

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Auswirkung einer Clusterkopfschmerz-Prophylaxetherapie mit Methylprednisolon i.v. auf CGRP-Plasmaspiegel und 6-Sulfatoxy- Melatoninkonzentration im Sammelurin

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Linn Anders
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

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>

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	VI
Verzeichnis der Abkürzungen.....	VII
Abstrakt.....	VIII
Abstract	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Clusterkopfschmerz – eine primäre Kopfschmerzerkrankung.....	1
1.2 Clusterkopfschmerz – Therapie	3
1.2.1 Akuttherapie des CKS.....	3
1.2.2 Prophylaxetherapie des CKS	4
1.3 Clusterkopfschmerz - Pathophysiologie.....	5
1.3.1 Periphere Komponente – Die Aktivierung des Nervus trigeminus.....	5
1.3.2 Periphere Komponente – Die Rolle des Neuropeptides Calcitonin gene related Peptide (CGRP)	6
1.3.3 Periphere Komponente – Die Rolle des Neuropeptides pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP).....	7
1.3.4 Zentrale Komponente – Die Rolle des Hypothalamus.....	8
1.3.5 Zentrale Komponente – Das orexinerge System in der Pathophysiologie des CKS.....	9
1.3.6 Zentrale Komponente – Das Hormon Melatonin als Marker des zirkadianen Systems.....	9
1.3.7 Zentrale Komponente – Die funktionale Konnektivitätsänderung des ZNS	10
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	11
1.5 Hypothesen	12
1.5.1 Primärhypothesen.....	12
1.5.2 Sekundärhypothesen	12

2	Methodik	12
2.1	Patientenauswahl	12
2.1.1	Patientengruppe Clusterkopfschmerz	12
2.1.2	Kontrollgruppe Multiple Sklerose	13
2.2	Biomarker der Studie	14
2.3	Studiendesign und Therapie	14
2.3.1	Studiengruppe Clusterkopfschmerz	14
2.3.2	Kontrollgruppe Multiple Sklerose	18
2.4	Statistische Auswertung	18
2.5	Material	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Die Studienpopulation Clusterkopfschmerz	20
3.1.1	Demographische und klinische Basisdaten der CKS- Studienpopulation	21
3.1.2	Effekte der intravenösen Hochdosis-Methylprednisolontherapie auf die CKS-Attackenfrequenz	21
3.1.3	Die CGRP-Plasmakonzentrationen im Blut der V. jugularis externa der CKS-Studienpopulation	23
3.1.4	Die 6-Sulfatoxymelatoninkonzentrationen im Sammelurin der CKS-Studienpopulation	24
3.2	Die Kontrollpopulation Multiple Sklerose	25
3.2.1	Demographische und klinische Basisdaten der MS- Kontrollpopulation	26
3.2.2	Die CGRP-Plasmakonzentrationen im Blut der V. jugularis externa der MS-Kontrollpopulation im Vergleich zur CKS- Studienpopulation	26
3.2.3	Die 6-Sulfatoxymelatoninkonzentrationen im Sammelurin der MS-Kontrollpopulation im Vergleich zur CKS- Studienpopulation	29

4	Diskussion	31
4.1	Die Bedeutung von CGRP in der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes	31
4.2	Die Bedeutung von Melatonin in der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes ..	33
4.3	Der Stellenwert der Methylprednisolontherapie beim CKS	34
4.4	Limitationen der Studie	34
4.5	Zusammenfassung.....	36
	Literaturverzeichnis.....	38
	Eidesstattliche Versicherung	47
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	48
	Lebenslauf	49
	Danksagung.....	50

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Diagnosekriterien des Clusterkopfschmerzes der ICHD-3	2
Tabelle 2: Detaillierter Studienablauf	17
Tabelle 4: Demographische und klinische Basisdaten der CKS-Studiengruppe	21
Tabelle 5: Durchschnittliche Attackenzahl der CKS-Patienten (1 – 9) am Tag.....	22
Tabelle 6: CGRP-Plasmaspiegel der CKS-Patienten	24
Tabelle 7: Nächtliche aMT6s-Urinkonzentrationen der CKS-Patienten.....	25
Tabelle 8: Demographische und klinische Basisdaten der MS-Kontrollgruppe	26
Tabelle 9: CGRP-Plasmaspiegel im Vergleich	27
Tabelle 10: Nächtliche 6-Sulfatoxymelatonin-Urinkonzentrationen im Vergleich	29
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Fragestellung der Arbeit.....	11
Abbildung 2: Graphische Darstellung des Studiendesigns und der Therapie.....	15
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie	20
Abbildung 4: Durchschnittliche Zahl der CKS-Attacken / Tag im Verlauf der Studie.....	23
Abbildung 5: CGRP-Plasmaspiegel der V. jugularis externa vor, während und nach Gabe von Kortikosteroiden der Studienpopulation CKS im Vergleich zur Kontrollpopulation MS.....	28
Abbildung 6: Nächtliche 6-Sulfatoxymelatonin-Konzentrationen im 12-Stunden- Sammelurin vor, während und nach Gabe von Kortikosteroiden der Studienpopulation CKS im Vergleich zur Kontrollpopulation MS.....	30

Verzeichnis der Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
AK	Antikörper
aMT6s	6-Sulfatoxymelatonin
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CH	Cluster headache
CKS	Clusterkopfschmerz
COX-2	Cyclooxygenase-2
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EIA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
h	Stunden
i.v.	Intravenös
IHS	Internationale Kopfschmerz-Gesellschaft / International Headache Society
IL-1 β	Interleukin-1 β
MS	Multiple Sklerose
N.	Nervus
PACAP	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
s.c.	Subkutan
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SSN	Nucleus salivatorius superior
TCC	Trigeminocervikaler Komplex
TNC	Trigeminaler Nucleus caudalis
V.	Vena
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstrakt

Neben dem trigeminalen System ist der Hypothalamus eine zentrale Struktur in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes (CKS). Kortikosteroide sind hochwirksam in der Kurzzeitprävention des CKS, jedoch ist die Wirkweise nicht bekannt.

Calcitonin gene related peptide (CGRP) ist ein Biomarker für die Aktivierung des trigeminalen Systems im Clusterkopfschmerz. Die Melatoninproduktion ist bei Patienten mit CKS verändert und ist ein Hinweis auf eine hypothalamische Dysfunktion.

Wir untersuchten in einer prospektiven Kohorten Studie den Einfluss einer hochdosierten Stoßtherapie mit Methylprednisolon auf die CGRP-Plasmaspiegel und Melatonin-Synthese in Patienten mit episodischem CKS während einer Episode.

CKS-Patienten in der Cluster-Episode wiesen im Vergleich zur Remission erhöhte interiktale CGRP Plasmaspiegel auf. Die Gabe von Methylprednisolon führte parallel zu der Reduktion der Attackenfrequenz zu einer Normalisierung des CGRP Spiegels. Kortikosteroide könnten somit eine Hyperaktivität des trigeminalen Systems bei CKS unterdrücken und damit die Generierung von CKS-Attacken verhindern.

Die nächtliche Urinsekretion von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s), dem stabilen Metaboliten von Melatonin im Urin, war sowohl innerhalb als auch außerhalb der Episode vermindert. Dieses kann auf eine kontinuierliche Störung der hypothalamischen Funktion im CKS hinweisen. Die Gabe von Methylprednisolon führte bei den untersuchten CKS-Patienten zu einer transienten Erhöhung der erniedrigten nächtlichen aMT6s-Urinsekretion. Diese Erhöhung des Melatoninspiegels könnte auf eine mögliche vorübergehende Normalisierung der hypothalamischen Funktion durch die Kortikosteroidtherapie hinweisen.

Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit schubförmig-remittierender 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 Kortikosteroidtherapie beeinflusst.

Zusammenfassend gelang es zu zeigen, dass Kortikosteroide die CGRP Plasma- und aMT6s Urinspiegel beim CKS verändern. Diese Änderungen deuten auf eine Beeinflussung des trigeminalen und hypothalamischen Systems hin. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Änderungen eine Konsequenz und nicht die Ursache der reduzierten Attackenfrequenz sind.

Abstract

The trigeminal system and the hypothalamus play an important role in cluster headache (CH) pathophysiology. Corticosteroids are very effective in CH short-time prevention, but their mechanism of action is not understood.

Calcitonin gene related peptide (CGRP) served as a biomarker of activated trigeminal system and changed melatonin production as a biomarker of hypothalamic dysfunction in CH.

We hypothesized in a prospective cohort study that a course of high-dose methylprednisolone may influence the activity of the trigeminal system and the hypothalamus in episodic CH during the bout. Episodic CH patients had higher jugular vein CGRP plasma concentrations interictally in the bout compared to a complete remission state outside the bout.

Methylprednisolone led to a reduction of CH attacks and a normalization of CGRP plasma levels. We propose that corticosteroids are able to normalize the hyperactive state of the trigeminal system and thereby suppress the generation of CH attacks.

Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin (aMT_{6s}, melatonin's stable metabolite in urine) excretion was significantly reduced in CH patients during and outside the bout. The persisting low levels are a strong indicator of hypothalamic dysfunction in CH. Methylprednisolone led to a transient increase of reduced nocturnal aMT_{6s} urine excretion in CH patients. The increase of melatonin levels could indicate a transient normalization of hypothalamic dysfunction due to mechanisms modified by corticosteroid treatment.

Patients with an acute relapse of remittent relapsing multiple sclerosis (MS) undergoing a similar treatment regimen with high-dose methylprednisolone appeared to be a suitable control group. These patients did not show any significant changes of CGRP plasma levels or aMT_{6s} urine excretion due to similar treatment. In conclusion, this study could show that corticosteroid treatment alters CGRP plasma levels and aMT_{6s} urine levels in CH patients.

The alteration of CGRP plasma levels and melatonin secretion after corticosteroid administration can point out the influence of corticosteroids on the trigeminal nerve system and the hypothalamus.

However, we cannot entirely exclude that changes in CGRP and melatonin levels are rather a consequence than the cause of reduced attack frequency.

1 Einleitung

1.1 Clusterkopfschmerz – eine primäre Kopfschmerzzerkrankung

Der Clusterkopfschmerz (CKS) wird von der internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft (*International Headache Society* - IHS) als primäre Kopfschmerzzerkrankung klassifiziert. Der Kopfschmerz ist das Hauptsymptom der Erkrankung, ohne dass andere strukturelle Erkrankungen, wie beispielsweise ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine intrakranielle Raumforderung, vorliegen. Der CKS gehört zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen (1). Die Lebenszeit-Prävalenz beträgt 124 pro 100000 Einwohner und die 1-Jahres-Prävalenz 53 pro 100000 Einwohner. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 4,3 : 1 (2). Angehörige ersten Grades von Clusterkopfschmerzpatienten haben verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein 14- bis 48-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Clusterkopfschmerz zu erkranken. Bei Angehörigen zweiten Grades ist das Risiko ca. 2- bis 8-fach erhöht. Das erhöhte familiäre Risiko der Patienten mit CKS weist stark auf eine genetische Komponente der Erkrankung hin (2–4). Der CKS tritt gewöhnlich in einem Lebensalter von 20 – 40 Jahren erstmals auf (1). Nach 15 Jahren besteht der CKS bei bis zu 80 % der Patienten weiterhin, allerdings remittiert der Schmerz bei einigen Patienten im höheren Alter (5).

Man unterscheidet eine episodische und eine chronische Verlaufsform des CKS.

Die episodische Form der Erkrankung tritt mit 80 – 90% der CKS am Häufigsten auf (6). Dabei treten die Kopfschmerzattacken in Serien mit einer durchschnittlichen Dauer von 2 Wochen bis 3 Monate auf. Zwischen den Serien liegen Remissionszeiten, welche mindestens 3 Monate anhalten. Als Diagnosekriterien des episodischen CKS gelten zwei Clusterepisoden einer jeweiligen Dauer von 7 - 365 Tagen (unbehandelt) und einer dazwischenliegenden schmerzfreien Remissionsphase von mindestens 3 Monaten. Die Episoden zeigen einen zirkannualen Verlauf und treten bevorzugt im Frühjahr und Herbst auf (7). Seltener besteht ein primärer oder sekundär aus der episodischen Form entstandener chronischer Clusterkopfschmerz. Der chronische Clusterkopfschmerz ist durch eine Dauer von mindestens 1 Jahr ohne oder mit einem weniger als 3 Monate anhaltenden Remissionszeitraum definiert.

Während der Clusterepisoden kommt es regelmäßig zu Attacken (1). Die Cluster-Attacken sind gekennzeichnet durch relativ kurze unilaterale Kopf- und/oder Gesichtsschmerzattacken mit ipsilateralen autonomen Begleitsymptomen, wie zum Beispiel Tränen der Augen, konjunktivaler Rötung, Nasenfluss und/oder Nasenkongestion, Miosis und Ptosis, seltener auch

seitendifferentes Schwitzen. Über 90 % der Betroffenen zeigen in der Attacke eine ausgeprägte Bewegungsunruhe mit Umherlaufen (pacing around) oder Schaukeln des Oberkörpers (rocking). Die Attacken dauern zwischen 15 und 180 Minuten und treten mit einer Häufigkeit von einer Attacke jeden zweiten Tag und bis zu 8 Attacken am Tag auf. Sie sind überwiegend retro- oder periorbital lokalisiert und von maximaler Intensität (Numerische Rating-Skala bis 10/10). Im Krankheitsverlauf kann es bei 15-20 % der Betroffenen zu einem Seitenwechsel der Symptomatik kommen, jedoch nie zum simultanen beidseitigen Auftreten. Typisch für den CKS ist neben der zirkannualen die zirkadiane Rhythmik. Die Attacken treten vermehrt 1–2 Stunden nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden auf.(5–8).

Die Diagnose des Clusterkopfschmerzes wird nach den Kriterien der internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage (ICHD-3) gestellt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Diagnosekriterien des Clusterkopfschmerzes der ICHD-3 (1).

Diagnostische Kriterien:

- A. Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten¹ anhalten
- C. Einer oder beide der folgenden Punkte ist/sind erfüllt:
 - 1. mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz:
 - a. konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - b. nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 - c. Lidödem
 - d. Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 - e. Miosis und/oder Ptosis
 - 2. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
- D. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 jeden zweiten Tag und 8 pro Tag²
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Clusterattacken können typischerweise durch Alkoholgenuss, Histamin oder Nitroglycerin ausgelöst werden (1,6). Die Mehrheit der Clusterkopfschmerzpatienten raucht (9,10). Raucher mit episodischen CKS haben eine schwerere Manifestation des CKS mit längerer Episodendauer und einer höheren täglichen Attackenfrequenz. Da Nikotinkarenz den Verlauf des CKS nicht beeinflusst, scheint ein ursächlicher Zusammenhang unwahrscheinlich (11).

Obwohl das klinische Bild des CKS unter den primären Kopfschmerzerkrankungen besonders charakteristisch ist, wird die Diagnose oft erst spät gestellt und auch nur unzureichend wirksam therapiert. Die durchschnittlichen Zeiten von Krankheitsbeginn zu Diagnosestellung variieren von 2,6 Jahren in England bis 11 Jahre in Norwegen (12).

Die Lebensqualität der Patienten wird durch die Schmerzstärke und Attackenfrequenz erheblich beeinträchtigt. Die Lebenszeitprävalenz einer Depression ist bei CKS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung 2,8-fach höher und die 2,5-Jahresinzidenz 5,6-fach höher. Resultierend berichten 55 % der Patienten im Erkrankungsverlauf über suizidale Intentionen und 2 % über Suizidversuche. Trotzdem wird bei CKS selten die Diagnose einer Depression gestellt und behandelt (13). Unnötige operative Eingriffe an Zähnen und Nasennebenhöhlen erfolgen bei mehr als 20% der Patienten (14).

1.2 Clusterkopfschmerz – Therapie

Die Therapie des CKS wird unterschieden in die akute Attackenbehandlung und in die Dauertherapie zur Senkung der Frequenz und Schwere der Clusterattacken.

Leider liegen wenige kontrollierte Studien vor, so dass die meisten Therapien auf empirischen Werten beruhen.

1.2.1 Akuttherapie des CKS

Bei 60 - 80 % der Patienten führt eine Inhalation von 8 – 15 Litern 100 % Sauerstoff/min über eine geschlossene Mund-Nasen-Maske innerhalb von 15 Minuten zur Schmerzfreiheit (7,10).

Triptane [beispielsweise Sumatriptan 6 mg subkutan (s.c.) oder Zolmitriptan 5 mg nasal] zeigen ebenfalls eine sehr gute, rasch einsetzende Wirksamkeit. Innerhalb von 15 Minuten nach einer subkutanen Gabe von Sumatriptan 6 mg sind 48 - 75 % der Patienten schmerzfrei und nach einer intranasalen Gabe von 10 mg Zolmitriptan 12 - 28 % (15). Die Therapie mit Triptanen ist durch Kontraindikationen wie kardiale und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen sowie schwere arterielle Hypertonie eingeschränkt. Auch ist die Entstehung eines dumpf-drückenden Kopfschmerzes durch Triptanübergebrauch möglich. Die Unterbrechung des übermäßigen Konsums eines Kopfschmerzmedikamentes führt häufig zu Entzugskopfschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen. Die Entzugskopfschmerzen beim Triptanübergebrauch dauern im Mittel 4,1 Tage und treten bevorzugt bei Migränepatienten auf (16,17). Auch eine lokalanästhetische Blockade des Ganglion sphenoidale mit 4 - 10 %iger Lidocainlösung tief in

die Nase eingebracht kann zur Attackenbehandlung eingesetzt werden. Die Wirkung erfolgt durch die Hemmung parasymphathischer Reflexbahnen. Allerdings ist die Wirksamkeit der von Sauerstoff und Triptanen deutlich unterlegen (7,18).

1.2.2 Prophylaxetherapie des CKS

Das Ziel einer prophylaktischen Therapie beim CKS ist es die Clusterepisoden zu verkürzen und die Frequenz der Attacken zu reduzieren. Verapamil ist das Mittel der ersten Wahl als Prophylaxe bei episodischem und chronischem CKS. Unter Beachtung kardialer Nebenwirkungen (Bradykardie, verlängerte Reizüberleitungszeit) setzt die Wirkung innerhalb der ersten Behandlungswoche ein (19).

Lithium ist zur Prophylaxe des CKS zugelassen, muss jedoch aufgrund des engen therapeutischen Fensters und zahlreicher Nebenwirkungen (Hypothyreose, Tremor und Niereninsuffizienz) eng überwacht werden.

Topiramate scheint auch in der Prophylaxetherapie des CKS wirksam zu sein und kommt bei Kontraindikationen, Therapieversagen oder Nebenwirkungen von Verapamil und Lithium sowohl beim episodischen als auch chronischen CKS als zweite Wahl zum Einsatz. Zur Kontrolle der Nebenwirkungen wie Parästhesien, Stimmungsschwankungen und Sprachstörungen sollte es jedoch sehr langsam aufdosiert werden. Es liegen aktuell keine ausreichenden Studiendaten vor und es ist für diese Indikation nicht zugelassen. (7,20–22).

Eine ebenso eingeschränkte Evidenzlage gilt für Valproinsäure, Clomiphen, Gabapentin und Melatonin (20,23,24).

Orale Ergotamine werden aufgrund der Nebenwirkungen wie Ergotismus, Myokardinfarkt und Fibrosen als auch die synergistische Vasokonstriktion in Kombination mit Triptanen in der Praxis nicht mehr eingesetzt (20).

Zur Kurzzeitprophylaxe oder zur überbrückenden Therapie bei langsamen Wirkeintritt der anderen Prophylaktika werden häufig Kortikosteroide eingesetzt (6). Sie sind besonders geeignet bei anamnestic kurzen Clusterepisoden, überbrückend bis zum Einsetzen der Wirkung von Verapamil und zur kurzzeitigen Behandlung einer schweren Episode beim chronischen Clusterkopfschmerz. Unter verschiedenen Therapieschemata mit Kortikosteroiden kommt es zumeist zu einer raschen und deutlichen Reduktion der Attacken (25,26). Kurzfristig sind neben der oralen Gabe von 100 mg Prednison über 5 Tage mit anschließender Abdosierung auch hochdosierte intravenöse Pulstherapien (250-1000 mg) über 1-3 Tage möglich (26,27). In Studien kam es bei den meisten Patienten zu einer wenige Tage andauernden Remission mit

Einleitung

anschließender Rückkehr der Attackenfrequenz auf das Ausgangsniveau innerhalb von sieben Tagen. Wurde eine orale Therapie mit Prednison (90 mg über 2 Wochen, Abdosierung über 4 Wochen) angeschlossen, gelang während der oralen Therapie eine anhaltende Frequenzreduktion im Vergleich zu Patienten mit einer anderen Prophylaxe (25,26,28).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Wirksamkeit von oralem Prednison beim episodischen CKS konnte erstmals in einem doppelblinden, placebokontrollierten Design zeigen, dass Prednison kurzfristig eine wirksame, nebenwirkungsarme Clusterkopfschmerzprophylaxe bis zum Wirkeintritt von Verapamil darstellt (29).

Aufgrund der mit einer Steroidtherapie einhergehenden Nebenwirkungen (erhöhte Gefahr opportunistischer Infektionen, Cushing-Syndrom mit Stammfettsucht, arterieller Hypertonie, Osteoporose, Schlafstörungen) ist eine Langzeittherapie nicht indiziert. Der genaue Wirkmechanismus von Kortikosteroiden in der Clusterkopfschmerzprophylaxe ist nicht bekannt. Für den monoklonalen CGRP – Antikörper (AK) Galcanezumab konnte in einer Phase-3 Studie die Wirksamkeit in der Prophylaxe des episodischen Clusterkopfschmerzes gezeigt werden. Eine Zulassung zur Therapie des episodischen CKS liegt aktuell für die USA, jedoch nicht für Europa vor. Bei chronischen CKS konnte die Wirksamkeit nicht bestätigt werden (30,31).

1.3 Clusterkopfschmerz - Pathophysiologie

Die Klinik der strengen unilateralen trigeminalen Verteilung des Schmerzes, die ipsilaterale autonome Begleitsymptomatik und die zirkadiane Verteilung der Attacken gibt erste Hinweise auf die mögliche Pathophysiologie des CKS.

Aktuell geht man bei der Entstehung des CKS sowohl von einer Beteiligung des Nervus (N.) trigeminus, der kranialen Gefäße und des kranialen Parasympathikus als auch von einer Beteiligung des Hypothalamus und der schmerzverarbeitenden Areale aus. Allerdings ist die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes bis jetzt nur unvollständig verstanden.

1.3.1 Periphere Komponente – Die Aktivierung des Nervus trigeminus

Die Aktivierung des ersten Astes des N. trigeminus (N. ophthalmicus) durch Triggerfaktoren, wie Wetter, Alkoholkonsum, Histaminfreisetzung und strenge Gerüche führt zu starken unilateralen Kopfschmerzen und durch einen trigemino-autonomen Reflexbogen zu einer Aktivierung des parasympathischen oberen salivatorischen Kerngebietes. Dieser Reflexbogen scheint für die autonome Begleitsymptomatik der CKS verantwortlich zu sein. Es kommt durch

eine Änderung des Gefäßtonus zu einer Erhöhung der regionalen zerebralen Durchblutung, zu einer Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhoe und über eine Hemmung des Sympathikus zum meist inkompletten Horner-Syndrom mit Ptosis und Miosis (6,32).

Die Persistenz von CKS nach vollständiger Durchtrennung der sensiblen Wurzel des N. trigeminus deutet auf wichtige zentrale Komponenten des CKS hin (33).

Auch die gute Wirksamkeit der Triptane in der Therapie akuter CKS-Attacken gibt Hinweise auf die mögliche Pathophysiologie des CKS. Triptane können nach bisherigem Kenntnisstand während einer akuten CKS-Attacke die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Der außerhalb der Blut-Hirn-Schranke lokalisierte trigeminale kaudale nozizeptive Kernkomplex ist ein potentieller Angriffspunkt der Triptane, welche postsynaptische 5-Hydroxytryptamin_{1D} [5-HT_{1D}]- und 5-Hydroxytryptamin_{1B} [5-HT_{1B}]-Rezeptoren aktivieren (34).

Auch ein peripherer trigeminovaskulärer Effekt der Triptane ist denkbar (35). Das trigeminovaskuläre System umfasst die schmerzempfindlichen intrakraniellen Strukturen, die arteriellen Gefäße und die Sinus der Dura mater. Diese werden von A δ - und C-Fasern des N. trigeminus mit Ursprung im trigeminalen Ganglion innerviert (36,37).

1.3.2 Periphere Komponente – Die Rolle des Neuropeptides Calcitonin gene related Peptide (CGRP)

Im Zusammenhang mit Kopfschmerzen spielt neben anderen vasoaktiven Neuropeptiden besonders Calcitonin gene related Peptide (CGRP) eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung und Modulation des trigeminovaskulären Systems (38). Eine Freisetzung von CGRP erfolgt durch die Aktivierung von perivaskulären trigeminalen Neuronen (37,39).

CGRP ist der stärkste im Organismus vorkommende Vasodilatator und nimmt eine zentrale Funktion in der Pathophysiologie der Migräne und wahrscheinlich auch des CKS ein (40).

Es ist ein in unterschiedlichen Organsystemen exprimiertes Neuropeptid, besteht aus 37 Aminosäuren und wird durch dasselbe Gen wie Calcitonin kodiert. Während die C-Zellen der Schilddrüse v.a. Calcitonin exprimieren, werden durch alternatives „Splicing“ der mRNA zwei Unterformen gebildet: α -CGRP v.a. im peripheren und zentralen Nervensystem und β -CGRP im enterischen Nervensystem (41). Die trigeminalen Neurone enthalten bis zu 50 % α -CGRP (42).

CGRP ist auch ein Neurotransmitter in den peripheren und zentralen Fortsätzen der trigeminalen Nerven. Das CGRP lässt sich in den Neuronen der schmerzleitenden C-fasern finden und überträgt am synaptischen Spalt die nozizeptiven Informationen von primäre auf sekundäre trigeminale Neurone (42,43). Eine durch Triptane ausgelöste Blockade der CGRP Transmission

des trigeminalen Ganglions könnte die gute Wirksamkeit dieser Substanzgruppe ebenfalls erklären (44). Das trigeminale Ganglion ist auch ein möglicher Angriffspunkt des in den USA in der Prophylaxe des episodischen CKS eingesetzten CGRP-AK Galcanezumab, welcher die Blut-Hirn-Schranke ebenfalls nicht überwinden kann (30,44,45).

Als Marker der trigeminalen Aktivierung beim CKS ist CGRP sowohl während einer spontanen und durch Nitroglycerin-Infusion induzierten Clusterkopfschmerzattacke innerhalb einer Clusterepisode als auch interiktal im Vergleich zur Remission im Blut der ipsilateralen V. jugularis externa erhöht (32,46,47). Darüber hinaus kann eine intravenöse Gabe von CGRP beim chronischen CKS in der aktiven Phase und interiktal beim episodischen CKS Attacken provozieren. Diese Provokation gelang nicht in der Remissionsphase (48). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das zentrale Nervensystem (ZNS) eine alternierende Empfindlichkeit zur Auslösung von CKS-Attacken aufweist.

Eine spontane oder Sumatriptan-induzierte Remission der CKS-Attacken führte zu einem Abfall von CGRP (47).

1.3.3 Periphere Komponente – Die Rolle des Neuropeptides pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)

Das Neuropeptid pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) ist pharmakologisch dem parasymphatischen Neuropeptid vasoaktives intestinales Peptid (VIP) ähnlich und lässt sich sowohl im trigeminovaskulären System, dem Ganglion sphenopalatinum, dem Ganglion oticum als auch dem Ganglion trigeminale finden.

PACAP ist an der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems beteiligt und spielt in der Pathophysiologie des CKS und der Migräne wahrscheinlich eine wichtige Rolle (49–54). Die intravenöse Gabe von PACAP kann migräneartige Kopfschmerzen bei Gesunden auslösen und ist während einer akuten CKS-Attacke im Blutplasma erhöht (55–57).

PACAP kann die Aktivierung pathophysiologisch wichtiger Zentren des CKS, wie Nucleus salivatorius superior (SSN), Ganglion sphenopalatinum und Ganglion trigeminale, induzieren (58). Der SSN steuert sowohl die Sekretion der Speicheldrüsen Glandula submandibulare und Glandula sublingualis als auch die Sekretion der Tränendrüse. Eine Stimulation des SSN führt im Tiermodell zu einer Aktivierung des trigeminocervikalen Komplexes (TCC), welcher mit autonomen Symptomen wie Lakrimation und Rhinorrhoe assoziiert ist. Die therapeutische Gabe von Sauerstoff bei CKS inhibiert über den TCC die trigeminovaskuläre und autonome Aktivierung (59,60).

Eine isolierte Stimulation des Ganglion sphenopalatinum konnte zwar autonome Symptome, jedoch keine CKS-Attacken auslösen. Auch die Stimulation der nasalen Mukosa bei CKS-Patienten führte lediglich zur Lakrimation (61,62). Diese Studien zeigen, dass weder die Aktivierung des afferenten noch die Aktivierung des efferenten Weges des peripheren trigemino-autonomen Reflexes ausreichen, um eine CKS-Attacke zu provozieren. Dies unterstreicht zusammen mit der zirkadianen und zirkannualen Rhythmik des CKS die bedeutsame Rolle der zentralen Komponenten in der Pathophysiologie.

1.3.4 Zentrale Komponente – Die Rolle des Hypothalamus

Es gibt zahlreiche neuronale Verbindungen zwischen dem Hypothalamus und den Regionen des trigeminovaskulären Systems. Der Hypothalamus erhält sensorische Informationen, einschließlich nozizeptiver, aus dem kraniofazialen Innervationsgebiet des N. trigeminus und der posteriore Hypothalamus moduliert die Aktivität des TCC, einschließlich des trigeminalen Nucleus caudalis (TNC) (63–65).

Der CKS hat im Vergleich zu anderen Kopfschmerzentitäten durch die ausgeprägte nächtliche zirkadiane Rhythmik der Attacken und der tageslichtabhängigen, zirkannualen Verteilung der Episoden die stärkste chronobiologische Charakteristik. Die Schlafqualität ist sowohl bei episodischen als auch bei chronischen CKS-Patienten reduziert (66,67).

In der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes wurde bereits früh eine Störung der biologischen Uhr im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) innerhalb des Hypothalamus diskutiert (6). Der SCN reguliert lichtabhängig die zirkadiane, vor allem nächtliche Melatoninsekretion der Epiphyse. In Übereinstimmung zeigte sich in funktionellen Bildgebungsstudien mittels der Positronen-Emissionstomographie (PET) eine Zunahme der ipsilaterale Aktivierung des posterioren Hypothalamus und anderer mit der Schmerzverarbeitung assoziierter Strukturen während einer akuten, durch Nitroglycerin ausgelösten Clusterkopfschmerzattacke beim chronischen CKS im Vergleich zur Remission bzw. einer gesunden Kontrollgruppe (68,69). Eine ähnliche hypothalamische Aktivierung konnte auch während einer spontanen Attacke beobachtet werden (70,71). Auch zeigte sich bei CKS-Patienten eine Zunahme der grauen Substanz im inferioren posterioren Hypothalamus (69,72). Zwischenzeitlich wurde dieser Befund aufgrund fehlenden Reproduzierbarkeit diskutiert (73), jedoch bestätigt eine neuere Studie diese Beobachtung (72).

Bei CKS-Patienten konnte in der Magnetresonanztomographie ein reduzierter N-Acetylaspartat/Kreatin-Quotient im Hypothalamus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe

gezeigt werden. Die Reduktion des neuronalen Markers N-Acetylaspartat bei CKS-Patienten, auch in Remission, spricht für eine persistierende hypothalamische Dysfunktion (74,75).

Auch die Reduktion der Attackenfrequenz und -intensität durch eine tiefe Hirnstimulation des posterioren Hypothalamus bei therapierefraktären chronischen CKS sprechen für eine Beteiligung des Hypothalamus in der Pathophysiologie (76–80).

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse die Annahme, dass eine Dysfunktion des Hypothalamus eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des CKS spielt.

1.3.5 Zentrale Komponente – Das orexinerge System in der Pathophysiologie des CKS

Darüber hinaus scheint das orexinerge System des Hypothalamus eine Rolle in der Pathophysiologie des CKS zu spielen. So führt eine Injektion von Orexin A in den posterioren Hypothalamus der Ratte zu einer Aktivierung von Neuronen des TNC und eine Injektion von Orexin B zu einer Inhibierung (81). Bei CKS-Patienten konnte während einer Episode eine erniedrigte Konzentration von Orexin A im Liquor cerebrospinalis gemessen werden. Dies könnte auf eine Insuffizienz des absteigenden antinozizeptiven Signalweges des Hypothalamus oder auf ein Epiphänomen der schmerzregulierenden hypothalamischen Aktivität hinweisen (82). Zusätzliche Evidenz für die Beteiligung des orexinergen Systems in der Pathophysiologie des CKS liefern humangenetische Studien einer Assoziation eines Polymorphismus des Orexin-Rezeptor 2-Gens mit dem Erkrankungsrisiko für CKS (83).

Dem Clusterkopfschmerz liegt wahrscheinlich eine zentrale Dysfunktion zugrunde, die zu einer für die Auslösung einer Clusterkopfschmerzattacke notwendigen Enthemmung des hypothalamisch-trigeminalen Signalweges führt (84).

1.3.6 Zentrale Komponente – Das Hormon Melatonin als Marker des zirkadianen Systems

Die Funktion und Rhythmik des SCN im Hypothalamus spiegelt sich in der zirkadianen Melatoninsekretion der Epiphyse wider. Melatonin gilt als Marker des zirkadianen Systems. Informationen über die Umgebungshelligkeit werden von der Retina neuronal codiert und führen bei Lichtwahrnehmung über eine Inhibition des SCN zu einer Suppression der Melatoninsynthese. Fehlt bei nächtlicher Dunkelheit die Suppression durch den Helligkeitsreiz steigt die Melatoninsynthese (85,86).

Bei CKS-Patienten konnte eine Störung der zirkadianen Rhythmik vieler Hormone, wie Melatonin, Cortisol und Testosteron, gezeigt werden (87–90).

CKS-Patienten haben keinen signifikanten Melatonin Rhythmus und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppen eine dauerhaft erniedrigte nächtliche Melatoninsekretion.

Der 24-Stunden Melatoninspiegel im Blutplasma ist während einer CKS-Episode erniedrigt und die Ausscheidung von Melatonin im Urin ist auch in Remission erniedrigt. Während einer akuten CKS-Episode zeigt sich ein reduziertes Maximum der nächtlichen Melatoninausscheidung im Urin im Vergleich zur Remission (87,91–94).

Ungefähr 70% des zirkulierenden Melatonins wird über den stabilen Metaboliten 6-Sulfatoxy-Melatonin (aMT6s) im Urin ausgeschieden. Der aMT6s-Spiegel im Urin korreliert mit dem Melatonin-Plasma-Spiegel und kann zur Beurteilung der pinealen Melatoninsekretion herangezogen werden (95). Der nächtliche aMT6s-Spiegel war bei CKS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger und zeigte keine zirkadiane Rhythmik. Die auch in der Remissionsphase veränderte Sekretion von aMT6s deutet auf eine schmerzunabhängige Dysfunktion hin (91).

1.3.7 Zentrale Komponente – Die funktionale Konnektivitätsänderung des ZNS

Aufgrund des großen Fortschrittes der Bildgebung des ZNS, insbesondere der Einführung von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), die während des Ruhezustandes („resting state“) des Gehirns durchgeführt werden kann, konnten neue Erkenntnisse hinsichtlich der Pathophysiologie des CKS gewonnen werden. Im ruhenden Gehirn herrscht immer ein bestimmtes Maß an Hintergrundaktivität. Diese spontanen Aktivitäten korrelieren mit der lokalen neuronalen Aktivität und können als Folge neuronaler Kopplungen mono- und polysynaptischer Verbindungen angesehen werden (96).

Bei CKS-Patienten konnten auch in Remission in resting-state fMRT-Studien funktionale Konnektivitätsänderungen des Gehirns temporal, frontal, somatosensorisch und in verschiedenen Netzwerken festgestellt werden. Die während einer Episode festgestellten funktionalen Konnektivitätsänderungen traten auch außerhalb der traditionellen schmerzverarbeitenden Regionen in verschiedenen kortikalen Gebieten innerhalb der Netzwerke auf (97,98). Unklar bleibt zum jetzigen Zeitpunkt, ob die festgestellten Veränderungen der funktionalen Netzwerke pathognomisch für CKS oder lediglich Ausdruck des akuten Schmerzes sind.

Übereinstimmend deuten die Studien daraufhin, dass sowohl der Hypothalamus als auch die diencephale-mesencephale Übergangsregion eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des CKS spielen (99).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Der genaue Wirkmechanismus von Kortikosteroiden und deren Angriffspunkt in der CKS-Prophylaxetherapie ist nicht bekannt.

Die vorliegende Arbeit soll untersuchen welche Auswirkung eine hochdosierte intravenöse Methylprednisolontherapie auf

1. den CGRP – Plasmaspiegel im Blut der V. jugularis externa
2. die 6 – Sulfatoxymelatoninkonzentration im 2 x 12-Stunden (h) – Sammelurin

bei Clusterkopfschmerzpatienten während einer Episode hat?

Der Plasmaspiegel von CGRP und die 6-Sulfatoxymelatoninkonzentration im Sammelurin dienen als Biomarker der trigeminalen und hypothalamischen Funktion innerhalb und außerhalb einer Clusterkopfschmerzepisode (zur schematischen Darstellung siehe Abbildung 1).

Zur Überprüfung der Beeinflussung spezifischer Effekte durch die Hochdosis – Methylprednisolontherapie in der CKS-Pathophysiologie wurden Patienten mit einem akuten Schub einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) als Kontrollgruppe eingeschlossen.

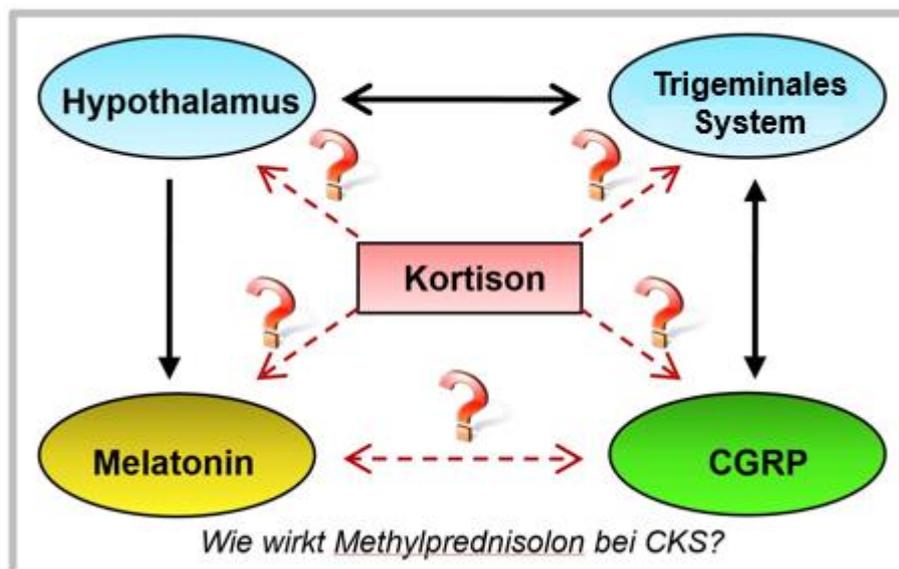


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Fragestellung der Arbeit

1.5 Hypothesen

1.5.1 Primärhypothesen

- Eine hochdosierte Methylprednisolontherapie zu Beginn einer CKS-Episode führt zu einer Reduktion der CGRP-Ausschüttung.
- Eine hochdosierte Methylprednisolontherapie zu Beginn einer CKS-Episode führt zu einem Anstieg der nächtlichen aMT6s-Konzentration im 2 x 12h-Sammelurin.

1.5.2 Sekundärhypothesen

- Der CGRP-Plasmaspiegel ist innerhalb einer CKS-Episode höher als außerhalb der Episode.
- Die hochdosierte Methylprednisolontherapie zu Beginn einer CKS-Episode führt zu einer Frequenzreduktion der CKS-Attacken.

2 Methodik

2.1 Patientenauswahl

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA1/208/08) geprüft und ein positives Votum lag vor Einschluss des ersten Patienten vor. Alle Studienteilnehmer, sowohl die CKS- als auch die Kontrollgruppe, gaben vor Studieneinschluss nach Studienaufklärung ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

2.1.1 Patientengruppe Clusterkopfschmerz

Die Suche von Patienten mit Clusterkopfschmerzen für die Studie erfolgte im November 2008 über das SAP-Anwendungsportal der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit der ICD-10 Nummer für Clusterkopfschmerzen G44.0 in einem Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.10.2008. Es wurden 109 Clusterkopfschmerzpatienten am 24.11.2008 postalisch auf den Beginn und das Ziel der Studie aufmerksam gemacht und um Vorstellung und Teilnahme gebeten. Weiterhin wurden Patienten direkt in der Kopfschmerzsprechstunde der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie am Campus Charité Mitte auf die Studie angesprochen und nach ihrer Teilnahmebereitschaft gefragt.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in dem Zeitraum von Oktober 2008 bis Mai 2009. Die Einschlusskriterien waren ein Alter ≥ 18 Jahre, das Vorliegen eines episodischen CKS nach IHS-Klassifikation mit einer aktuell nicht länger als 14 Tage andauernden Episode mit mindestens einer Attacke am Tag und Indikation zur kurzfristigen intravenösen Prophylaxetherapie mit Methylprednisolon. Mindestens eine CKS-Episode mit einer Mindestlänge von 6 Wochen musste vor der aktuellen Episode aufgetreten sein.

Die Ausschlusskriterien waren andere primäre Kopfschmerzen, die Einnahme von in der Prophylaxe des CKS eingesetzter Medikamente, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Steroiden und/oder Verapamil, pathologische neurologische Untersuchung, akute Infektion, vorbestehende Immunsuppression des Patienten / bekannte HIV-Infektion, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nieren- oder Lebererkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit, Alkohol-, Medikamenten- oder Substanzmissbrauch in der Anamnese, konsumierende Erkrankungen, Blut-Gerinnungsstörungen sowie die Einnahme von Cumarinderivaten.

2.1.2 Kontrollgruppe Multiple Sklerose

Als Kontrollgruppe wurden zwischen Oktober 2011 und Mai 2012 Patienten rekrutiert, die einen akuten Schub einer schubförmig-remitterenden Multiplen Sklerose (MS) nach den Kriterien von McDonald 2010 (100) aufwiesen und zur hochdosierte intravenösen Methylprednisolontherapie stationär in die neurologische Klinik des Campus Charité Mitte aufgenommen wurden. Bevorzugt wurden Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer und milden klinischen Symptomen in die Studie eingeschlossen. Der EDSS (Expanded Disability Status Scale) sollte kleiner 2,5 sein. Eine gleichzeitige immunmodulatorische Therapie war erlaubt, jedoch keine Änderung der Medikation während der Studie.

Die Ausschlusskriterien der CKS-Studienteilnehmer wurden bis auf die pathologische neurologische Untersuchung übernommen. Darüber hinaus führten magnetresonanztomographisch festgestellte Läsionen des Hypothalamus oder in den anatomischen Strukturen des trigeminalen Systems zum Ausschluss von der Studie.

Die Studienteilnehmerzahl beider Gruppen ergab sich aus der Anzahl der Vorstellungen von Patienten mit akuter CKS-Episode bzw. mit einem akuten MS-Schub während der Einschlussphasen, dem Vorliegen von Kontraindikationen zum Studieneinschluss und der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

2.2 Biomarker der Studie

Um die Aktivität des trigeminalen Systems zu bestimmen, wurde die CGRP-Plasmakonzentration im Blut der V. jugularis externa gemessen.

Zur Bestimmung des Aktivitätslevels des hypothalamischen Systems wurde 6-Sulfatoxymelatonin im Tages-12h-Sammelurin und Nacht-12h-Sammelurin gemessen.

2.3 Studiendesign und Therapie

2.3.1 Studiengruppe Clusterkopfschmerz

Die Indikation zur Durchführung einer Clusterkopfschmerzprophylaxetherapie mit Methylprednisolon i.v. wurde unabhängig und nicht studienbedingt gestellt.

Es erfolgte die Gabe von Methylprednisolon 1000 mg/Tag i.v. um jeweils 09.00 Uhr über 3 Tage, gefolgt von 3 Tagen Prednisolon oral 80 mg/Tag mit anschließender Abdosierung von Prednisolon in 20 mg Schritten alle 2 Tage. Zum Ausschluss einer Bradykardie und ausgeprägten Erregungsleitungsstörungen als Kontraindikation gegen die Gabe von Verapamil wurde ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Sofern eine bestätigte Wirksamkeit und keine Kontraindikationen gegen Verapamil vorlagen, erfolgte nach der ersten Dosisreduktion der oralen Prednisolontherapie die Aufdosierung von Verapamil bis auf 420 mg/Tag innerhalb von 1 Woche. Die Therapie mit Verapamil wurde bis zum Ende der CKS-Episode fortgeführt (siehe Abbildung 2).

Die Patienten dokumentierten die Frequenz, Dauer und Intensität der Kopfschmerzattacken in einem schriftlichen Kopfschmerztagebuch. Die Dokumentation begann mindestens 3 Tage vor der ersten intravenösen Methylprednisolontherapie und wurde bis zum Ende der CKS-Episode fortgesetzt.

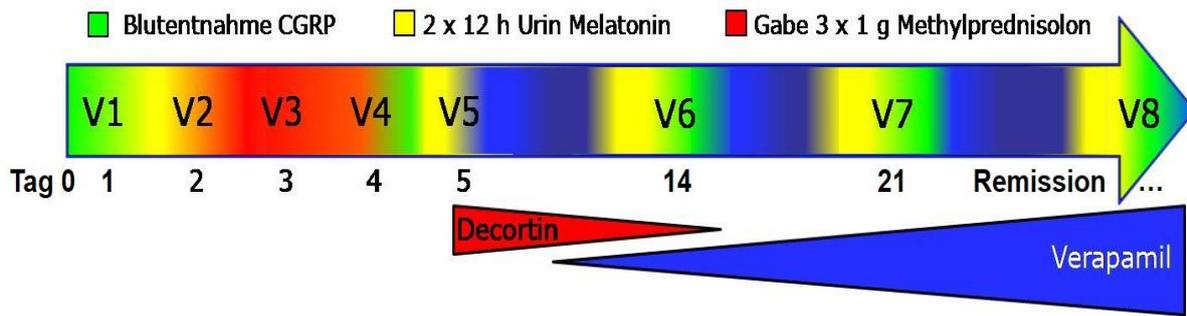


Abbildung 2:

Graphische Darstellung des Studiendesigns und der Therapie. Patienten führen bis V8 ein Kopfschmerztagebuch. V: Visite, CGRP: Calcitonin gene related peptide, h: Stunden.

2.3.1.1 Messung Calcitonin gene related peptide im Blutplasma

Die Messung des Calcitonin gene related peptide - Spiegels im Blutplasma erfolgte im Rahmen einer Blutentnahme aus der zum Kopfschmerz ipsilateralen Vena jugularis externa vor der ersten intravenösen Methylprednisolontherapie (Tag 0), 1 Stunde nach der letzten intravenösen Methylprednisolontherapie (Tag 4), am Ende der oralen Prednisolontherapie (Tag 14) und 1 Woche später (Tag 21). Außerhalb der CKS-Episode, definiert durch eine Schmerzfreiheit ohne Prophylaxetherapie für mindestens 2 Monate, wurde eine weitere Blutentnahme durchgeführt (siehe Tabelle 2). Alle Blutentnahmen erfolgten in einem Mindestabstand von 4 Stunden zur letzten Attacke zwischen 8.00 und 11:00 Uhr. Da CGRP eine kurze Halbwertszeit von 7 – 10 Minuten hat, war ein Einfluss vorhergehender Attacken auf die CGRP-Plasmakonzentration unwahrscheinlich (101).

Die Blutentnahmen erfolgten in gekühlte, mit 0.117 ml einer 15% Ethylendiamintetraacetat (EDTA) und 500 µl Aprotinin vorbereiteten Röhren (Sigma Aldrich, München). Nach der Blutentnahme folgte eine sofortige Zentrifugation bei 2000 g für 15 Minuten bei 6 °C. Das Plasma wurde in Polypropylenröhren (Eppendorf, Hamburg) überführt und in aliquoten Teilen bei -80 °C aufbewahrt. Die Konzentration von CGRP im Plasma wurde mit einem kommerziellen enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (EIA) für CGRP gemäß den Angaben der Herstellerfirma (SPIbio, Montigny le Bretonneux, Frankreich) bestimmt.

2.3.1.2 Messung 6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration im Sammelurin

Zur Bestimmung der 6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration wurde von den CKS-Patienten 2 x 12h Sammelurin (8 Uhr – 20 Uhr und 20 Uhr – 8 Uhr) vor der ersten intravenösen Methylprednisolongabe (Tag 1 – 2), nach der letzten intravenösen Methylprednisolongabe (Tag 4 – 5), am Ende der oralen Prednisolontherapie (Tag 13 – 14), eine Woche später (Tag 20 – 21) und außerhalb der CKS-Episode gesammelt (siehe Tabelle 2).

Die Patienten füllten nach Anleitung jeweils Proben der gesammelten 12h-Sammelurine in sterile Röhrchen (BD Vacutainer, Heidelberg) unter Notierung der Gesamtmenge ab.

Die Proben wurden für 5 Minuten bei 2000 g zentrifugiert, in Polypropylenröhrchen (Eppendorf, Hamburg) überführt und in aliquoten Teilen bei -20 °C aufbewahrt. Die Konzentration von aMT6s im Sammelurin wurde mit einem kommerziellen EIA gemäß den Angaben der Herstellerfirma (Bühlmann Labs, Schweiz) bestimmt. Die 12-Stunden-aMT6s-Konzentration wurde durch Multiplikation mit der Gesamturinmenge bestimmt.

Alle Proben wurden hinsichtlich der Patientenidentifikation, Gruppenzugehörigkeit und des Zeitpunkts der Gewinnung verblindet.

Tabelle 2: Detaillierter Studienablauf

Tag	Visite	Inhalt
Tag 0		Anamnese, Untersuchung, Blutdruck/Puls, Prüfung Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung, Einverständniserklärung, Routineblutentnahme (Blutbild, CRP, Elektrolyte), Blutentnahme für CGRP-Plasmaspiegel , Urin-Status. Bei gebärfähigen Frauen Schwangerschaftstest. Ausgabe der Sammelgefäße und Kopfschmerz-Tagebuch. 2 x 12h Sammelurin durch Patienten zu Hause (6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration).
Tag 1	Visite 1	Abgabe des Sammelurins.
Tag 2	Visite 2	Dokumentation Ereignisse. Blutentnahme. RR/Puls. 1. Gabe von 1000 mg Methylprednisolon i.v..
Tag 3	Visite 3	Dokumentation Ereignisse und Nebenwirkungen. RR/Puls. 2. Gabe von 1000 mg Methylprednisolon i.v..
Tag 4	Visite 4	Dokumentation Ereignisse. RR/Puls. 3. Gabe von 1000 mg Methylprednisolon i.v.. Blutentnahme für CGRP-Plasmaspiegel . Verschreibung von Prednisolon oral 80mg/Tag für drei Tage, anschließend Abdosierung in 20 mg Schritten alle zwei Tage und Beginn mit Aufdosierung Verapamil (sofern keine Kontraindikationen vorliegen). 2 x 12h Sammelurin durch Patienten zu Hause (6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration).
Tag 5	Visite 5	Abgabe des Sammelurins. Dokumentation Ereignisse. RR/Puls. Blutbild, Elektrolyte, CRP.
Tag 13		2 x 12h Sammelurin durch Patienten zu Hause (6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration).
Tag 14	Visite 6	Dokumentation etwaiger Ereignisse. RR/Puls. Abgabe Sammelurin. Blutentnahme für CGRP-Plasmaspiegel . Zwischenauswertung CKS-Tagebuch.
Tag 20		2 x 12h Sammelurin durch Patienten zu Hause (6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration).
Tag 21	Visite 7	Abgabe des Sammelurins. Blutentnahme für CGRP-Plasmaspiegel . Auswertung CKS-Tagebuch.
Remission	Visite 8	Blutentnahme für CGRP-Plasmaspiegel , 2 x 12h Sammelurin durch Patienten (6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration). Abgabe des Sammelurins.

2.3.2 Kontrollgruppe Multiple Sklerose

Das Studiendesign der MS-Kontrollgruppe entspricht dem der CKS-Patienten, jedoch entfiel aufgrund der unterschiedlichen klinischen Verläufe der Erkrankungen die letzte Blutentnahme und Abgabe des Sammelurins (Remission).

2.4 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Stichprobenergebnisse wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft.

Zur Feststellung, ob die mittlere CGRP-Plasmakonzentration und die mittlere aMT6s-Urinkonzentration signifikant zwischen den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Probanden abweicht, fand die einfaktorische Varianzanalyse Anwendung. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität wurde mittels Mauchly – Sphärizität – Test geprüft.

Im Falle des Vorliegens der Sphärizität und signifikanter einfaktorischer Varianzanalyse konnte der Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben zum Vergleich der mittleren CGRP-Plasmakonzentrationen und mittleren aMT6s-Urinkonzentrationen zu den Ausgangskonzentrationen angewandt werden.

Die Alphafehler-Kumulierung der p-Werte der posttherapeutischen Phase wurde durch die Bonferroni-Holm-Prozedur für multiple Vergleiche korrigiert.

Die mittleren CGRP-Plasmakonzentrationen und mittleren aMT6s-Urinkonzentrationen der CKS-Studiengruppe wurden mittels t-Tests für ungepaarte Stichproben zu den jeweils korrespondierenden Punkten der MS-Kontrollgruppe verglichen. Demographische Gruppendifferenzen wurden anhand des t-Tests für ungepaarte Stichproben oder anhand des exakten Fisher-Tests bewertet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit SPSS-Statistics (Version 20.0, IBM, Armonk, NY, USA).

2.5 Material

Produkt	Hersteller
Alkoholisches Hautantiseptikum	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt
Butterfly Flügelkanüle 21 G grün	ICU Medical Germany GmbH, Lüdenscheid
EDTA-Röhrchen	Sigma Aldrich, München
EIA zur aMT6s-Bestimmung	Bühlmann Labs, Schweiz
EIA zur CGRP-Bestimmung	SPIbio, Montigny le Bretonneux, Frankreich
Einmal-Injektionskanüle Sterican, Gr. 16/18	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Elektrolyt Infusionslösung 153 N	Berlin-Chemie AG, Berlin
Fixierpflaster Leukosilk, 2,5 cm	BSN medical GmbH & Co. KG, Hamburg
Methylprednisolon	Sanofi-Aventis, Frankfurt
Microsoft Office Excel 2010	Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim
MRX Microplate Reader	Dynex Technologies, Chantilly, USA
Periphere Venenverweilkanüle, G 20 rosa	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Polypropylenröhrchen	Eppendorf GmbH, Hamburg
Spritze BD Discardit II, 5 ml, 10 ml	Becton Dickinson, Fraga (Huesca), Spanien
SPSS-Statistics Version 20.0	IBM, Armonk, NY, USA).
Standard-Infusionsgerät Intrafix Primeline	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Venenstauer	Prämeta, Troisdorf
Zellstoffpads	Lohmann&Rauscher, Wien, Österreich
Zentrifuge	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg

3 Ergebnisse

3.1 Die Studienpopulation Clusterkopfschmerz

Von 22 episodischen CKS-Patienten, die auf einen möglichen Studieneinschluss untersucht wurden, erfüllten 10 CKS-Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Ausschlussgründe waren bei 8 Patienten eine länger als 14 Tage bestehende CKS-Episode, eine bereits erfolgte Einnahme von CKS-Prophylaxemedikamenten oder die Unfähigkeit oder Ablehnung Urin zu sammeln. 4 CKS-Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie nach der Aufklärung über die Studie ab.

10 CKS-Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Ein CKS-Patient sammelte allerdings den Urin unzuverlässig und ging im Verlauf der Studie verloren (lost to follow-up).

Insgesamt schlossen 9 CKS-Patienten die Studie ab und gingen in die finale Analyse ein (siehe Abbildung 3).

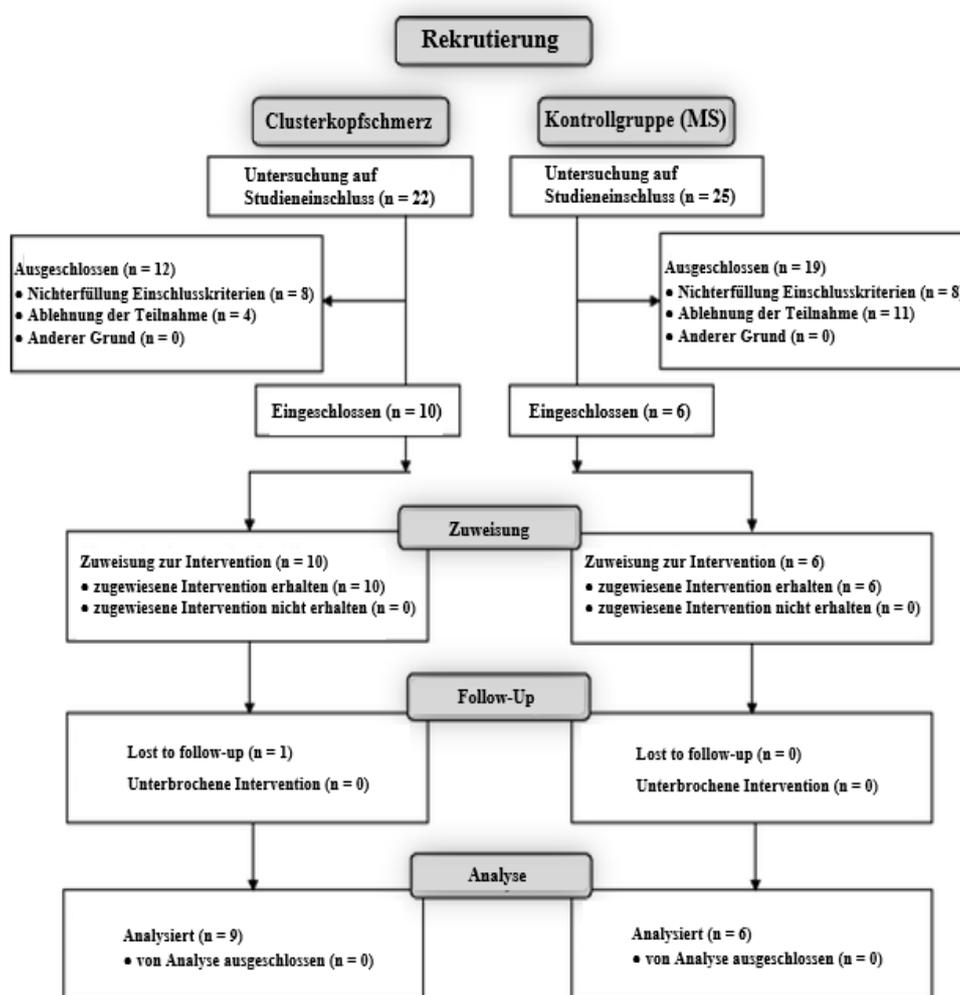


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie. MS: Multiple Sklerose. Modifiziert nach (102).

3.1.1 Demographische und klinische Basisdaten der CKS-Studienpopulation

Die demographischen und klinischen Basisdaten der CKS-Studiengruppe sind in der Tabelle 4 dargestellt. Die CKS-Patienten nahmen zu Beginn der Studie keine Begleitmedikation ein.

Tabelle 3:

Demographische und klinische Basisdaten der CKS-Studiengruppe. Modifiziert nach (102).

Parameter	Anzahl (Prozent) von 9 CKS-Patienten
Männlich	7 (77)
Raucher	6 (66)
	Durchschnittlicher Wert ± mittlere Standardabweichung
Alter	46,0 ± 10,0
Episoden im Jahr	1,0 ± 0,5
Durchschnittliche Episodendauer in Monaten	2,6 ± 0,9
Attackenanzahl am Tag	2,6 ± 1,0
Dauer der Episode vor Einschluss in Studie in Tagen	9,7 ± 4,7
Erkrankungsjahre seit Diagnosestellung	15,7 ± 8,2

3.1.2 Effekte der intravenösen Hochdosis-Methylprednisolontherapie auf die CKS-Attackenfrequenz

Während der hochdosierten intravenösen Gabe von Methylprednisolon konnten bei 8 von 9 CKS-Patienten die CKS-Attacken vollständig unterdrückt werden.

Bei Patient Nr. 4 konnte während der intravenösen Methylprednisolontherapie die Attackenfrequenz von 3-4 / Tag auf 1 / Tag reduziert werden, jedoch erreichte die Attackenfrequenz in der Phase der oralen Prednisolonabdosierung wieder ihren Ausgangswert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4:

Durchschnittliche Attackenzahl der CKS-Patienten (1 – 9) am Tag. Modifiziert nach (102).

<i>Zeitintervall</i>	Patient									Mittelwert	SEM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
<i>Ausgangswert</i>	3	2	3	3,5	4,5	2	1	2	2,5	2,61	0,34
<i>Tag 2 - 3</i>	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0,22	0,15
<i>Tag 3 - 4</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,11	0,11
<i>Tag 4 - 5</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,11	0,11
<i>Tag 5 - 14</i>	0	0,22	0	2	0,33	0,44	0	0,22	0,22	0,38	0,21
<i>Tag 14 - 21</i>	0	0	0	4,5	0	0,14	0	0,29	0,71	0,63	0,49

Der Ausgangswert wurde als durchschnittliche Attackenzahl am Tag aus den 3 Tagen vor der intravenösen Methylprednisolontherapie ermittelt. Für die anderen Zeitpunkte wurde die durchschnittliche Attackenzahl am Tag zwischen den Visiten angegeben. SEM: Standardfehler des Mittelwerts.

3 CKS-Patienten blieben für die komplette Studiendauer schmerzfrei. Bei den übrigen 5 CKS-Patienten traten einzelne Attacken während der stufenweisen Abdosierung der oralen Prednisolontherapie wieder auf, jedoch blieb die Attackenfrequenz bis zum Ende der Episode deutlich niedriger im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Abbildung 4). Die Episodendauer betrug im Durchschnitt 8 – 12 Wochen.

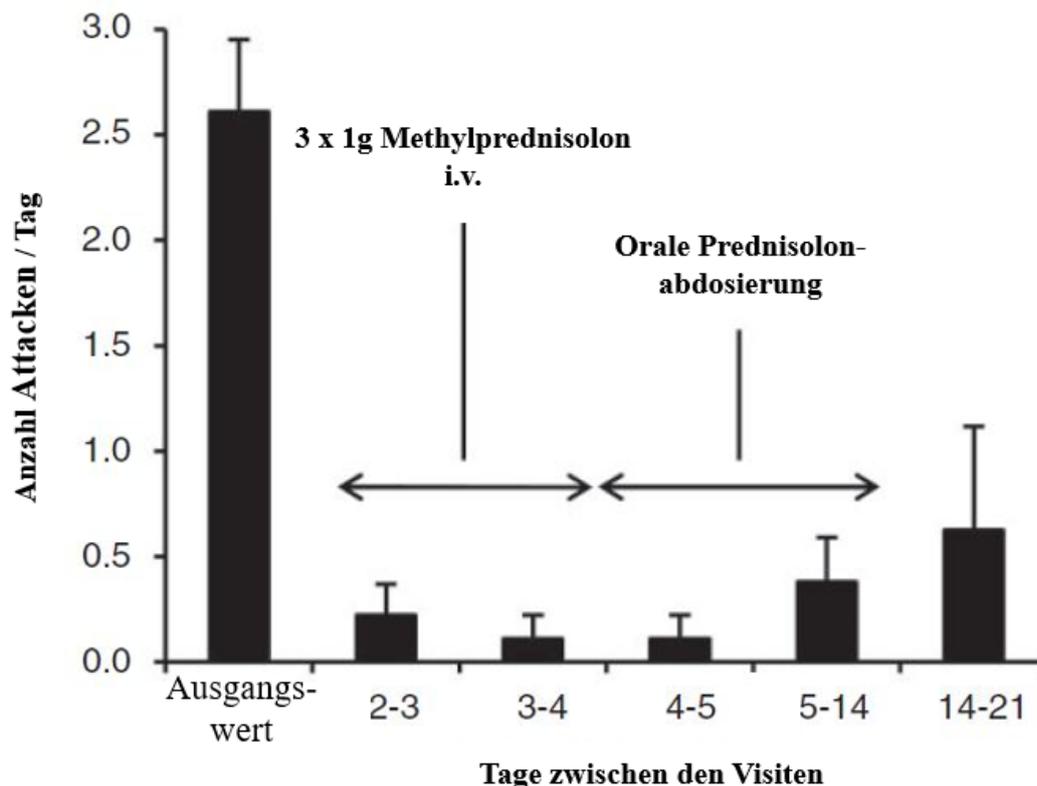


Abbildung 4:

Durchschnittliche Zahl der CKS-Attacken / Tag im Verlauf der Studie. Modifiziert nach (102).
i.v.: intravenös.

3.1.3 Die CGRP-Plasmakonzentrationen im Blut der V. jugularis externa der CKS-Studienpopulation

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede der mittlere CGRP-Plasmakonzentrationen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der CKS-Patienten ($F(3,24) = 4.486$, $p = 0,012$).

Als Post-hoc-Test wurde der Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben mit Korrektur der Alphafehler-Kumulierung der p-Werte der posttherapeutischen Phase durch die Bonferroni-Holm-Prozedur angewandt und ergab einen signifikanten Abfall der CGRP-Plasmaspiegel von dem Ausgangswert 21,81 pg/ml ($\pm 4,61$ pg/ml Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) auf 15,8 pg/ml ($\pm 3,08$ pg/ml SEM) nach der dritten Methylprednisoloninfusion ($p = 0,007$), siehe Tabelle 6. Die CGRP-Plasmakonzentrationen blieben im Vergleich zum Ausgangswert bis zum Ende der oralen Abdosierung von Methylprednisolon und Beginn der Eindosierung von Verapamil (Visite 6, Tag 14) mit 15,42 pg/ml ($\pm 2,86$ pg/ml SEM) signifikant erniedrigt ($p = 0,002$).

Ergebnisse

Bei der Visite 7 (Tag 21) waren die CGRP-Plasmalevel wieder gestiegen und zeigten mit 17,72 pg/ml ($\pm 3,81$ pg/ml SEM) keine signifikante Änderung mehr zum Ausgangswert ($p = 0,056$). Während der Remissionsphase zeigten sich mit 14,43 pg/ml ($\pm 3,11$ pg/ml SEM) im Vergleich zu den Ausgangswerten der akuten CKS-Episode signifikant erniedrigte CGRP-Plasmakonzentrationen ($p = 0,031$).

Tabelle 5: CGRP-Plasmaspiegel der CKS-Patienten

Tag / Visite	CGRP-Plasmaspiegel in pg/ml \pm SEM	P-Wert im Vergleich zum Ausgangswert (Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben)
0 / Ausgangswert	21,81 \pm 4,61	
4 / V4	15,80 \pm 3,08	0,007
14 / V6	15,42 \pm 2,86	0,002
21 / V7	17,72 \pm 3,81	0,056
Remission / V8	14,43 \pm 3,11	0,031

3.1.4 Die 6-Sulfatoxymelatoninkonzentrationen im Sammelurin der CKS-Studienpopulation

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede der mittlere nächtlichen aMT6s-Konzentrationen im Sammelurin zwischen den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der CKS-Patienten ($F(3,24) = 3.844$, $p = 0,022$).

Als Post-hoc-Test wurde der Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben mit Korrektur der Alphafehler-Kumulierung der p-Werte der posttherapeutischen Phase durch die Bonferroni-Holm-Prozedur angewandt und ergab einen signifikanten Anstieg der nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen von dem Ausgangswert 5,96 $\mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 1,62$ $\mu\text{g}/12\text{h}$ SEM) auf 7,42 $\mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 1,98$ $\mu\text{g}/12\text{h}$ SEM) nach der dritten Methylprednisoloninfusion ($p = 0,046$), siehe Tabelle 7. Die nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen blieben im Vergleich zum Ausgangswert bis zum Ende der oralen Abdosierung von Prednisolon und Beginn der Eindosierung von Verapamil (Visite 6, Tag 14) mit 10,33 $\mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 2,56$ $\mu\text{g}/12\text{h}$ SEM) signifikant erhöht ($p = 0,012$).

Ergebnisse

Bei der Visite 7 (Tag 21) waren die nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen zwar noch erhöht, zeigten jedoch mit $9,03 \mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 2,35 \mu\text{g}/12\text{h SEM}$) keine signifikante Änderung mehr zum Ausgangswert ($p = 0,067$).

Während der Remissionsphase zeigten sich mit $6,75 \mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 2,23 \mu\text{g}/12\text{h SEM}$) im Vergleich zu den Ausgangswerten der akuten CKS-Episode keine signifikanten Änderungen der nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen ($p = 0,24$).

Die nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen waren mit $5,96 \mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 1,62 \mu\text{g}/12\text{h SEM}$) höher als die aMT6s-Urinkonzentrationen am Tag mit $1,72 \mu\text{g}/12\text{h}$ ($\pm 0,84 \mu\text{g}/12\text{h SEM}$).

Die aMT6s-Urinkonzentrationen am Tag zeigten zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 6: Nächtliche aMT6s-Urinkonzentrationen der CKS-Patienten

Tag / Visite	aMT6s-Urinkonzentrationen in $\mu\text{g}/12\text{h} \pm \text{SEM}$	P-Wert im Vergleich zum Ausgangswert (Zweistichproben t- Test für gepaarte Stichproben)
0 / Ausgangswert	$5,96 \pm 1,62$	
4 / V4	$7,42 \pm 1,98$	0,046
14 / V6	$10,33 \pm 2,56$	0,012
21 / V7	$9,03 \pm 2,35$	0,067
Remission / V8	$6,75 \pm 2,23$	0,24

3.2 Die Kontrollpopulation Multiple Sklerose

Von 25 auf Studieneinschluss untersuchten Patienten mit einem akuten Schub einer schubförmig-remittierenden MS erfüllten 6 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Bei 8 MS-Patienten war das Auslassen der ersten Blutabnahme und des Urinsammelns vor Beginn der intravenösen Methylprednisolontherapie oder die Unfähigkeit oder Ablehnung Urin zu sammeln ein Ausschlussgrund. 11 MS-Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab.

Von den 6 eingeschlossenen MS-Patienten nahmen 2 Patienten Interferon beta-1a, 2 Patienten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und 1 Patient Levetiracetam als Begleitmedikation.

Insgesamt nahmen 6 MS-Patienten erfolgreich an der Studie teil und wurden in die Analyse eingeschlossen (siehe Abbildung 3).

3.2.1 Demographische und klinische Basisdaten der MS-Kontrollpopulation

Die demographischen und klinischen Basisdaten der MS-Kontrollgruppe sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7:

Demographische und klinische Basisdaten der MS-Kontrollgruppe. Modifiziert nach (102)

Parameter	Anzahl (Prozent) von 6 MS-Patienten
Männlich	3 (50)
Raucher	2 (33)
	Durchschnittlicher Wert ± mittlere Standardabweichung
Alter	41,3 ± 18,5
EDSS (durchschnittlicher Bereich)	1,58 (1 – 2,5)
Spinale Läsionen	6,2 ± 5,1
Cerebrale Läsionen	7,3 ± 4,8
Gesamtläsionslast	13,5 ± 2,1
Erkrankungsjahre seit Diagnosestellung	0,7 ± 0,74

3.2.2 Die CGRP-Plasmakonzentrationen im Blut der V. jugularis externa der MS-Kontrollpopulation im Vergleich zur CKS-Studienpopulation

Die CGRP-Plasmakonzentrationen zeigten bei den Ausgangswerten keinen Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollpopulation (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: CGRP-Plasmaspiegel im Vergleich

	CKS	MS	
Tag / Visite	CGRP-Plasmaspiegel in pg/ml ± SEM	CGRP-Plasmaspiegel in pg/ml ± SEM	P-Wert (t-Test für ungepaarte Stichproben)
0 / Ausgangswert	21,81 ± 4,61	24,50 ± 1,8	0,31
4 / V4	15,80 ± 3,08	31,00 ± 5,04	0,01
14 / V6	15,42 ± 2,86	27,85 ± 3,53	0,013
21 / V7	17,72 ± 3,81	27,35 ± 4,78	0,045
Remission / V8	14,43 ± 3,11	V7: 27,35 ± 4,78	0,005

Mittels t-Test für ungepaarte Stichproben verglichen, waren die CGRP-Plasmaspiegel der CKS-Studienpopulation direkt nach der intravenösen Methylprednisolontherapie, während der oralen Abdosierung mit Prednisolon und 1 Woche nach der oralen Prednisolontherapie im Vergleich zur MS-Kontrollpopulation signifikant niedriger.

Auch in Remission waren die CGRP-Plasmaspiegel der CKS-Studienpopulation signifikant niedriger als in der MS-Kontrollpopulation.

Innerhalb der verschiedenen Zeitpunkte der MS-Kontrollgruppe während und nach Kortikosteroidtherapie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der CGRP-Plasmakonzentrationen (siehe Abbildung 5).

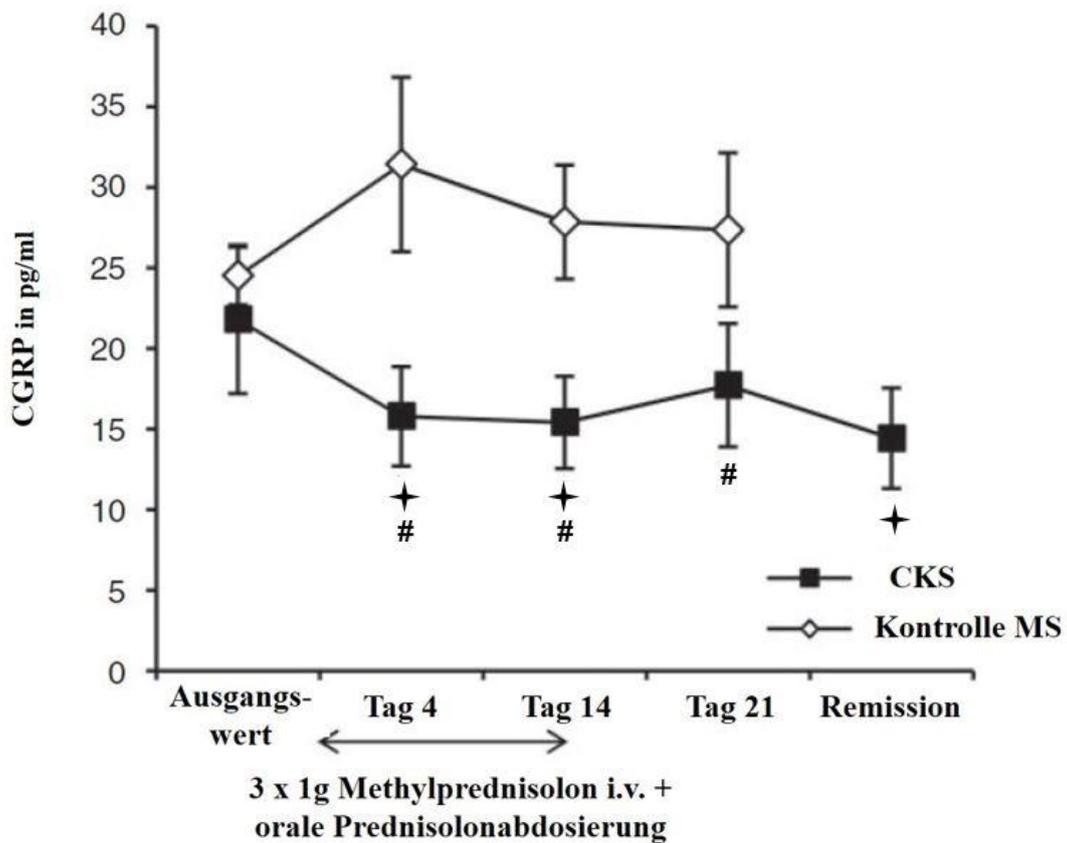


Abbildung 5:

CGRP-Plasmaspiegel der V. jugularis externa vor, während und nach Gabe von Kortikosteroiden der Studienpopulation CKS im Vergleich zur Kontrollpopulation MS.

✦ $p < 0,05$ (gegenüber dem Ausgangswert, einfaktorielle Varianzanalyse $p = 0,012$, Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben). # $p < 0,05$ (gegenüber der Kontrollgruppe, t-Test für ungepaarte Stichproben). Modifiziert nach (102).

CKS: Clusterkopfschmerz, MS: Multiple Sklerose, i.v.: intravenös.

3.2.3 Die 6-Sulfatoxymelatoninkonzentrationen im Sammelurin der MS-Kontrollpopulation im Vergleich zur CKS-Studienpopulation

Mittels t-Test für ungepaarte Stichproben verglichen waren die Ausgangswerte der nächtlichen 6-Sulfatoxymelatonin-Konzentrationen und die Werte direkt nach der intravenösen Methylprednisolontherapie der CKS-Studienpopulation im Vergleich zur MS-Kontrollpopulation signifikant niedriger (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Nächtliche 6-Sulfatoxymelatonin-Urinkonzentrationen im Vergleich.

	CKS	MS	
Tag / Visite	aMT6s-Urinkonzentrationen in $\mu\text{g}/12\text{h} \pm \text{SEM}$	aMT6s-Urinkonzentrationen in $\mu\text{g}/12\text{h} \pm \text{SEM}$	P-Wert (t-Test für ungepaarte Stichproben)
0 / Ausgangswert	5,96 \pm 1,62	15,96 \pm 3,44	0,005
4 / V4	7,42 \pm 1,98	14,62 \pm 8,65	0,038
14 / V6	10,33 \pm 2,56	14,96 \pm 4,00	0,16
21 / V7	9,03 \pm 2,35	15,28 \pm 2,83	0,063

Während der oralen Abdosierung mit Prednisolon und 1 Woche nach oraler Prednisolontherapie zeigten die in der CKS-Studienpopulation gestiegenen nächtlichen 6-Sulfatoxymelatoninkonzentrationen im Vergleich zur MS-Kontrollpopulation keine signifikanten Unterschiede mehr.

Innerhalb der verschiedenen Zeitpunkte der MS-Kontrollgruppe während und nach Kortikosteroidtherapie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der aMT6s-Urinkonzentrationen (siehe Abbildung 6).

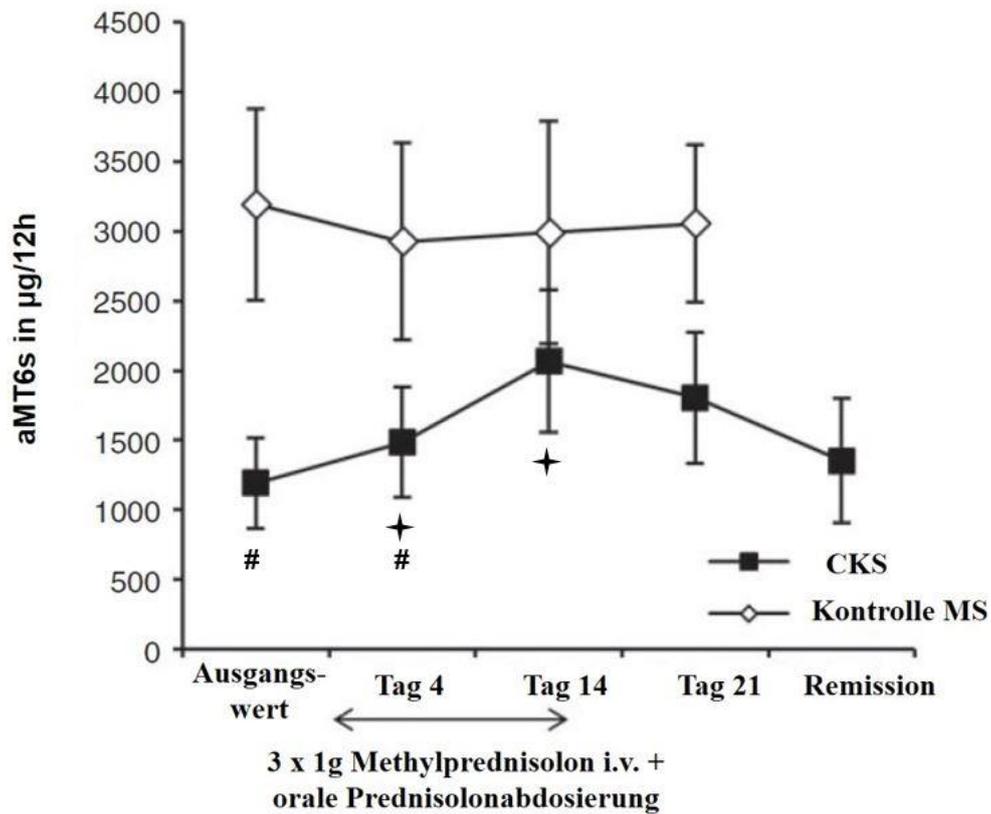


Abbildung 6:

Nächtliche 6-Sulfatoxymelatonin-Konzentrationen im 12-Stunden-Sammelurin vor, während und nach Gabe von Kortikosteroiden der Studienpopulation CKS im Vergleich zur Kontrollpopulation MS.

† $p < 0,05$ (gegenüber dem Ausgangswert, einfaktorische Varianzanalyse $p = 0,022$, Zweistichproben t-Test für gepaarte Stichproben). # $p < 0,05$ (gegenüber der Kontrollgruppe, t-Test für ungepaarte Stichproben). Modifiziert nach (102).

CKS: Clusterkopfschmerz, MS: Multiple Sklerose, i.v.: intravenös, 12h: 12-Stunden.

4 Diskussion

Die Kurzzeitprophylaxetherapie des episodischen Clusterkopfschmerzes mit Methylprednisolon i.v. und anschließender oraler Abdosierung führte neben einer signifikanten Reduktion der Attackenfrequenz zu einer Reduktion der interiktal im Blut der V. jugularis externa erhöhten CGRP-Plasmaspiegel und zu einem Anstieg der erniedrigten nächtlichen aMT6s-Urinsekretion. Bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose als Kontrollgruppe mit gleichem Behandlungsschema wurden weder die CGRP-Plasmaspiegel noch die aMT6s-Urinsekretion durch die Kortikosteroidtherapie beeinflusst.

Die Therapie mit Kortikosteroiden zur kurzfristigen Attackenprophylaxe ist eine anerkannte Therapie des Clusterkopfschmerzes. Hierunter berichten die meisten Patienten von einer deutlichen Attackenreduktion, teilweise sogar von einer transienten Remission, allerdings mit einer schnellen Rückkehr in das vorherige Attackenmuster innerhalb weniger Tage nach Beendigung der Therapie. Häufig wird die kurzfristige Prophylaxe mit Methylprednisolon parallel zur Aufdosierung einer Prophylaxe mit Verapamil verwendet, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der Prophylaxe zu verkürzen.

Der Wirkmechanismus von Kortikosteroiden in der Clusterkopfschmerztherapie ist bisher nicht erklärt und die genaue Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes aktuell nicht gut verstanden. Die Ergebnisse meiner Arbeit sollen einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathophysiologie und der Wirkungsweise der Kortikosteroide beim CKS leisten.

4.1 Die Bedeutung von CGRP in der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes

Es wird davon ausgegangen, dass der Clusterkopfschmerz durch die Aktivierung des Hypothalamus mit sekundärer Aktivierung des trigemino-fazialen Reflexes wahrscheinlich mittels eines trigemino-hypothalamischen Signalwegs charakterisiert ist (7). In diesem System sind nozizeptive trigeminale Fasern involviert. Bei Aktivierung von trigeminalen Fasern kommt es zur Ausschüttung des Neuropeptids Calcitonin gene related peptide (CGRP), ein potenter Vasodilatator. Die Freisetzung von CGRP spielt u.a. eine wichtige Rolle in der Vermittlung des Kopfschmerzes in der Migräne. Neben der Migräne ist eine Rolle von CGRP im Clusterkopfschmerz beschrieben worden. So konnten zwei Studien zeigen, dass es sowohl in spontanen (32) als auch durch Nitroglycerin (47) induzierten Clusterkopfschmerzattacken zu einem Anstieg vom CGRP-Plasmaspiegel im Blut der V. jugularis externa als Zeichen der trigeminovaskulären Aktivierung kam. Durch Gabe von Sumatriptan s.c. bzw. Sauerstoff

normalisierten sich die CGRP-Spiegel parallel zum Nachlassen der Kopfschmerzen und zeigten somit eine Beendigung der trigeminovaskulären Aktivität an. Außerhalb einer Episode gegebenes Nitroglycerin führte weder zu einer Clusterkopfschmerzattacke noch zu einem Anstieg von CGRP. Weiterhin zeigte sich, dass die CGRP-Plasmaspiegel von Patienten während einer Episode im Vergleich zu Patienten außerhalb einer Episode erhöht waren (46,47).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten erhöhte CGRP-Plasmaspiegel im Blut der V. jugularis externa während einer Episode interiktal im Vergleich zur Remission außerhalb einer Episode gemessen werden. Im Unterschied zu Fanciullacci M., et al. (46,47), dessen Messung in separaten Patientengruppen erfolgte, wurden in dieser Arbeit die Unterschiede im intraindividuellen Vergleich bestimmt. Daher können interindividuelle Unterschiede der Ausgangskonzentration des CGRP als Ursache der Veränderungen ausgeschlossen werden. Die erhöhten CGRP-Plasmaspiegel während einer CKS-Episode können pathophysiologisch Ausdruck einer bestehenden Hyperaktivität des trigemino-nozizeptiven Signalweges mit einer Sensibilisierung des trigeminovaskulären Systems hinsichtlich der Initiierung von CKS-Attacken sein.

Die Freisetzung von CGRP und anderer Neuropeptide führt neben der Vasodilatation unter anderem zu einer sogenannten neurogenen Inflammation (103); ein Mechanismus, welcher auch eine pathophysiologische Bedeutung im CKS haben und die gute Wirksamkeit von Methylprednisolon im Clusterkopfschmerz erklären könnte. Kortikosteroide besitzen gute antiinflammatorische Eigenschaften. Während einer CKS-Episode konnten erhöhte Konzentrationen von Mediatoren des Immunsystems, wie Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-2, nachgewiesen werden (25,26,104–106).

IL-1 β stimuliert die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2) sowohl in Gliazellen und Neuronen im trigeminalen Ganglion der Ratte als auch in kultivierten trigeminalen Satellitenzellen. Dies führt über die Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) zu der Aktivierung von trigeminalen Neuronen und einer Freisetzung von CGRP (107,108).

CGRP-Rezeptoren finden sich sowohl auf trigeminalen Neuronen als auch auf Gliazellen (42). Trigeminale Neurone setzen CGRP frei, welches parakrin trigeminale Satellitenzellen aktivieren und wiederum zu der Freisetzung verschiedener Zytokine, wie auch IL-1 β , führen kann (109,110). Auch kann CGRP autokrin die mRNA-Spiegel von CGRP in kultivierten trigeminalen Neuronen steigern (111). Diese parakrinen und autokrinen Mechanismen könnten zu einer inflammatorischen Schleife führen, die zu einer anhaltenden Sensibilisierung von sekundären trigeminalen Neuronen beiträgt (110).

Methylprednisolon hemmt in kultivierten trigeminalen Ganglienzellen über die Blockade der COX-2 abhängigen PGE₂-Synthese die IL-1 β induzierte CGRP-Sekretion (112,113).

Die Hemmung der durch das Zytokin IL-1 β vermittelten trigeminalen Aktivierung durch Methylprednisolon könnte einen potentiellen Wirkmechanismus für den präventiven Effekt von Kortikosteroiden auf den Clusterkopfschmerz darstellen (113).

Nach der Gabe von Methylprednisolon konnten wir in unserer Studie eine signifikante Senkung der erhöhten CGRP-Plasmaspiegel feststellen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Wirkung von Kortikosteroiden auf der Normalisierung der Hyperaktivität des trigeminalen Systems und der damit einhergehenden Unterdrückung der Generierung von CKS-Attacken beruht.

Ein Großteil der CGRP-haltigen Neurone im trigeminalen Ganglion exprimieren zudem 5-HT_{1D}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren, so dass diese Zellen auch mögliche Angriffspunkte der Triptane sein könnten (114). Eine durch diese Therapien ausgelöste Blockade der CGRP Transmission innerhalb des während der CKS-Attacke aktivierten trigeminalen Ganglions könnte auch eine mögliche Erklärung für deren gute Wirksamkeit bei CKS sein.

Das aufgeführte Modell erklärt jedoch nicht durch welche Mechanismen das trigeminale Ganglion und das trigemino-vaskuläre System während der CKS-Attacke aktiviert werden.

4.2 Die Bedeutung von Melatonin in der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes

Aufgrund der circadianen und circannualen Rhythmik des Clusterkopfschmerzes wurde lange eine Störung der biologischen Uhr mit Sitz im Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus vermutet (115). PET und fMRT Studien bestätigten die hypothalamische Aktivierung während einer akuten Attacke (68). Der SCN reguliert lichtabhängig die zirkadiane Sekretion von Melatonin aus der Epiphyse. Melatonin wird am Abend und in der Nacht von der Epiphyse sezerniert und wirkt schlaffördernd (116).

Es konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit Clusterkopfschmerz der nächtliche Plasmaspiegel von Melatonin während einer Clusterepisode im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigt ist (93). Die Gabe von Melatonin bei Patienten mit episodischem oder chronischem Clusterkopfschmerz senkt in Einzelfällen die Kopfschmerzfrequenz bzw. führt teilweise sogar zu einer Remission (117–119).

Übereinstimmend mit früheren Studien konnten wir eine signifikante Reduktion der nächtlichen aMT_{6s}-Urinkonzentrationen bei CKS-Patienten innerhalb und außerhalb einer Episode im Vergleich zur MS-Kontrollgruppe feststellen (91–94). Eine regelmäßig veränderte Ausscheidung

von aMT6s kann auf eine hypothalamische Dysfunktion mit gestörter Regulation der Melatoninsekretion hinweisen (91,120).

Die Persistenz der niedrigen Melatoninspiegel bei CKS-Patienten auch außerhalb einer Episode lässt vermuten, dass Melatonin selbst keine CKS-Episoden auslöst, jedoch eindeutig mit der Erkrankung assoziiert ist. Als Biomarker der hypothalamischen Dysfunktion kann ein Fortbestehen der Dysfunktion auch außerhalb der Episoden angenommen werden.

Ob Kortikosteroide eine Auswirkung auf die Melatoninproduktion haben, ist bisher nicht untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit konnte nach hochdosierter intravenöser Methylprednisolongabe eine temporäre Normalisierung der nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen bei CKS-Patienten festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass Kortikosteroide auch über eine transiente Normalisierung der hypothalamischen Dysfunktion ihre gute Wirksamkeit bei CKS entfalten könnten.

4.3 Der Stellenwert der Methylprednisolontherapie beim CKS

Wie in früheren Fallserien beschrieben und erst vor Kurzem durch Obermann et al. in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bestätigt (25,26,28,29), konnte auch in der vorliegenden Arbeit die gute Wirksamkeit einer Kurzzeitprophylaxe mit Methylprednisolon auf die Attackenfrequenz des episodischen CKS nachgewiesen werden. Dies bestätigt den Stellenwert der kurzfristigen, überbrückenden Prophylaxe mit Methylprednisolon parallel zur Aufdosierung anderer Prophylaktika, wie Verapamil und bei der kurzfristigen Attackenreduktion kürzerer Episoden.

Eine spontane Remission als Ursache einer reduzierten Attackenfrequenz ist bei einer Episodendauer der untersuchten CKS-Studienpopulation von gewöhnlich mehr als 6 Wochen unwahrscheinlich.

4.4 Limitationen der Studie

Die kleine Größe der Studien- und Kontrollpopulation mit nicht exaktem Abgleich des Alters und Geschlechts aufgrund der monozentrischen Rekrutierung, das akute Studiendesign mit einem engen Zeitfenster zu Beginn einer CKS-Episode, die niedrige Prävalenz der Erkrankung sowie die unterschiedliche Geschlechterverteilung der CKS und MS können Störfaktoren der Studie darstellen. Als hinderlich für die Rekrutierung, insbesondere der Kontrollgruppe MS, erwies sich das Sammeln des Urins und die Blutentnahme am Hals (102).

Die Anzahl an Rauchern, Männern und das Durchschnittsalter war in der Studienpopulation CKS höher als in der Kontrollgruppe MS. In einer früheren Studie konnte beim CKS im Vergleich zu einer Kontrollpopulation eine Abhängigkeit der Melatonin-Konzentration vom Alter, Geschlecht und Rauchen festgestellt werden (94). Demzufolge haben Raucher und Männer eine um ca. 30 – 35 % erniedrigte Melatonin-Konzentration. Das Alter ist umgekehrt mit den Melatonin-Konzentrationen korreliert. Schlussfolgernd könnten diese Effekte einen Teil der Unterschiede der Ausgangswerte der nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen bei CKS- und MS-Patienten bedingen. Aufgrund des großen Unterschiedes der nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen von 60 % ist jedoch ein alleiniger Effekt durch Gruppenunterschiede nicht anzunehmen. Bislang ist ein Einfluss von Alter, Geschlecht und Rauchen auf die CGRP-Plasmakonzentration nicht bekannt (102).

Als weiterer Störfaktor ist ein synergistischer Effekt der aufdosierten Prophylaxetherapie mit Verapamil auf die Reduktion der Attackenfrequenz anzunehmen und ein zusätzlicher Effekt von Verapamil auf den CGRP-Plasmaspiegel und die Melatonin-Sekretion nicht auszuschließen.

Die Attackenkupierung einiger CKS-Patienten mit Sumatriptan hat einen Einfluss auf die Sekretion vom Wachstumshormon und Cortison (121). Die Sekretion dieser Hormone wird durch den Hypothalamus reguliert, so dass ein zusätzlicher Einfluss von Sumatriptan auf den Hypothalamus und die Melatonin-Sekretion ebenfalls nicht auszuschließen ist (102).

Auch die reduzierte Schlafqualität bei CKS (66,67) kann ein Störfaktor sein. Die meisten Attacken der CKS-Patienten traten in der Nacht auf und führten zu Schlafstörungen. Schmerzinduzierter Stress führt zur Freisetzung von Norepinephrin, welches Melatonin erhöht (122). Beim CKS konnte jedoch bisher kein Zusammenhang zwischen nächtlichen Schmerzepisoden und der Melatoninkonzentration (87,93) und kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Schlafqualität und veränderten aMT6s-Urinkonzentrationen beobachtet werden (123). Auch in unserer Studie deuten die Persistenz der niedrigen Melatoninspiegel bei CKS-Patienten auch außerhalb einer Episode und die temporäre Normalisierung der erniedrigten nächtlichen aMT6s-Urinkonzentrationen nach hochdosierter intravenöser Methylprednisolongabe auf einen allenfalls geringen Effekt der Schlafstörung auf die Melatonin-Produktion hin (102).

Die nur in der CKS-Studienpopulation und nicht in der MS-Kontrollgruppe gesehenen Effekte der Methylprednisolontherapie auf die Biomarker CGRP und Melatonin sprechen gegen einen unspezifischen Effekt der Steroidtherapie. Allerdings ist die MS eine Erkrankung des ZNS und könnte dadurch einen Einfluss auf die CGRP- und Melatonin-Freisetzung haben. In Übereinstimmung mit vorherigen Studien, welche CKS-Patienten mit gesunden Kontrollen

verglichen, sahen wir eine anhaltende Erniedrigung der Melatoninproduktion bei CKS-Patienten im Vergleich zur MS-Kontrollgruppe (91–94).

Höhere CGRP-Plasmakonzentration in MS-Patienten in der klinischen Remission (Tag 21) im Vergleich zu CKS-Patienten in Remission wurden nicht erwartet. Es gibt derzeit keine Untersuchungen zur Funktion von CGRP bei der MS. Die CGRP-Konzentration könnte aufgrund des chronisch-inflammatorischen Geschehens der MS dauerhaft verändert sein. Eine spezifische Aktivierung des trigeminalen Systems als Ursache der CGRP-Erhöhung in der Kontrollgruppe MS ist aufgrund fehlender Läsionen im trigeminalen Kerngebiet des Hirnstamms und der fehlenden Kopfschmerzsymptomatik unwahrscheinlich. Zwei Patienten der MS-Kontrollgruppe hatten während der Studie eine immunmodulatorische Therapie, welche die CGRP- und aMT6s-Konzentrationen beeinflussen hätte können. Jedoch konnten keine deutlichen Abweichungen der Werte dieser Probanden von denen der anderen Studienteilnehmer festgestellt werden. Zusammenfassend bleibt die Bedeutung der erhöhten CGRP-Plasmakonzentration in der Kontrollgruppe unklar. Ob CGRP eine Rolle in der Pathophysiologie der MS spielt ließe sich nur durch einen direkten Vergleich von CGRP-Spiegeln innerhalb und außerhalb eines akuten Schubes und im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation beurteilen (102).

4.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine hochdosierte intravenöse Methylprednisolontherapie einen Effekt auf die CGRP-Plasmakonzentration der V. jugularis externa und die aMT6s-Konzentration im 2 x 12h-Sammelurin beim episodischen Clusterkopfschmerz hat. Zudem wurde der Effekt einer hochdosierten intravenösen Methylprednisolontherapie auf die Frequenz der Kopfschmerzattacken erfasst.

CGRP ist ein Biomarker für die Aktivierung des trigeminalen Systems und die aMT6s-Urinsekretion ein Biomarker der hypothalamischen Funktion im Clusterkopfschmerz.

In die Studie konnten 9 CKS-Patienten und als Kontrollgruppe 6 MS-Patienten erfolgreich eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Eine zu Beginn einer CKS-Episode als Kurzzeitprophylaxe gegebene hochdosierte intravenöse Methylprednisolontherapie mit anschließender oraler Abdosierung führte zu einer Reduktion der interiktal erhöhten CGRP-Plasmakonzentration im Blut der V. jugularis externa und zu einem Anstieg der erniedrigten nächtlichen aMT6s-Konzentration im 2 x 12h-Sammelurin. Parallel konnte ein signifikanter Abfall der Attackenfrequenz beobachtet werden. In der MS-

Diskussion

Kontrollgruppe zeigten sich bei gleichem Therapieschema keine dieser Parameter statistisch signifikant verändert.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass CGRP und Melatonin als Biomarker der CKS-Aktivität dienen können. Die erhöhten CGRP-Plasmakonzentrationen innerhalb einer CKS-Episode könnten eine Hyperaktivität des trigeminalen Systems anzeigen und werden durch die Gabe von Methylprednisolon beeinflusst. Die unter der Kortikosteroidtherapie geänderte Melatonin Sekretion deutet auf eine transiente Normalisierung der hypothalamischen Dysfunktion beim CKS hin. Kortikosteroide könnten direkt am trigeminalen System und dem Hypothalamus wirken. Ob es sich bei den beobachteten Änderungen der Biomarker um die Ursache oder die Folge der reduzierten CKS-Attackenfrequenz durch die Gabe von Kortikosteroiden handelt, kann durch die vorliegenden Daten allerdings nicht beantwortet werden.

Literaturverzeichnis

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. Januar 2018;38(1):1–211.
2. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Cephalalgia*. Juni 2008;28(6):614–8.
3. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. März 1995;58(3):341–3.
4. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, Usai S, Bussone G. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology*. 8. Mai 2001;56(9):1233–6.
5. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, Lürding R, Henkel K, Leinisch E. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. April 2011;31(6):671–82.
6. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet*. September 2005;366(9488):843–55.
7. May A, Evers S, Brössner G, Jürgens T, Gantenbein AR, Malzacher V, Straube A. Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen: Überarbeitete Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der DGN, ÖKSG, SKG. *Nervenheilkunde*. 2016;35(03):137–51.
8. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 12. Februar 2002;58(3):354–61.
9. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener H-C. Cluster Headache: Clinical Presentation, Lifestyle Features, and Medical Treatment. *Headache J Head Face Pain*. September 2006;46(8):1246–54.
10. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache: A Randomized Trial. *JAMA*. 9. Dezember 2009;302(22):2451.
11. Ferrari A, Zappaterra M, Righi F, Ciccarese M, Tiraferri I, Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM. Impact of continuing or quitting smoking on episodic cluster headache: a pilot survey. *J Headache Pain*. Dezember 2013;14(1):48.
12. Jensen R, Lyngberg A, Jensen R. Burden of Cluster Headache. *Cephalalgia*. Juni 2007;27(6):535–41.
13. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang S-J. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primer*. 7. Juni 2018;4(1):18006.
14. Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand*. März 2004;109(3):175–9.

15. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 17. Juli 2013 [zitiert 21. März 2021]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008042.pub3>
16. Bussone G, Rapoport A. Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2010 [zitiert 21. März 2021]. S. 431–42. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297521097036X>
17. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 13. November 2001;57(9):1694–8.
18. Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G. The Effect of Intranasal Cocaine and Lidocaine on Nitroglycerin-Induced Attacks in Cluster Headache. *Cephalalgia*. März 2000;20(2):85–91.
19. Leone M, D’Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: A double-blind study versus placebo. *Neurology*. 28. März 2000;54(6):1382–5.
20. Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs*. Februar 2020;34(2):171–84.
21. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double Blind Comparison of Lithium and Verapamil in Cluster Headache Prophylaxis. *Headache J Head Face Pain*. Juni 1990;30(7):411–7.
22. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D’Amico D, Grazi L, Mea E, Bussone G. Topiramate in Cluster Headache Prophylaxis: an Open Trial. *Cephalalgia*. Dezember 2003;23(10):1001–2.
23. Pascual J, Láinez MJA, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic Drugs for the Treatment of Chronic and Episodic Cluster Headache: A Review.: CME. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. Januar 2007 [zitiert 21. März 2021];47(1). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2007.00653.x>
24. Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, Broggi G, Bussone G. Management of Chronic Cluster Headache. *Curr Treat Options Neurol*. Februar 2011;13(1):56–70.
25. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single High-Dose Steroid Treatment in Episodic Cluster Headache. *Cephalalgia*. April 2005;25(4):290–5.
26. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martinez E, Franco E, Cayuela A, Lozano P. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci*. 1. Dezember 2003;24(5):318–21.
27. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol*. Oktober 2006;13(10):1066–77.

28. Cianchetti C, Zuddas A, Marchei F. High dose intravenous methylprednisolone in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. März 1998;64(3):418–418.
29. Obermann M, Nägel S, Ose C, Sonuc N, Scherag A, Storch P, Gaul C, Böger A, Kraya T, Jansen J-P, Straube A, Freilinger T, Kaube H, Jürgens TP, Diener H-C, Katsarava Z, Kleinschnitz C, Holle D. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Januar 2021;20(1):29–37.
30. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett Sa, Aurora SK, Ahn AH, Yang J-Y, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 11. Juli 2019;381(2):132–41.
31. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, Zhou C, Aurora SK, Yang JY, Conley RR, Oakes T. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. August 2020;40(9):935–48.
32. 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(3):427–34.
33. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain*. Mai 2002;125(5):976–84.
34. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan: A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headache. *Drugs*. April 1994;47(4):622–51.
35. Tfelt-Hansen PC. Does sumatriptan cross the blood–brain barrier in animals and man? *J Headache Pain*. Februar 2010;11(1):5–12.
36. Strassman AM, Levy D. Response Properties of Dural Nociceptors in Relation to Headache. *J Neurophysiol*. März 2006;95(3):1298–306.
37. Ray BS. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1. Oktober 1940;41(4):813.
38. Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Rev*. Juni 2005;48(3):438–56.
39. 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*. November 1985;62(1):131–6.
40. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82–9.
41. Wimalawansa SJ. Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptors: Molecular Genetics, Physiology, Pathophysiology, and Therapeutic Potentials. *Endocr Rev*. Oktober 1996;17(5):533–85.

42. 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*. August 2010;169(2):683–96.
43. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat: CGRP and the trigeminal nucleus. *Br J Pharmacol*. August 2004;142(7):1171–81.
44. 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*. Juni 2018;14(6):338–50.
45. Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, Wilderman A, Insel PA, Edvinsson L, Waldvogel JH, Jamaluddin MA, Russo AF, Hay DL. A second trigeminal CGRP receptor: function and expression of the AMY1 receptor. *Ann Clin Transl Neurol*. Juni 2015;2(6):595–608.
46. Fanciullacci M. Responsiveness of the trigeminovascular system to nitroglycerine in cluster headache patients. *Brain*. 1. Februar 1997;120(2):283–8.
47. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain*. Februar 1995;60(2):119–23.
48. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH, Ashina M. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1. Oktober 2018;75(10):1187.
49. Csati A, Tajti J, Kuris A, Tuka B, Edvinsson L, Warfvinge K. Distribution of vasoactive intestinal peptide, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, nitric oxide synthase, and their receptors in human and rat sphenopalatine ganglion. *Neuroscience*. Januar 2012;202:158–68.
50. Moller K, Zhang Y-Z, Håkanson R, Luts A, Sjölund B, Uddman R, Sundler F. Pituitary adenylate cyclase activating peptide is a sensory neuropeptide: Immunocytochemical and immunochemical evidence. *Neuroscience*. Dezember 1993;57(3):725–32.
51. Tajti J, Uddman R, Möller S, Sundler F, Edvinsson L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst*. Mai 1999;76(2–3):176–83.
52. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen T, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood–brain barrier. *Brain Res*. März 2015;1600:93–109.
53. Palkovits M, Somogyvári-Vigh A, Arimura A. Concentrations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in human brain nuclei. *Brain Res*. November 1995;699(1):116–20.
54. Uddman R, Tajti J, Möller S, Sundler F, Edvinsson L. Neuronal messengers and peptide receptors in the human sphenopalatine and otic ganglia. *Brain Res*. Mai 1999;826(2):193–9.

55. Goadsby P. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short- lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1. Januar 1997;120(1):193–209.
56. Tuka B, Szabó N, Tóth E, Kincses ZT, Párdutz Á, Szok D, Körtési T, Bagoly T, Helyes Z, Edvinsson L, Vécsei L, Tajti J. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients – an exploratory study. *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):69.
57. Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, Asghar MS, Lundholm E, Parvaiz AI, de Koning PJH, Andersen MR, Larsson HBW, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain*. März 2014;137(3):779–94.
58. Sághy É, Payrits M, Helyes Zs, Reglődi D, Bánki E, Tóth G, Couvineau A, Szóke É. Stimulatory effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 6-38, M65 and vasoactive intestinal polypeptide 6-28 on trigeminal sensory neurons. *Neuroscience*. November 2015;308:144–56.
59. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen Inhibits Neuronal Activation in the Trigemino-cervical Complex After Stimulation of Trigeminal Autonomic Reflex, But Not During Direct Dural Activation of Trigeminal Afferents. *Headache J Head Face Pain*. September 2009;49(8):1131–43.
60. Akerman S, Holland PR, Summ O, Lasalandra MP, Goadsby PJ. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain*. 1. Dezember 2012;135(12):3664–75.
61. Guo S, Petersen AS, Schytz HW, Barløse M, Caparso A, Fahrenkrug J, Jensen RH, Ashina M. Cranial parasympathetic activation induces autonomic symptoms but no cluster headache attacks. *Cephalalgia*. Juli 2018;38(8):1418–28.
62. Möller M, Haji AA, Hoffmann J, May A. Peripheral provocation of cranial autonomic symptoms is not sufficient to trigger cluster headache attacks. *Cephalalgia*. Juli 2018;38(8):1498–502.
63. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigemino-hypothalamic and Reticulohypothalamic Tract Neurons in the Upper Cervical Spinal Cord and Caudal Medulla of the Rat. *J Neurophysiol*. 1. Oktober 2000;84(4):2078–112.
64. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. Juli 2016;139(7):1987–93.
65. Schulte LH, May A. Functional Neuroimaging in Migraine: Chances and Challenges: Headache. *Headache J Head Face Pain*. Oktober 2016;56(9):1474–81.
66. Barloese M, Lund N, Petersen A, Rasmussen M, Jennum P, Jensen R. Sleep and chronobiology in cluster headache. *Cephalalgia*. Oktober 2015;35(11):969–78.
67. de Coo IF, van Oosterhout WPI, Wilbrink LA, van Zwet EW, Ferrari MD, Fronczek R. Chronobiology and Sleep in Cluster Headache. *Headache J Head Face Pain*. Juli 2019;59(7):1032–41.

68. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *The Lancet*. Juli 1998;352(9124):275–8.
69. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*. Juli 1999;5(7):836–8.
70. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 10. Februar 2004;62(3):516–7.
71. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology*. 14. November 2000;55(9):1328–35.
72. Arkink EB, Schmitz N, Schoonman GG, van Vliet JA, Haan J, van Buchem MA, Ferrari MD, Kruit MC. The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia*. Oktober 2017;37(11):1039–50.
73. Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn N, Diener H-C, Katsarava Z, Obermann M. Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *NeuroImage Clin*. 2014;6:415–23.
74. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, Magnifico F, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*. 25. April 2006;66(8):1264–6.
75. Wang S-J. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Mai 2006;77(5):622–5.
76. Akram H, Miller S, Lagrata S, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, Matharu M, Zrinzo L. Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology*. 3. Mai 2016;86(18):1676–82.
77. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: Long-term experience. *Neurology*. 11. Juli 2006;67(1):150–2.
78. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic Stimulation of Posterior Hypothalamic Gray Matter in a Patient with Intractable Cluster Headache. *N Engl J Med*. 8. November 2001;345(19):1428–9.
79. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lantéri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. Februar 2010;11(1):23–31.
80. Leone M. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol*. Oktober 2006;5(10):873–7.
81. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*. Juni 2004;109(3):367–78.

82. Barloese M, Jennum P, Lund N, Knudsen S, Gammeltoft S, Jensen R. Reduced CSF hypocretin-1 levels are associated with cluster headache. *Cephalalgia*. September 2015;35(10):869–76.
83. Rainero I, Gallone S, Valfre W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, Rubino E, de Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology*. 12. Oktober 2004;63(7):1286–8.
84. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. August 2009;8(8):755–64.
85. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. August 2003;4(8):649–61.
86. Ulas U, Korkmaz A, Karadas O, Odabasi Z, Reiter R. Sunrise-Related Headache: Case Report. *Cephalalgia*. Januar 2010;30(1):118–22.
87. 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*. 1. Februar 1987;50(2):207–13.
88. Strittmatter M, Hamann GF, Grauer M, Fischer C, Blaes F, Hoffmann K-H, Schimrigk K. Altered activity of the sympathetic nervous system and changes in the balance of hypophyseal, pituitary and adrenal hormones in patients with cluster headache: *NeuroReport*. Mai 1996;7(7):1229–34.
89. Leone M, Attanasio A, Croci D, D'Amico D, Grazzi L, Ferraris A, Nespolo A, Bussone G. Neuroendocrinology of cluster headache. *Ital J Neurol Sci*. April 1999;20(S1):S18–20.
90. Leone M, Bussone G. A Review of Hormonal Findings in Cluster Headache. Evidence for Hypothalamic Involvement. *Cephalalgia*. Oktober 1993;13(5):309–17.
91. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Grazzi L, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia*. Dezember 1998;18(10):664–7.
92. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-Four-Hour Melatonin and Cortisol Plasma Levels in Relation to Timing of Cluster Headache. *Cephalalgia*. Juni 1995;15(3):224–9.
93. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A Chronobiological Study of Melatonin, Cortisol Growth Hormone and Prolactin Secretion in Cluster Headache. *Cephalalgia*. Dezember 1984;4(4):213–20.
94. Waldenlind E, Ekbom K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Sicuteri F, Polleri A, Murialdo G, Filippi U. Lowered Circannual Urinary Melatonin Concentrations in Episodic Cluster Headache. *Cephalalgia*. Juni 1994;14(3):199–204.
95. 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*. August 1985;150(3):221–5.

96. Grodd W, Beckmann CF. Funktionelle MRT des Gehirns im Ruhezustand. *Nervenarzt*. Juni 2014;85(6):690–700.
97. Chou K-H, Yang F-C, Fuh J-L, Kuo C-Y, Wang Y-H, Lirng J-F, Lin YY, Wang S-J, Lin C-P. Bout-associated intrinsic functional network changes in cluster headache: A longitudinal resting-state functional MRI study. *Cephalalgia*. Oktober 2017;37(12):1152–63.
98. Yang F-C, Chou K-H, Kuo C-Y, Lin Y-Y, Lin C-P, Wang S-J. The pathophysiology of episodic cluster headache: Insights from recent neuroimaging research. *Cephalalgia*. April 2018;38(5):970–83.
99. Ferraro S, Nigri A, Bruzzone MG, Demichelis G, Pinardi C, Brivio L, Giani L, Proietti A, Leone M, Chiapparini L. Cluster headache: insights from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*. Mai 2019;40(S1):45–7.
100. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. Februar 2011;69(2):292–302.
101. Brain SD, Grant AD. Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin. *Physiol Rev*. Juli 2004;84(3):903–34.
102. Neeb L, Anders L, Euskirchen P, Hoffmann J, Israel H, Reuter U. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia*. April 2015;35(4):317–26.
103. Durham PL. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine. *Headache J Head Face Pain*. Juni 2006;46(s1):S3–8.
104. Martelletti P, Granata M, Giacobozzo M. Serum Interleukin-1 Beta is Increased in Cluster Headache. *Cephalalgia*. Oktober 1993;13(5):343–5.
105. Empl M, Forderreuther S, Schwarz M, Muller N, Straube A. Soluble Interleukin-2 Receptors Increase During the Active Periods in Cluster Headache. *Headache J Head Face Pain*. Januar 2003;43(1):63–8.
106. Steinberg A, Sjöstrand C, Sominanda A, Fogdell-Hahn A, Nilsson Remahl AIM. Interleukin-2 gene expression in different phases of episodic cluster headache - a pilot study: Interleukin-2 gene expression. *Acta Neurol Scand*. August 2011;124(2):130–4.
107. 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. *Bereswill S, Herausgeber. PLoS ONE*. 4. März 2011;6(3):e17360.
108. Capuano A, De Corato A, Lisi L, Tringali G, Navarra P, Russo CD. Proinflammatory-Activated Trigeminal Satellite Cells Promote Neuronal Sensitization: Relevance for Migraine Pathology. *Mol Pain*. 4. September 2009;5:1744-8069-5–43.
109. Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res*. Februar 2008;1196:22–32.

110. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, Durham PL. Neuron?Glia Signaling in Trigeminal Ganglion: Implications for Migraine Pathology. *Headache J Head Face Pain*. Juli 2007;47(7):1008–23.
111. 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*. 7. März 2007;27(10):2693–703.
112. Santini G. The human pharmacology of monocyte cyclooxygenase 2 inhibition by cortisol and synthetic glucocorticoids. *Clin Pharmacol Ther*. November 2001;70(5):475–83.
113. 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*. Dezember 2016;17(1):19.
114. Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT1B and 5-HT1D receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res*. August 2001;909(1–2):112–20.
115. Kudrow L. The Cyclic Relationship Of Natural Illumination To Cluster Period Frequency. *Cephalalgia*. September 1987;7(6_suppl):76–8.
116. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep: Melatonin, sleep and circadian rhythms. *J Neuroendocrinol*. 6. März 2003;15(4):432–7.
117. Leone M, D’Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin Versus Placebo in the Prophylaxis of Cluster Headache: A Double-Blind Pilot Study with Parallel Groups. *Cephalalgia*. November 1996;16(7):494–6.
118. Peres M, Rozen T. Melatonin in the Preventive Treatment of Chronic Cluster Headache. *Cephalalgia*. Dezember 2001;21(10):993–5.
119. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart, Van Der Meer YG. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res*. Juni 1998;7(2):135–43.
120. Mirick DK, Davis S. Melatonin as a Biomarker of Circadian Dysregulation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1. Dezember 2008;17(12):3306–13.
121. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *J Neurosci*. 15. Mai 2003;23(10):4315–23.
122. Reiter RJ. Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions*. *Endocr Rev*. Mai 1991;12(2):151–80.
123. Mahlberg R, Kunz D. Melatonin excretion levels and polysomnographic sleep parameters in healthy subjects and patients with sleep-related disturbances. *Sleep Med*. August 2007;8(5):512–6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Linn Anders, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Auswirkung einer Clusterkopfschmerz-Prophylaxetherapie mit Methylprednisolon i.v. auf CGRP-Plasmaspiegel und 6-Sulfatoxy-Melatoninkonzentration im Sammelurin selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Linn Anders hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

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>

Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung (Vorbereitung der CKS-Patientenrekrutierung mit Suche über SAP-Anwendungsportal, Vorbereitung und Abschicken der Serienanschriften der Studie, Suche und Aufklärung der MS-Kontrollpatienten bei stationärer Aufnahme und Planung des Studienablaufs der einzelnen Patienten). Durchführung der Visiten mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Blutentnahme an der V. jugularis externa sowie Vorbereitung und Durchführung der Hochdosis-Methylprednisoloninfusionen unter Supervision des ärztlichen Personals der neurologischen Hochschulambulanz. Probengewinnung und Analysenvorbereitung, Erhebung der Primärdaten und Datenauswertung, Vorbereitung der Abbildungen und Tabellen (Figure 1, Figure 2, Figure 3, Figure 4, Figure 5, Table 1, Table 2) und Korrekturlesen des Manuskripts.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zum Abschluss meiner Dissertation möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die im Kleinen und Großen am Gelingen dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Ich möchte mich herzlich bei **allen Patienten** bedanken, die sich die Mühe machten, an der Studie teilzunehmen.

Darüber hinaus gilt mein Dank insbesondere:

Herrn PD Dr. med. Lars Neeb aus der Klinik für Neurologie der Charité für die Bereitstellung des Themas der Arbeit, für seine herausragende freundschaftliche Betreuung, seine Geduld sowie die vielen wegweisenden Ratschläge ohne die das erfolgreichen Gelingen und der reibungslose Ablauf dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Herrn Prof. Dr. med. Uwe Reuter aus der Klinik für Neurologie für den ein oder anderen methodischen Hinweis, der sehr hilfreich für das Vorankommen dieser Arbeit war.

Frau Dr. med. Heike Israel-Willner und den anderen Ärzten der Klinik für Neurologie am CCM für die engagierte Mithilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Frau Sonja Blumenau aus der Abteilung für Experimentelle Neurologie für Ihre großartige technische Unterstützung.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des **Instituts für Integrative Neuroanatomie**, insbesondere **Herrn Dr. rer. nat. Volker Meske** und **Herrn Dr. rer. nat. Knut Kallwellis**, für das grundlegende Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten und der verschiedenen Techniken im Labor sowie die stets offenen Ohren.

Herrn Prof. Dr. med. Eric Anders für seine stets auffordernden und zugleich motivierenden Worte.

Meiner Mutter Frau Ute Anders, die mich stets in meinen Vorhaben und Träumen unterstützt. Ohne sie wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr gilt mein höchster Respekt und Dank!

Und nicht zuletzt **Jua, Kito, Möni und Sam** für die gelungenen Pausengestaltungen.