine levels in a cluster bout. These changes may indicate an effect of corticosteroids on trigeminal activation and hypothalamic dysfunction.”

2.3 Blockade von Interleukin 1 beta induzierter Calcitonin gene-related peptide Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen durch Methylprednisolon (Originalarbeit 3)

In der vorangehenden Arbeit (Originalarbeit 2) konnte ich nachweisen, dass bei Cluster-Kopfschmerzpatienten in der Cluster-Episode erhöhte CGRP Plasmaspiegel als Marker einer trigeminalen Hyperaktivierung durch die Gabe einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie normalisiert werden. Die Kausalität einer Änderung der CGRP Spiegel und einer reduzierten Attackenfrequenz zeigt diese Studie jedoch nicht auf. In der Originalarbeit 1 habe ich dargelegt, dass IL-1 β und PGE₂ die CGRP Freisetzung in einem Zellkulturmodell von trigeminalen Ganglienzellen COX-2 abhängig induziert. In dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob Kortikosteroide die trigeminale Aktivität direkt beeinflussen. Hierzu wurde der Effekt von Methylprednisolon auf die CGRP Freisetzung in dem gleichen Zellkulturmodell untersucht. Methylprednisolon ist neben der Cluster-Kopfschmerzprophylaxe auch in der Therapie des Status migraenosus und in der Prävention von wiederkehrenden Migräneattacken wirksam. Um substanzspezifische Effekte abzugrenzen, verglichen wir in dem gleichen Modell den Einfluss des schnell wirksamen Methylprednisolon auf die CGRP Freisetzung mit dem langsam wirksamen Migräneprophylaktikum Metoprolol (92).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Neeb L, Hellen P, Hoffmann J, Dirnagl U, Reuter U. Methylprednisolone blocks interleukin 1 beta induced calcitonin gene related peptide release in trigeminal ganglia cells. *J Headache Pain*. 2016;17:19. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0609-x>

“BACKGROUND: Methylprednisolone (MPD) is a rapid acting highly effective cluster headache preventive and also suppresses the recurrence of migraine attacks. Previously, we could demonstrate that elevated CGRP plasma levels in a cluster headache bout are normalized after a course of high dose corticosteroids. Here we assess whether MPD suppresses interleukin-1 β (IL-1 β)- and prostaglandin E2 (PGE₂)-induced CGRP release in a cell culture model of trigeminal ganglia cells, which could account for the preventive effect in migraine and cluster headache. Metoprolol (MTP), a migraine preventive with a slow onset of action, was used for comparison.

METHODS: Primary cultures of rat trigeminal ganglia were stimulated for 24 h with 10 ng/ml IL-1 β or for 4 h with 10 μ M PGE₂ following the exposure to 10 or 100 μ M MPD or 100 nM or 10 μ M MTP for 45 min or 24 h. CGRP was determined by using a commercial enzyme immunoassay.

RESULTS: MPD but not MTP blocked IL-1 β -induced CGRP release from cultured trigeminal cells. PGE₂-stimulated CGRP release from trigeminal ganglia cell culture was not affected by pre-stimulation whether with MPD or MTP.

CONCLUSION: MPD but not MTP suppresses cytokine (IL-1 β)-induced CGRP release from trigeminal ganglia cells. We propose that blockade of cytokine mediated trigeminal activation may represent a potential mechanism of action that mediates the preventive effect of MTP on cluster headache and recurrent migraine attacks.”

2.4 Keine mikrostrukturellen Änderungen der weißen Substanz bei Patienten mit chronischer und episodischer Migräne in der Magnetresonanztomographie Diffusions-Tensor Bildgebung (Originalarbeit 4)

Neben der Untersuchung von mit dem trigemino-vaskulären System und dem Hypothalamus verbundenen Pathomechanismen in primären Kopfschmerzen, wollte ich mit Hilfe von Methoden der Bildgebung die Fragestellung bearbeiten, ob die Chronifizierung der Migräne mit strukturellen Veränderungen des Gehirns einhergeht.

Mittels Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI) konnten in vorangehenden Arbeiten bei Patienten mit episodischer Migräne mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in verschiedenen Regionen, die mit der Schmerzverarbeitung assoziiert sind, nachgewiesen werden (58-61). Einige dieser Veränderungen waren mit der Migränedauer und Attackenfrequenz korreliert (60). Dieses könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Migräne eine progressive Erkrankung mit fortschreitenden strukturellen Veränderungen des Gehirns ist. Patienten mit chronischer Migräne wurden allerdings bisher nicht mittels DTI untersucht. Die Hypothese der Studie war, dass mittels DTI detektierte mikrostrukturelle Veränderungen abhängig von der Schwere der Erkrankung sind und bei Patienten mit chronischer Migräne ausgeprägter sind als bei Patienten mit episodischer Migräne (93).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache*. 2015 Feb;55(2):241-51 <https://doi.org/10.1111/head.12496>

“BACKGROUND: In patients with episodic migraine (EM), diffusion tensor imaging (DTI) revealed microstructural white matter alterations in various brain regions related to pain processing. Some of these changes were correlated with migraine duration and attack frequency, suggesting that migraine is a progressive disease with proceeding structural alterations of the brain. This study aimed to identify possible microstructural white matter alterations in patients with chronic migraine (CM) using DTI. We hypothesized that alterations in DTI are more pronounced in patients with CM compared with EM.

METHODS: Individually, age- and sex-matched subjects with CM without aura, EM without aura, and healthy controls (n = 21 per group) underwent conventional head magnetic resonance imaging and DTI imaging in a 3T MRI scanner and were included in analysis. DTI data were analyzed using a tract-based spatial statistics approach. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity, radial diffusivity, and axial diffusivity were compared between subjects with CM and EM, CM and controls, EM and controls, as well as between all subjects with migraine (EM + CM) and controls.

RESULTS: In chronic migraineurs (mean age 49 ± 7.5 years), we did not find any statistically significant difference ($P < .05$, threshold-free cluster enhancement corrected for multiple comparison) in DTI-derived parameters in comparison with episodic migraineurs (FA: $P > .245$) and healthy controls (FA: $P > .099$). In contrast to previous DTI studies, we did not find alterations in DTI-derived indices in subjects with EM compared with healthy controls (FA: $P > .486$).

CONCLUSIONS: No microstructural white matter changes could be observed in middle-aged chronic and episodic migraineurs using DTI. CM does not seem to be a risk factor for progressive microstructural changes in DTI.”

2.5 Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei chronischer Migräne – Hinweise auf eine progressive Erkrankung? (Originalarbeit 5)

Weitere bildgebende Studien konnten bei Patienten mit episodischer Migräne mittels der sogenannten Voxel-basierten Morphometrie (VBM) Veränderungen in der grauen Substanz ebenfalls in schmerzverarbeitenden Regionen nachweisen (52-54). Auch diese Veränderungen waren partiell mit der Krankheitsdauer und der Migränefrequenz korreliert. Es wird vermutet, dass die wiederholten Migräneattacken mit einer kontinuierlichen Aktivierung dieser Regionen zu einer voranschreitenden strukturellen Schädigung führen und diese Veränderungen Ausdruck einer progressiven Erkrankung sind. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie hatte nur eine kleine Studie Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne mittels VBM untersucht. Diese konnte eine Reduktion der grauen Substanz in mehreren schmerzverarbeitenden kortikalen Strukturen nachweisen (54). Nachdem sich in der vorangehenden Arbeit (Originalarbeit 4) keine mikrostrukturellen Veränderungen in der weißen Substanz von Patienten mit episodischer und chronischer Migräne nachweisen ließen, wollten wir nun in dieser Arbeit untersuchen, ob Patienten mit einer chronischen Migräne stärker ausgeprägte strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz aufzeigen als Patienten mit episodischer Migräne. Hierzu wurde mit der gleichen Kohorte wie in der vorangehenden Studie eine VBM Analyse der grauen Substanz von Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne und gesunden Kontrollen durchgeführt (94).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Neeb L, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*. 2017 Mar;57(3):400-416. <https://doi.org/10.1111/head.13012>

“OBJECTIVE: To identify possible gray matter alterations in patients with chronic migraine using voxel-based morphometry (VBM).

BACKGROUND: VBM studies demonstrate structural alterations of gray matter (GM) in episodic migraine (EM) patients. Some of these alterations correlate with disease duration and headache frequency. We assessed GM alterations in chronic migraine (CM) and EM to evaluate the concept of migraine as a progressive disorder of the brain.

METHODS: Individually age and sex-matched subjects with CM or EM (both without aura) and healthy controls (n = 21 per group) underwent magnetic resonance imaging-based VBM.

RESULTS: We found an increase of GM volume (GMV) in amygdala and putamen, in CM compared to controls. GMV of EM compared to controls did not differ statistically

significantly. Headache frequency in all migraineurs (EM and CM) correlated positively with GMV in putamen, frontal and temporal gyrus and negatively in left cuneus.

CONCLUSION: CM is associated with structural changes in brain regions involved in pain processing but also in affective and cognitive aspects of pain. Some GM alterations are correlated with headache frequency assessed in EM and CM. The findings support the assumption that chronic pain alters brain plasticity. GMV increase may reflect a remodeling of the central nervous system due to repetitive headache attacks leading to chronic sensitization and a continuous ictal-like state of the brain in chronic migraineurs.”

3 Diskussion

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten verfolgten das Ziel, pathophysiologische Mechanismen von trigeminal vermittelten primären Kopfschmerzen sowohl in einem experimentellen Zellkulturmodell aus trigeminalen Ganglien von Ratten als auch in Patienten mit Migräne bzw. Cluster-Kopfschmerz direkt zu untersuchen. Hierzu wurden insbesondere molekularbiologische und bildgebende Methoden verwendet.

3.1 IL-1 β vermittelte und COX-2 abhängige CGRP Freisetzung in trigeminalen Ganglienzellen

Im ersten Schritt lag der Fokus auf der Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen IL-1 β , COX und CGRP in der Pathophysiologie von trigeminal vermittelten primären Kopfschmerzen. Die CGRP-Plasmaspiegel sind sowohl in der akuten Migräne- als auch in der Cluster-Kopfschmerzattacke erhöht (20, 74) und für die Migräne konnte inzwischen eine eindeutige kausale Rolle für CGRP in der Entstehung des Migräneschmerzes gezeigt werden (22, 23, 95). Zytokine und insbesondere IL-1 β wurden mit Mechanismen der Migräne (27, 28) und des Cluster-Kopfschmerzes (78) in Verbindung gebracht. Sie sind Schlüsselemente in der Induktion und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen und der Entstehung von peripherer und zentraler Sensibilisierung (96-98). Vor diesem Hintergrund ist eine Beteiligung von pro-inflammatorischen Zytokinen in der Pathophysiologie von primären Kopfschmerzen wahrscheinlich. Triptane, die als Agonisten am 5-HT_{1B/D} Rezeptor die CGRP Freisetzung reduzieren (85), als auch nicht-selektive (30) und selektive (31) Cyclooxygenase Inhibitoren können den trigeminal vermittelten Schmerz blockieren. In der Originalarbeit 1 konnte ich zeigen, dass kultivierte primäre trigeminale Ganglionzellen nach Stimulation mit IL-1 β COX-2 exprimieren und PGE₂ synthetisieren und dieses zu einer verzögerten CGRP Freisetzung in trigeminalen Neuronen führt. Die Freisetzung von CGRP wurde durch einen COX-2 abhängigen Signalweg reguliert und durch die Aktivierung von 5-HT_{1B/D} Rezeptoren durch Sumatriptan nicht beeinflusst (88). Mittels Immunhistochemie gelang der Nachweis, dass sowohl neuronale Zellen aber auch insbesondere große Gliazellen nach Stimulation mit IL-1 β COX-2 im trigeminalen Ganglion exprimieren. CGRP konnten wir hingegen, übereinstimmend mit anderen Studien in Ratten und humanen trigeminalen Ganglien (33), nur in Neuronen im trigeminalen Ganglion nachweisen. Diese Ergebnisse deuten auf eine Glia-Neuron Interaktion im trigeminalen Ganglion hin und führten zu der Hypothese, dass IL-1 β Gliazellen und Neurone im trigeminalen Ganglion aktiviert und die Expression von COX-2 stimuliert. Letzteres resultiert über die Synthese von PGE₂ in der Aktivierung von trigeminalen Neuronen und einer Freisetzung von CGRP (88). Eine andere Arbeit konnte eine durch IL-1 β induzierte COX-2 Expression in kultivierten trigeminalen Satellitenzellen nachweisen, die wiederum durch eine Sensibilisierung von Neuronen des trigeminalen Ganglions zu einer verstärkten CGRP

Freisetzung nach Stimulation mit Capsaicin führte (99). CGRP Rezeptoren finden sich sowohl auf trigeminalen Neuronen als auch Gliazellen (33). Von trigeminalen Neuronen freigesetztes CGRP hat die Fähigkeit parakrin trigeminale Satellitenzellen zu aktivieren und führt u.a. zu der Freisetzung verschiedener Zytokine wie auch IL-1 β (100, 101). Gleichzeitig ist CGRP in der Lage autokrin die mRNA Spiegel von CGRP in kultivierten trigeminalen Neuronen zu steigern (102). Diese Studien und unsere Ergebnisse stützen somit die Vorstellung eines wichtigen Zusammenspiels zwischen Neuronen und Gliazellen im trigeminalen Ganglion bei Kopfschmerzen. Die beschriebenen parakrinen und autokrinen Mechanismen könnten zu einer inflammatorischen Schleife führen, die zu einer anhaltenden Sensibilisierung von sekundären trigeminalen Neuronen beiträgt (101).

Mittels Hemmung der Freisetzung von CGRP durch einen selektiven COX-2 und einen nicht-selektiven COX Inhibitor gelang es eine direkte Verbindung zwischen COX-2 Aktivität und CGRP Freisetzung in Neuronen des trigeminalen Ganglions nachzuweisen. Vorgehende Arbeiten von Zimmermann et al. demonstrierten auch in der Dura mater eine COX-abhängige CGRP Freisetzung. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurde die CGRP Freisetzung durch die Gabe eines 5-HT_{1B/D} Agonisten nicht beeinflusst (103). Die in dieser und unserer Arbeit gezeigte Hemmung der CGRP Freisetzung durch eine COX Inhibition könnte wenigstens in Teilen einen möglichen Wirkmechanismus von COX-Inhibitoren in der Migränetherapie erklären.

3.2 Einfluss von Methylprednisolon auf das trigeminale und hypothalamische System in primären Kopfschmerzen

Neben dem trigeminalen System ist der Hypothalamus eine zentrale Struktur in der Pathophysiologie von primären Kopfschmerzen (1, 104, 105). Kortikosteroide sind hochwirksam in der Kurzzeitprävention des Cluster-Kopfschmerzes und der Therapie des Status migraenosus, die Wirkweise in diesen Pathologien ist jedoch nicht bekannt. Ihre anti-inflammatorischen Eigenschaften lassen jedoch vermuten, dass inflammatorische und/oder immunologische Prozesse in der Pathophysiologie der Migräne aber auch im Cluster-Kopfschmerz eine Rolle spielen. Um die Wirkweise von Methylprednisolon in primären Kopfschmerzen weiter zu beleuchten, untersuchten wir in einem ersten Schritt den Einfluss einer hochdosierten Stoßtherapie mit Methylprednisolon auf die CGRP Plasma Spiegel und Melatonin Synthese in Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz. CGRP wird bei einer Aktivierung des trigeminalen Systems von den trigeminalen Nervenendigungen freigesetzt (20) und die zirkadiane Produktion von Melatonin ist ein Biomarker für die rhythmische hypothalamische Funktion (106).

Es gelang mittels dieser Studie die (allerdings in unterschiedlichen Patientengruppen gemessenen) Ergebnisse von Fanciullacci et al. (89) zu bestätigen: Cluster-Patienten in der

Cluster-Episode weisen im Vergleich zu außerhalb der Episode erhöhte interiktale CGRP Plasmaspiegel auf. Eine hierdurch angezeigte andauernde Hyperaktivität des trigeminalen nozizeptiven Signalweges könnte das trigemino-vaskuläre System empfindlicher gegenüber der Initiierung von Attacken machen. Die Gabe von Methylprednisolon führte in unserer Studie parallel zu der Reduktion der Attackenfrequenz zu einer Normalisierung des CGRP Spiegel. Kortikosteroide könnten somit diese Hyperaktivität des trigeminalen Systems unterdrücken und damit die Generierung von Cluster-Attacken verhindern (91). Übereinstimmend mit Ergebnissen von Leone et al. (90) war in dieser Studie bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz die nächtliche Urinsekretion von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) sowohl innerhalb als auch außerhalb der Episode vermindert. aMT6s ist der stabile Metabolit von Melatonin und ermöglicht eine nicht-invasive Messung der Melatoninproduktion aus der Glandula pinealis (107). Die verminderte Sekretion von aMT6s kann somit eine kontinuierliche Störung der hypothalamischen Funktion im Cluster-Kopfschmerz widerspiegeln. Die Gabe von Methylprednisolon führte bei den untersuchten Cluster-Kopfschmerz Patienten zu einer transienten Erhöhung der nächtlichen Urinsekretion von aMT6s. Diese Normalisierung der Melatoninspiegel parallel zu der reduzierten Kopfschmerzfrequenz geben einen Hinweis auf eine mögliche vorübergehende Normalisierung der hypothalamischen Funktion mittels durch die Kortikosteroid Behandlung modifizierte Mechanismen. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit Multipler Sklerose, die im Rahmen einer Schubtherapie ebenfalls eine Hochdosistherapie mit Methylprednisolon erhielten. In dieser Patientengruppe wurden weder die CGRP-Plasmaspiegel noch die aMT6s Urinsekretion durch die Therapie beeinflusst. Hierdurch konnte der spezifische Effekt für Patienten in einer akuten Cluster-Kopfschmerzepisode bestätigt werden.

Zusammenfassend gelang es in dieser Studie zu zeigen, dass aMT6s und CGRP als Biomarker für die Cluster-Aktivität dienen können. Die Änderungen der aMT6s und CGRP-Spiegel durch die Gabe von Kortikosteroiden deuten auf eine Beeinflussung des trigeminalen und hypothalamischen Systems hin. Allerdings konnte in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Änderungen eine Konsequenz und nicht die Ursache der reduzierten Attackenfrequenz sind (91).

In einem nächsten Schritt wollten wir somit der Frage nachgehen, ob Methylprednisolon einen Einfluss auf die CGRP Ausschüttung in dem von uns vorangehend untersuchten Modell von mit IL-1 β stimulierten primären trigeminalen Ganglienzellen hat (88). Tatsächlich hemmte Methylprednisolon die IL-1 β - aber nicht die PGE₂-induzierte CGRP Freisetzung in kultivierten trigeminalen Ganglienzellen (92). Es ist bekannt, dass Methylprednisolon die PGE₂ Synthese durch Unterdrückung der COX-2 Aktivität blockiert (108). Die IL-1 β induzierte CGRP Freisetzung war in unserem Modell COX-2 abhängig (88). Wenn die Hemmung der Freisetzung von CGRP durch Methylprednisolon über die Verhinderung der PGE₂ Synthese

vermittelt wird, erklärt dieses, dass die direkte Induktion der CGRP Freisetzung durch PGE₂ in unserem Zellkulturmodell nicht durch Methylprednisolon blockiert werden kann (92). Auch wenn vorangehende Studien nachweisen konnten, dass IL-1 β und andere Zytokine bei Migräne- und Cluster-Kopfschmerzpatienten erhöht sind (27, 28, 78), ist ihre Beteiligung in der Pathophysiologie von Kopfschmerzen unverstanden. Die von uns demonstrierte Hemmung der durch das Zytokin IL-1 β vermittelten trigeminalen Aktivierung durch Methylprednisolon könnte jedoch einen potentiellen Wirkmechanismus für den präventiven Effekt von Kortikosteroiden auf den Cluster-Kopfschmerz und wiederkehrende Migräneattacken darstellen (92).

3.3 Bildgebende Studien zur Chronifizierung von Migräne

Um der Hypothese von verstärkten strukturellen Veränderungen im Gehirn bei chronischer Migräne nachzugehen, gelang es eine Kohorte von individuell nach Alter und Geschlecht abgestimmten Probanden mit chronischer Migräne, episodischer Migräne und gesunden Kontrollen (n=21, je Gruppe) im MRT zu untersuchen. Um einen möglichen Einfluss der Aura auf die Ergebnisse zu vermeiden wurden nur Migränepatienten ohne Aura eingeschlossen.

In der initialen Analyse von möglichen mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz mittels Diffusion tensor imaging (DTI) ergaben sich entgegen meiner Erwartung keine Veränderungen weder im Vergleich von chronischer Migräne mit episodischer Migräne noch im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ebenfalls zeigten sich keine Veränderungen im Vergleich von Probanden mit episodischer Migräne zu gesunden Kontrollen (93). Wir verwendeten in unserer Studie einen neueren Ansatz zur Auswertung mittels der sogenannten „tract-based spatial statistics“ (TBSS), der mittlerweile als Goldstandard der DTI-Analyse gilt (109). Vorangehende TBSS basierte DTI-Studien konnten bei Probanden mit episodischer Migräne Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen wie dem Corpus callosum und dem Gyrus cinguli nachweisen (58-61), die auch in einer Studie mit der Attackenfrequenz und Krankheitsdauer korrelierten (61). Allerdings waren die gezeigten Veränderungen auch in diesen Studien nicht einheitlich anatomisch lokalisiert. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen unseren negativen Ergebnissen und den vorangehenden Studien könnten das höhere Alter (CM: 49 ± 7.5 ; EM: 49.4 ± 7.6) und die längere Krankheitsdauer (CM: 26.71 ± 14.42 ; EM: 24.43 ± 8.3) in unserer Kohorte im Vergleich zu den anderen Studien sein (mittleres Alter zwischen 32 und 36, mittlere Krankheitsdauer zwischen 10 und 17 Jahren). Subtile Migräne-assoziierte Veränderungen könnten spezifisch in jüngeren Patienten mit Migräne zu sehen sein, wohingegen kleinere Veränderungen aufgrund von einer abnehmenden Integrität der weißen Substanz im Alter verdeckt sein könnten (110). Bemerkenswert ist, dass kürzlich veröffentlichte TBSS basierte DTI-Studien übereinstimmend mit unseren Ergebnissen auch keine Veränderungen in Patienten mit episodischer Migräne

ohne Aura finden konnten (111, 112). Weitere TBSS basierte DTI-Studien zur chronischen Migräne existieren bisher nicht. Basierend auf unseren Ergebnissen ergibt sich somit derzeit kein Hinweis darauf, dass die chronische Migräne ein Risikofaktor für fortschreitende mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz ist (93).

In einer zweiten Analyse mit der gleichen Kohorte ergab sich mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM), dass die Probanden mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz in der Amygdala und im Putamen aufwiesen (94). Wie in vorangehenden Studien (52, 53) stellte sich bei Probanden mit episodischer Migräne im Vergleich zu Kontrollen eine Abnahme der grauen Substanz insbesondere im Gyrus frontalis dar. Im direkten Vergleich von Probanden mit chronischer Migräne zu Probanden mit episodischer Migräne wiesen diese keine Änderungen auf. In einer gemeinsamen Korrelationsanalyse der Probanden mit chronischer und der mit episodischer Migräne zeigten sich Veränderungen der grauen Substanz, die mit der Kopfschmerzfrequenz assoziiert waren: Die Kopfschmerztag/Monat waren mit einem Anstieg des Volumens der grauen Substanz insbesondere im Temporallappen und einer Verminderung im Cuneus korreliert (94).

Eine Vielzahl von bildgebenden Studien hat strukturelle Veränderungen in der episodischen Migräne untersucht, es existieren jedoch nur wenige Studien zur chronischen Migräne. Valfre et al. verglichen in einer VBM Analyse 11 Probanden mit chronischer Migräne mit 16 Probanden mit episodischer Migräne, aber nicht mit gesunden Kontrollen. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen konnten die Autoren in diesem Gruppenvergleich bei Anwendung der gleichen statischen Schwelle ($p < 0.05$, FWE korrigiert für multiple Vergleiche) keine Veränderungen nachweisen. Durch Anwendung einer weniger konservativen statistischen Methode über eine „*small volume correction*“ für multiple Vergleiche ließ sich jedoch bei den Probanden mit chronischer Migräne eine Reduktion der grauen Substanz in der Amygdala, im Gyrus cinguli, frontalem Cortex und in der Insel nachweisen (54). Ein Vergleich der Ergebnisse ist nicht nur durch die unterschiedliche statistische Methode erschwert, sondern auch durch die unterschiedliche Patientenauswahl. Valfre et al. schlossen im Gegensatz zu unserer Studie auch Patienten mit Aura ein und die Probanden mit chronischer Migräne waren signifikant älter als die mit episodischer Migräne. Da es im Alter zu einem Rückgang der grauen Substanz kommt, könnte dieses die Studienergebnisse beeinflusst haben.

Eine weitere VBM Studie konnte bei Probanden mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen Rückgang der grauen Substanz im Frontal-, Temporal, und Okzipitallappen sowie im Precuneus und im Cerebellum nachweisen (113). Eine andere später veröffentlichte VBM Studie konnte hingegen bei Anwendung einer geeigneten statistischen Schwelle mit Korrektur für multiple Vergleiche keine Veränderungen bei Probanden mit

chronischer Migräne feststellen (114). Mögliche Erklärungen für die heterogenen Ergebnisse sind die Unterschiede in den Studiengruppen und der Zeitpunkt der Untersuchung. In unserer Studie war im Gegensatz zu den anderen beiden Studien (113, 114) die Anwendung einer stabilen Prophylaxe erlaubt und wurde von 43 % der Probanden mit chronischer Migräne verwendet. Ebenso war ein gleichzeitiger Medikamentenübergebrauch im Gegensatz zu der Studie von Coppola et al. (114) kein Ausschlusskriterium, dieser war bei 71% unserer Probanden mit chronischer Migräne vorhanden. Der Anteil an Probanden mit Medikamentenübergebrauch in unserer Kohorte entspricht der typischen Population eines tertiären Kopfschmerzzentrums und findet sich in ähnlicher Höhe auch in anderen Studien mit chronischer Migräne (115). Da es aber auch durch einen Medikamentenübergebrauch zu Veränderungen der grauen Substanz kommen kann (113), lässt sich ein Einfluss auf unsere Daten nicht ausschließen. Ein weiterer möglicherer Einflussfaktor auf die Plastizität des Gehirns ist der ictale Status des Patienten zum Zeitpunkt des Scans. Wir untersuchten nur kopfschmerzfremde Patienten, die seit mindestens 24 Stunden keine akute Kopfschmerzmedikation eingenommen hatten. Im Gegensatz hierzu hatten 2/3 der Patienten in der Studie von Lai et al. und 20% der Patienten bei Coppola et al. während der MRT Untersuchung Kopfschmerzen. Zwischen der ictalen und interiktalen Phase sind mittels VBM plastische Veränderungen des Gehirns bei Probanden mit episodischer Migräne beschrieben worden (116), so dass Unterschiede zwischen den Studien hierdurch wenigstens zum Teil erklärt werden könnten.

Die Amygdala ist eine wichtige Schaltstelle in der Interaktion zwischen Schmerz und negativen affektiven Zuständen (117). Sie verarbeitet nozizeptive Informationen und moduliert die emotionale Schmerzantwort. Hierdurch verbindet sie die Schmerzempfindungen und die emotionale Reaktion (118). Darüber hinaus könnte sie zu einer erhöhten Schmerzerwartung beitragen (119). In einem experimentellen Modell des neuropathischen Schmerzes konnten plastische Veränderungen der nozizeptiven Neurone in der Amygdala gezeigt werden, die mit der schmerzverbundenen Sensibilisierung korrelierten (120). Die von uns nachgewiesenen Veränderungen in der Amygdala könnten somit ein Hinweis auf eine gesteigerte emotionale Schmerzempfindung und erhöhte Schmerzempfindlichkeit durch eine Induktion des exzitatorischen Systems in der chronischen Migräne sein, wodurch die Attackeninitiierung durch eine erniedrigte Schwelle erleichtert sein kann (94).

Der deutlichste Unterschied dieser Studie im Vergleich zu vorherigen Studien zur Migräne und anderen chronischen Schmerzen ist der Nachweis einer Zunahme der grauen Substanz. In anderen Studien mit Schmerzpatienten war das Volumen der grauen Substanz in schmerzverarbeitenden Regionen größtenteils vermindert (121-124). Allerdings sind auch diese Studienergebnisse nicht einheitlich. So wiesen eine Studie bei Trigeminusneuralgie (125) und eine bei chronischen Rückenschmerzen (126) ebenfalls eine Zunahme des

Volumens der grauen Substanz in der Amygdala nach. In weiteren Studien zu anderen chronischen Schmerzzuständen (einschließlich hochfrequenter Migräne und Cluster-Kopfschmerz) war die graue Substanz in anderen schmerzverarbeitenden Regionen ebenfalls vermehrt (82, 127-129). Patienten mit episodischer Migräne, die in der ikталen Phase gemessen wurden, wiesen ein gesteigertes Volumen der grauen Substanz im Temporallappen, der Insel und im Nucleus lenticularis, aber keine Reduktion der grauen Substanz auf (116). Die durch uns gezeigten Veränderungen bei Patienten mit chronischer Migräne könnten somit eine Antwort auf die permanenten Schmerzattacken sein, die durch Umbauvorgänge im zentralen Nervensystem zu einer chronischen Sensibilisierung und permanenten Aktivierung der schmerzverarbeitenden Signalwege führt, ohne dass eine komplette Rückkehr zu einer interiktalen Phase erreicht wird (94). Die Hypothese eines kontinuierlichen ikтал-ähnlichen Zustandes wird auch durch klinische und elektrophysiologische Beobachtungen wie eine persistierende Allodynie (130) und kortikale Übererregbarkeit (131) bei Patienten mit chronischer Migräne gestützt.

4 Zusammenfassung

Primäre Kopfschmerzen wie die Migräne und der Cluster-Kopfschmerz gehen bei vielen betroffenen Patienten mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einher. Obwohl insbesondere die Migräne eine sehr häufige Erkrankung ist, sind die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Erkrankungen bisher nur unvollständig verstanden. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen ist notwendig, um den Bedürfnissen der Patienten nach neuen und besseren Therapien gerecht zu werden.

Die dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden experimentellen und klinischen Studien sollen dazu beitragen, das Wissen über pathophysiologische Mechanismen von trigeminal vermittelten primären Kopfschmerzen und deren Chronifizierung zu vertiefen.

In der Pathophysiologie der Migräne und des Cluster-Kopfschmerzes spielen das trigemino-vaskuläre System und das Neuropeptid CGRP eine Schlüsselrolle. Weiterhin sind wahrscheinlich auch Cyclooxygenasen als periphere Mediatoren und Zytokine wie IL-1 β in der Vermittlung der Schmerzen beteiligt. Wir konnten in einem primären Zellkulturmodell von trigeminalen Ganglienzellen aus Ratten zeigen, dass die Stimulation mit IL-1 β zu einer COX-2-abhängigen Freisetzung von CGRP in Gliazellen und Neuronen führt. Die in diesem Modell nachgewiesene funktionelle Verbindung zwischen COX-2, PGE₂ und CGRP könnte eine mögliche Erklärung für die Wirkweise von nicht-selektiven und selektiven COX-2 Inhibitoren in der Migräne sein.

Sowohl in der Migräne als auch im Cluster-Kopfschmerz sind Kortikosteroide kurzfristig wirksam, allerdings ist ihr Wirkmechanismus nicht bekannt. In einer klinischen Studie stellten wir fest, dass eine hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon bei Cluster-Kopfschmerzpatienten parallel zu einer deutlichen Reduktion der Kopfschmerzfrequenz die interiktalen CGRP-Plasmaspiegel und die Melatoninsekretion beeinflusst. Dieses impliziert eine Änderung der trigeminalen Aktivität und der hypothalamischen Funktion durch Kortikosteroide.

Die Hypothese einer möglichen Beeinflussung des trigeminalen Systems durch Kortikosteroide konnten wir in einer darauffolgenden Studie in dem gleichen Zellkulturmodell von trigeminalen Ganglienzellen untermauern. Die Gabe von Methylprednisolon unterdrückte die durch IL-1 β induzierte CGRP Freisetzung von trigeminalen Ganglienzellen. Hieraus lässt sich ableiten, dass dieses tatsächlich einen potentiellen Wirkmechanismus für den präventiven Effekt von Kortikosteroiden auf Cluster-Kopfschmerz und wiederkehrende Migräneattacken darstellen könnte.

Mittels bildgebender MRT-Studien konnten wir darstellen, dass die chronische Migräne mit strukturellen Veränderungen in der grauen, aber nicht in der weißen Substanz einhergeht. Im Gegensatz zu vorangehenden Arbeiten zeigten sich, unter Anwendung von konservativen statistischen Grenzen, keine Veränderungen bei Patienten mit episodischer Migräne. Die bei Probanden mit chronischer Migräne gefundenen Veränderungen in der Amygdala und im Putamen deuten darauf hin, dass die chronische Migräne mit Adaptationsvorgängen in Gehirnregionen einhergeht, die mit affektiven und kognitiven Verarbeitungen von Schmerzen verknüpft sind. Einige dieser Veränderungen waren mit der Kopfschmerzfrequenz der Probanden mit (episodischer und chronischer) Migräne korreliert. Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, dass die Migräne und die wiederkehrenden Schmerzattacken wie andere chronische Schmerzerkrankungen die Plastizität des Gehirns beeinflusst. Die Konsequenz könnte ein andauernder iktal-ähnlicher Zustand und eine chronische Sensibilisierung sein, die zu einer Fazilitation der Attacken und zu einer zunehmenden Chronifizierung der Migräne führt.

Zukünftige Arbeiten werden sich darauf konzentrieren, ob diese Veränderungen des Gehirns unter einer wirksamen präventiven Therapie reversibel sind und ob aus strukturellen und funktionellen Veränderungen auch prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf bestimmte Therapien abgeleitet werden können.

5 Liste der einbezogenen eigenen Publikationen

1. **Neeb L**, Hellen P, Boehnke C, Hoffmann J, Schuh-Hofer S, Dirnagl U, et al. IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE(2) synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PloS one*. 2011;6(3):e17360.
2. **Neeb L**, Anders L, Euskirchen P, Hoffmann J, Israel H, Reuter U. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35(4):317-26.
3. **Neeb L**, Hellen P, Hoffmann J, Dirnagl U, Reuter U. Methylprednisolone blocks interleukin 1 beta induced calcitonin gene related peptide release in trigeminal ganglia cells. *The journal of headache and pain*. 2016;17:19.
4. **Neeb L**, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache*. 2015;55(2):241-51.
5. **Neeb L**, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*. 2017;57(3):400-16.

6 Literaturangaben

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97(2):553-622.
2. Collaborators GDallaP. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-59.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343-9.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
5. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, et al. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia* 2017;37(10):979-89.
6. Diener H-C, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). 2018.
7. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia* 2015;35(11):996-1024.
8. Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramirez A, Marchese F, Pellesi L, Romoli M, et al. Triptans and CGRP blockade - impact on the cranial vasculature. *J Headache Pain* 2017;18(1):103.
9. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine : Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz* 2017;31(5):433-47. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne : Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.
10. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(5):38.
11. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871.
12. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003;6(5):422-31.
13. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996;119 (Pt 2):355-61.

14. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10(5):457-70.
15. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48(8):856-66.
16. Ray BS, Wolff HG. Experimental Studies on Headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;1:813-56.
17. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 2006;95(3):1298-306.
18. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 2011;60(3):82-9.
19. 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(1):131-6.
20. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33(1):48-56.
21. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81(14):1191-6.
22. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22(1):54-61.
23. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* 2018;58 Suppl 3:238-75.
24. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008;131(Pt 8):2192-200.
25. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004;142(7):1171-81.
26. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005;64(10 Suppl 2):S9-15.
27. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45(7):926-31.
28. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006;46(2):200-7.
29. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8(2):136-42.

30. Rasmussen MK, Binzer M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of migraine. *Curr Med Res Opin* 2001;17 Suppl 1:s26-9.
31. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, Diamond M, Goldstein J, Winner P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2004;62(9):1552-7.
32. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410(6827):471-5.
33. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010;169(2):683-96.
34. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-50.
35. Tajti J, Uddman R, Moller S, Sundler F, Edvinsson L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst* 1999;76(2-3):176-83.
36. Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, Wilderman A, Insel PA, Edvinsson L, et al. A second trigeminal CGRP receptor: function and expression of the AMY1 receptor. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(6):595-608.
37. Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res* 2001;909(1-2):112-20.
38. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8(7):679-90.
39. Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011;69(5):855-65.
40. Messlinger K, Neeb L. Migräne: Pathophysiologie. In: Gaul C, Diener HC, editors. Kopfschmerzen Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
41. May A. Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurol Sci* 2017;38(Suppl 1):125-30.
42. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365-91.
43. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48(8):1157-68.
44. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62(5):788-90.

45. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004;127(Pt 1):220-30.
46. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009;161(2):327-41.
47. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(1):93-100.
48. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache* 2007;47(4):531-9.
49. Lakhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. *Headache* 2013;53(1):46-66.
50. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291(4):427-34.
51. Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L, Yu D, von Deneen KM, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed* 2013;26(1):58-64.
52. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006;37(7):1765-70.
53. Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008;28(6):598-604.
54. Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48(1):109-17.
55. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008;48(7):1044-55.
56. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, Rubia K, Admiraal-Behloul F, Schoonman GG, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett* 2008;440(2):92-6.
57. Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008;28(1):1-4.
58. Yuan K, Qin W, Liu P, Zhao L, Yu D, Zhao L, et al. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum modulates inter-hemispheric resting state functional connectivity in migraine patients without aura. *PLoS One* 2012;7(9):e45476.
59. Szabo N, Kincses ZT, Pardutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, et al. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain* 2012;153(3):651-6.
60. Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia* 2013;33(1):34-42.

61. Yu D, Yuan K, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, et al. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *NMR Biomed* 2013;26(9):1103-12.
62. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28(6):614-8.
63. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366(9488):843-55.
64. May A. Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* 2015.
65. Bardos JN, Goadsby PJ, Dodick D, Leone M, Oakes TM, Martinez JM, et al. A Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients with Episodic Cluster Headache: Results from the 8-Week Double-Blind Treatment Phase (Plen02.004). *Neurology* 2019;92(15 Supplement):Plen02.004.
66. Kudrow L. Cluster headache. Mechanism and Management. Oxford: Oxford University Press; 1980.
67. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martinez E, Franco E, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003;24(5):318-21.
68. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005;25(4):290-5.
69. Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache* 1994;34(7):400-7.
70. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. [Familial occurrence of cluster headache]. *Ugeskr Laeger* 1995;157(36):4937-9. Familial forekomst af klyngehovedpine.
71. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, et al. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 2001;56(9):1233-6.
72. Gibson KF, Santos AD, Lund N, Jensen R, Stylianou IM. Genetics of cluster headache. *Cephalalgia* 2019;333102418815503.
73. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000;55(9):1328-35.
74. 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 (Pt 3):427-34.
75. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003;60(8):1360-2.
76. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia* 2001;21(2):145-50.
77. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002;125(Pt 5):976-84.

78. Martelletti P, Granata M, Giacobozzo M. Serum interleukin-1 beta is increased in cluster headache. *Cephalalgia* 1993;13(5):343-5; discussion 07-8.
79. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(2):207-13.
80. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352(9124):275-8.
81. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5(7):836-8.
82. Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn N, Diener HC, Katsarava Z, et al. Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *Neuroimage Clin* 2014;6:415-23.
83. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009;8(8):755-64.
84. Cunha JM, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2000;130(6):1418-24.
85. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci* 1999;19(9):3423-9.
86. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006;46 Suppl 1:S3-8.
87. Bowen EJ, Schmidt TW, Firm CS, Russo AF, Durham PL. Tumor necrosis factor-alpha stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem* 2006;96(1):65-77.
88. Neeb L, Hellen P, Boehnke C, Hoffmann J, Schuh-Hofer S, Dirnagl U, et al. IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE(2) synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS One* 2011;6(3):e17360.
89. Fanciullacci M, Alessandri M, Sicuteri R, Marabini S. Responsiveness of the trigeminovascular system to nitroglycerine in cluster headache patients. *Brain* 1997;120 (Pt 2):283-8.
90. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Grazi L, Moschiano F, Fraschini F, et al. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18(10):664-7.
91. Neeb L, Anders L, Euskirchen P, Hoffmann J, Israel H, Reuter U. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia* 2015;35(4):317-26.
92. Neeb L, Hellen P, Hoffmann J, Dirnagl U, Reuter U. Methylprednisolone blocks interleukin 1 beta induced calcitonin gene related peptide release in trigeminal ganglia cells. *J Headache Pain* 2016;17:19.

93. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache* 2015;55(2):241-51.
94. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache* 2017;57(3):400-16.
95. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372(9656):2115-23.
96. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol* 2009(194):417-49.
97. Zhang XC, Kainz V, Burstein R, Levy D. Tumor necrosis factor-alpha induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions. *Pain* 2011;152(1):140-9.
98. Yan J, Melemedjian OK, Price TJ, Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain* 2012;8:6.
99. Capuano A, De Corato A, Lisi L, Tringali G, Navarra P, Dello Russo C. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain* 2009;5:43.
100. Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res* 2008;1196:22-32.
101. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache* 2007;47(7):1008-23; discussion 24-5.
102. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci* 2007;27(10):2693-703.
103. Zimmermann K, Reeh PW, Aeverbeck B. S+ -flurbiprofen but not 5-HT₁ agonists suppress basal and stimulated CGRP and PGE₂ release from isolated rat dura mater. *Pain* 2003;103(3):313-20.
104. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18006.
105. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139(Pt 7):1987-93.
106. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993;13(5):309-17.
107. Markey SP, Higa S, Shih M, Danforth DN, Tamarkin L. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion. *Clin Chim Acta* 1985;150(3):221-5.

108. Santini G, Patrignani P, Sciulli MG, Seta F, Tacconelli S, Panara MR, et al. The human pharmacology of monocyte cyclooxygenase 2 inhibition by cortisol and synthetic glucocorticoids. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(5):475-83.
109. Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Rueckert D, Nichols TE, Miller KL, et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc* 2007;2(3):499-503.
110. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroradiological characterization of normal adult ageing. *Br J Radiol* 2007;80 Spec No 2:S99-108.
111. Tedeschi G, Russo A, Conte F, Corbo D, Caiazzo G, Giordano A, et al. Increased interictal visual network connectivity in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2016;36(2):139-47.
112. Szabo N, Farago P, Kiraly A, Vereb D, Csete G, Toth E, et al. Evidence for Plastic Processes in Migraine with Aura: A Diffusion Weighted MRI Study. *Front Neuroanat* 2017;11:138.
113. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, Lee PL, Kung YC, Lin CP, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2016;36(14):1324-33.
114. Coppola G, Petolicchio B, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Parisi V, et al. Cerebral gray matter volume in patients with chronic migraine: correlations with clinical features. *J Headache Pain* 2017;18(1):115.
115. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.
116. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Iacovelli E, Lepre C, Di Lorenzo C, et al. Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: a magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia* 2015;35(9):783-91.
117. Simons LE, Moulton EA, Linnman C, Carpino E, Becerra L, Borsook D. The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Hum Brain Mapp* 2014;35(2):527-38.
118. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10(3):221-34.
119. Ziv M, Tomer R, Defrin R, Hendler T. Individual sensitivity to pain expectancy is related to differential activation of the hippocampus and amygdala. *Hum Brain Mapp* 2010;31(2):326-38.
120. Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, Kato F. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain* 2007;127(1-2):161-72.
121. Barad MJ, Ueno T, Younger J, Chatterjee N, Mackey S. Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *J Pain* 2014;15(2):197-203.
122. May A. Structural brain imaging: a window into chronic pain. *Neuroscientist* 2011;17(2):209-20.

123. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage* 2013;74:352-8.
124. Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Floel A, Ringelstein EB, et al. Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain* 2011;152(4):904-11.
125. Desouza DD, Moayed M, Chen DQ, Davis KD, Hodaie M. Sensorimotor and Pain Modulation Brain Abnormalities in Trigeminal Neuralgia: A Paroxysmal, Sensory-Triggered Neuropathic Pain. *PLoS One* 2013;8(6):e66340.
126. Mao C, Wei L, Zhang Q, Liao X, Yang X, Zhang M. Differences in brain structure in patients with distinct sites of chronic pain: A voxel-based morphometric analysis. *Neural Regen Res* 2013;8(32):2981-90.
127. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, et al. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain* 2011;7:71.
128. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain* 2013;14(7):663-75.
129. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage* 2008;42(2):845-9.
130. Mathew PG, Cutrer FM, Garza I. A touchy subject: an assessment of cutaneous allodynia in a chronic migraine population. *J Pain Res* 2016;9:101-4.
131. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(1):57-63.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Anfertigung der meiner Habilitation zugrundeliegenden Arbeiten zur Seite gestanden, mich begleitet und auf vielfältige Weise unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt den Leitern der Arbeitsgruppen, bei denen ich experimentell und klinisch forschen konnte und die meinen wissenschaftlichen Werdegang entscheidend geprägt haben. In besonderer Weise danke ich Herrn Prof. Dr. Uwe Reuter, der mir die Faszination an der Pathophysiologie von Kopfschmerzen aufgezeigt und mich über meinen gesamten wissenschaftlichen und klinischen Werdegang tatkräftig unterstützt hat. Seine wertvollen Anregungen und Diskussionen haben zu dieser Habilitation maßgeblich beigetragen. Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Dirnagl und Herrn Prof. Dr. Josef Priller danken, dass ich die Möglichkeit hatte, in Ihren Laboren die experimentellen Arbeiten durchzuführen und von der wissenschaftlich anregenden und unterstützenden Atmosphäre der Experimentellen Neurologie und der Molekularen Psychiatrie profitieren konnte. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Jochen Fiebach, der meinem wissenschaftlichen Interesse eine neue Seite aufgezeigt hat, mich bei den bildgebenden Studien umfangreich unterstützt und mir gleichzeitig eine freie Entfaltung in seiner Arbeitsgruppe geboten hat.

Herrn Prof. Matthias Endres danke ich herzlich für die Unterstützung meiner Habilitationspläne und dass ich mich unter seiner Leitung in dem spannenden und vielfältigen Arbeitsumfeld der Klinik für Neurologie wissenschaftlich und klinisch entwickeln konnte.

Frau Dr. Heike Israel-Willner, Herrn PD Dr. Jan Hoffmann und Herrn PD Dr. Thomas Liman danke ich für die freundschaftliche, produktive und erfolgreiche Zusammenarbeit, sie hat vieles einfacher gemacht.

Nicht genug danken kann ich allen wissenschaftlichen, technischen und studentischen Mitarbeitern der AG Kopfschmerz, der Experimentellen Neurologie, der Molekularen Psychiatrie und der AG Neuroradiologie des CSB. Neben vielen anderen möchte ich insbesondere den Doktorand*innen Frau Linn Anders, Frau Dr. Kaili Bastian und Herr Dr. Peter Hellen sowie Frau Sonja Blumenau danken. Ohne ihre Unterstützung und Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Dr. Caroline Neeb und meinen Eltern für ihre andauernde Unterstützung, ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre Liebe danken, die mich nicht nur auf diesem Weg begleitet haben.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 02.09.2019

Dr. med. Lars Neeb