

DISSERTATION

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) im peripheren Blut von
Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) in peripheral blood of patients
with episodic migraine and endometriosis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Henriette Knoth

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Uwe Reuter

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, Hofacker MD, Knoth H, Nowak CP, Neeb L, Ebert AD, Sehouli J, Mechsner S, Reuter U. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jun;8(6):1251-1259.

<https://doi.org/10.1002/acn3.51360>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract	X
1. Einleitung	1
1.1 Migräne	1
1.1.1 Klinische und diagnostische Aspekte der Migräne	1
1.1.2 Akute und präventive Migränetherapie	3
1.1.3 Individuelle und sozioökonomische Auswirkungen der Migräne.....	3
1.2 Endometriose	4
1.2.1 Klinische und diagnostische Aspekte der Endometriose	4
1.2.2 Therapieoptionen der Endometriose	5
1.2.3 Individuelle und sozioökonomische Auswirkungen der Endometriose	6
1.3 Migräne und Endometriose als komorbide Erkrankungen	6
1.3.1 Epidemiologische Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose.....	7
1.3.2 Hormonelle Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose	7
1.3.3 Genetische Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose.....	8
1.4 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)	8
1.4.1 Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Migräne	8
1.4.1.1 CGRP im trigeminovaskulären System.....	9
1.4.1.2 CGRP im Blut von Migränepatient:innen	9
1.4.1.3 CGRP als Zielstruktur in der Migränetherapie.....	10
1.4.1.4 CGRP und Östrogen im Kontext der Migräne	11
1.4.2 Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Endometriose.....	12
1.5 Zielsetzung der Studie.....	13
2. Methoden.....	15
2.1 Studiendesign	15

2.2 Studienpopulation	15
2.3 Ethikstatement.....	16
2.4 Studienablauf.....	16
2.4.1 Visite 1 (Screeningvisite)	16
2.4.2 Visite 2 und Visite 3	17
2.5 Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität	18
2.5.1 Headache Impact Test-6 (HIT-6)	18
2.5.2 Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)	19
2.6 Messung der CGRP-Konzentration im Plasma.....	20
2.6.1 Grundprinzip der CGRP-Messung	20
2.6.2 Durchführung der CGRP-Messung.....	21
2.6.3 Auswertung der Messdaten	21
2.7 Klinische Endpunkte.....	22
2.8 Statistische Analyse	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Studienpopulation	23
3.1.1 Anamnestische und körperliche Charakteristika	23
3.1.2 Migränecharakteristika	24
3.1.3 Endometriosecharakteristika	25
3.2 Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut	26
3.2.1 Absolute CGRP-Spiegel zwischen den Studiengruppen.....	26
3.2.2 Absolute CGRP-Spiegel innerhalb der Studiengruppen	28
3.3 CGRP-Veränderung während des Menstruationszyklus.....	28
3.4 Korrelation zwischen CGRP-Spiegeln und Schmerzattacken	29
3.5 Beeinträchtigung der Lebensqualität	30
4. Diskussion.....	32
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
4.2 Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut	33
4.2.1 Absolute CGRP-Spiegel bei komorbiden Patientinnen.....	33
4.2.2 Absolute CGRP-Spiegel bei Migränepatientinnen.....	34

4.2.3 Absolute CGRP-Spiegel bei gesunden Kontrollprobandinnen	35
4.3 CGRP-Veränderung während des Menstruationszyklus	36
4.3.1 Perimenstrueller Abfall des CGRP-Spiegels bei gesunden Frauen.....	36
4.3.2 Perimenstrueller Anstieg des CGRP-Spiegels bei komorbiden Patientinnen	37
4.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität	37
4.5 Stärken und Limitationen der Studie.....	38
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	39
Literaturverzeichnis	40
Anhang	51
Anhang A: Erhebungsbogen Visite 1.....	51
Anhang B: Erhebungsbogen Visite 2 und Visite 3	56
Eidesstattliche Versicherung	59
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	60
Lebenslauf	61
Publikationsliste.....	62
Danksagung.....	63
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dargestellt sind die Schwankungen des Östrogen- und Progesteron-Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklus.	12
Abbildung 2: Dargestellt ist der zeitliche Ablauf der Studie in Abhängigkeit des Menstruationszyklus	17
Abbildung 3: Dargestellt ist das Prinzip der CGRP-Messung im Plasma mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay	21
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulation	23
Abbildung 5: Boxplot für die perimenstruellen CGRP-Spiegel im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne, Patientinnen mit Endometriose, Patientinnen mit Migräne und Endometriose und gesunden Kontrollen	27
Abbildung 6: Boxplot für die periovulatorischen CGRP-Spiegel im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne, Patientinnen mit Endometriose, Patientinnen mit Migräne und Endometriose und gesunden Kontrollen	27
Abbildung 7: Boxplot für die absolute Differenz zwischen perimenstruellen und periovulatorischen CGRP-Spiegeln im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne, Patientinnen mit Endometriose, Patientinnen mit Migräne und Endometriose und gesunden Kontrollen.....	29
Abbildung 8: EHP-30-Scores der fünf Domänen Schmerz, Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung und Selbstbild von Patientinnen mit Endometriose und komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ICHD-3 für Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura	2
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Endometriose anhand des rASRM-Scores	5
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	15
Tabelle 4: Deutschsprachige Version des Headache Impact Tests-6	18
Tabelle 5: Deutschsprachige Version des Endometriosis Health Profile-30.....	19
Tabelle 6: Anamnestische und körperliche Charakteristika der vier Studiengruppen	24
Tabelle 7: Migränecharakteristika von Patientinnen mit episodischer Migräne und komorbiden Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose	25
Tabelle 8: Endometriosecharakteristika von Patientinnen mit Endometriose und komorbiden Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose	26
Tabelle 9: Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut während der Menstruation und in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus innerhalb der Studiengruppen....	28
Tabelle 10: Korrelationen zwischen den CGRP-Spiegeln und Merkmalen einer migräne- oder endometriosebedingten Schmerzattacke.....	30

Abkürzungsverzeichnis

ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CLR	Calcitonin-Rezeptor-ähnlicher Rezeptor
DIE	Tief infiltrierende Endometriose
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EHP-30	Endometriosis Health Profile-30
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIT-6	Headache Impact Test-6
HWZ	Halbwertszeit
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage
IQR	Interquartilsabstand
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMA	Ovarialendometriom
RAMP1	Rezeptoraktivität-modifizierendes Protein 1
SUP	Oberflächliche peritoneale Endometriose
TG	Ganglion trigeminale
TNC	Nucleus trigeminus caudalis

Zusammenfassung

Hintergrund: Migräne und Endometriose sind häufige Schmerzerkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung. In zahlreichen Studien konnte eine komorbide Beziehung zwischen Migräne und Endometriose gezeigt werden. Darüber hinaus ist das Auftreten beider Erkrankungen häufig mit der Menstruation assoziiert. Das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Migräne und histologische Studien deuten auf eine Rolle von CGRP in der Pathogenese der Endometriose hin. CGRP könnte als gemeinsamer pathophysiologischer Mediator einen möglichen Erklärungsansatz für das komorbide Auftreten von Migräne und Endometriose darstellen.

Zielsetzung: Bestimmung der CGRP-Konzentration im peripheren Blut von Frauen mit episodischer Migräne und/oder Endometriose innerhalb des Menstruationszyklus.

Methoden: Für diese monozentrische, longitudinale Kohortenstudie wurden komorbide Frauen mit episodischer Migräne und histologisch gesicherter Endometriose rekrutiert. Als Kontrollgruppen dienten Frauen mit nur Migräne, Frauen mit nur Endometriose und gesunde Frauen ohne Migräne- oder Endometrioseanamnese. Bei jeder Probandin erfolgte während der Menstruation (Zyklustag 2 ± 2) und in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus (Zyklustag 15 ± 2) eine Blutentnahme aus der Vena cubitalis. Für die Bestimmung der CGRP-Konzentration im Plasma wurde ein kommerzielles Enzyme-linked Immunosorbent Assay verwendet.

Ergebnisse: Es wurden Plasmaproben von 28 Frauen mit episodischer Migräne, 27 Frauen mit Endometriose, 25 komorbiden Frauen mit Migräne und Endometriose und 30 gesunden Frauen untersucht, die sich hinsichtlich ihres Alters und ihres Body-Mass-Index ähnelten. Die absoluten CGRP-Spiegel im peripheren Blut der komorbiden Patientinnen waren im Vergleich zu den anderen Studiengruppen nicht erhöht. Komorbide Frauen zeigten jedoch einen perimenstruellen Anstieg ihrer CGRP-Konzentration (6,3 pg/ml, IQR -3,6 – 13,6), während es bei den gesunden Kontrollen zu einem CGRP-Abfall kam (-10,1 pg/ml, IQR -22,6 – 0,9, $p = 0,004$).

Schlussfolgerung: Der perimenstruelle Anstieg des CGRP-Spiegels bei komorbiden Frauen mit episodischer Migräne und Endometriose könnte als zugrundeliegender Pathomechanismus zum komorbiden Auftreten von Migräne und Endometriose beitragen.

Abstract

Background: Migraine and endometriosis are common pain disorders with a high prevalence in the female population. Numerous studies have shown a comorbid relationship between migraine and endometriosis. In addition, the occurrence of both disorders is frequently associated with menstruation. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a key role in the pathophysiology of migraine, and histological studies suggest a role for CGRP in the pathogenesis of endometriosis. CGRP, as a common pathophysiological mediator, may represent a possible explanation for the comorbid occurrence of migraine and endometriosis.

Objective: Determination of CGRP concentration in peripheral blood of women with episodic migraine and/or endometriosis within the menstrual cycle.

Methods: Comorbid women with episodic migraine and histologically confirmed endometriosis were recruited for this monocentric, longitudinal cohort study. Women with migraine only, women with endometriosis only, and healthy women with no history of migraine or endometriosis served as control groups. Blood samples were obtained from the cubital vein during menstruation (cycle day 2 ± 2) and in the periovulatory phase of the menstrual cycle (cycle day 15 ± 2). A commercial enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the concentration of CGRP in plasma.

Results: Plasma samples from 28 women with episodic migraine, 27 women with endometriosis, 25 comorbid women with migraine and endometriosis, and 30 healthy women were analyzed. All women were similar in age and body mass index. Absolute CGRP levels in peripheral blood of comorbid patients were not elevated compared with the other study groups. However, comorbid women showed a perimenstrual increase in CGRP level (6,3 pg/ml, IQR -3,6 – 13,6), while there was a CGRP decrease in healthy controls (-10,1 pg/ml, IQR -22,6 – 0,9, $p = 0,004$).

Conclusion: The perimenstrual increase in CGRP levels in comorbid women with episodic migraine and endometriosis may contribute as an underlying pathomechanism to the comorbid occurrence of migraine and endometriosis.

1. Einleitung

1.1 Migräne

Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung, die etwa 15 % der Allgemeinbevölkerung betrifft (1). Sie ist laut der Global Burden of Disease Study von 2016 die zweithäufigste neurologische Erkrankung weltweit (nach dem Kopfschmerz vom Spannungstyp) und wird neben Rückenschmerzen für die höchste Anzahl an gelebten Jahren mit einer Behinderung („years lived with disability“) verantwortlich gemacht (2). Die Migräneprävalenz ist zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr am höchsten mit einem Häufigkeitsgipfel im 35. bis 39. Lebensjahr. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (1).

1.1.1 Klinische und diagnostische Aspekte der Migräne

Migräne ist durch rezidivierende, 4-72 Stunden anhaltende Kopfschmerzattacken gekennzeichnet, die häufig mit Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und/oder Erbrechen einhergehen. Typische Merkmale des Kopfschmerzes sind eine einseitige Lokalisation, ein pulsierender Charakter, eine mittlere bis starke Schmerzintensität und eine Verstärkung durch körperliche Aktivität (3).

Bei Migräne mit Aura, die etwa ein Drittel der Patient:innen betrifft, kommt es zu reversiblen fokal-neurologischen Symptomen, die dem Kopfschmerz in der Regel vorausgehen, sich allmählich (über ≥ 5 Minuten) entwickeln und maximal 60 Minuten anhalten. Häufig treten hierbei visuelle Störungen (Szintillationen, Skotome) auf, aber auch sensible Symptome, Sprachstörungen, motorische Ausfälle oder Hirnstammsymptome sind möglich (3).

Migräne wird klinisch anhand der Kriterien der International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage (ICHD-3) diagnostiziert. Die Diagnosekriterien für die beiden Haupttypen der Migräne sind in Tabelle 1 dargestellt. Kopfschmerzen, die mit einer Ausnahme die Kriterien A bis D einer Migräne ohne Aura bzw. die Kriterien A bis C einer Migräne mit Aura erfüllen, werden als „wahrscheinliche Migräne“ bezeichnet (3). Je nach Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage unterscheidet man außerdem zwischen einer episodischen Migräne (< 15 Migränetag pro Monat) und einer chronischen Migräne (≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat über > 3 Monate, von denen mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräne erfüllen oder auf ein Triptan oder ein Ergotamin-Derivat ansprechen) (3). Zusätzlich zu den anamnestischen Angaben der Patient:innen stellen Kopfschmerztagebücher ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel dar, um die Häufigkeit und Dauer der Schmerzattacken, Kopfschmerzcharakteristika, Begleitsymptome, mögliche Auslöser und die Einnahme akuter und präventiver Medikamente zu dokumentieren (4).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage (ICHD-3) für Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura (3)

Migräne ohne Aura

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken über 4 bis 72 Stunden (unbehandelt oder erfolglos behandelt)
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierende Qualität
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch oder Vermeidung von routinemäßiger körperlicher Aktivität
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines der folgenden Symptome:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärbar

Migräne mit Aura

- A. Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen
 - B. Eines oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:
 - 1. visuell
 - 2. sensorisch
 - 3. Sprechen und/oder Sprache
 - 4. motorisch
 - 5. Hirnstamm
 - 6. retinal
 - C. Mindestens drei der folgenden sechs Charakteristika:
 - 1. mindestens ein Aurasymptom breitet sich allmählich über ≥ 5 Minuten aus
 - 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf
 - 3. jedes Aurasymptom dauert 5 bis 60 Minuten
 - 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
 - 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv
 - 6. Kopfschmerzen begleiten die Aura oder folgen ihr innerhalb von 60 Minuten
 - D. Nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärbar
-

1.1.2 Akute und präventive Migränetherapie

Die medikamentöse Migränetherapie umfasst einerseits akute Maßnahmen zur raschen Schmerz- und Symptomlinderung während einer Attacke und andererseits präventive Maßnahmen zur Verringerung der Attackenfrequenz und -schwere.

Als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung einer akuten Migräneattacke stehen klassische Analgetika wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Paracetamol zur Verfügung (5), wobei die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Diclofenac am besten dokumentiert ist (4). Bei nicht ausreichender Schmerzlinderung oder starken Schmerzattacken können Triptane eingesetzt werden, die als selektive Agonisten des 5-Hydroxytryptamin 1 (5-HT₁)-Rezeptors eine gefäßverengende, entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung besitzen. Derzeit sind sieben orale Präparate (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan) für die Akuttherapie verfügbar (5). Sie zeigen zu Beginn einer Migräneattacke bei noch niedriger Kopfschmerzintensität ihre beste Wirksamkeit (6). Einige Präparate können bei Erbrechen oder sehr schnell auftretenden Kopfschmerzen auch intranasal (Sumatriptan, Zolmitriptan) oder subkutan (Sumatriptan) verabreicht werden.

Die Einleitung einer prophylaktischen Migränetherapie sollte bei Patient:innen in Betracht gezogen werden, deren Lebensqualität trotz optimierter Akutbehandlung an ≥ 3 Tagen pro Monat beeinträchtigt ist (5). Zum Einsatz kommen Antihypertensiva (Betablocker, Candesartan), Antidepressiva (Amitriptylin), Antikonvulsiva (Topiramat, Valproinsäure) und Kalziumkanalblocker (Flunarizin), wobei die Präparate ursprünglich für andere Indikationen zugelassen wurden und häufig mit einer schlechten Wirksamkeit, Verträglichkeit und Adhärenz einhergehen (7). Für die präventive Behandlung der chronischen Migräne hat sich zudem eine OnabotulinumtoxinA-Injektionstherapie mit 155 IE an 31 Injektionsstellen (sog. PREEMPT-Schema) als wirksam erwiesen (8). Darüber hinaus sind in Deutschland seit 2018 bzw. 2019 zielgerichtete Therapien mit monoklonalen Antikörpern gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder seinen Rezeptor verfügbar (siehe Kapitel 1.4.1.3), die bei Unwirksamkeit oder Kontraindikation der anderen Migräneprophylaktika eingesetzt werden (9).

1.1.3 Individuelle und sozioökonomische Auswirkungen der Migräne

Migräne stellt eine erhebliche Belastung für die Patient:innen, die Gesellschaft und das Gesundheitssystem dar. In bevölkerungsbasierten Studien zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten Migränepatient:innen (vor allem diejenigen mit einer hohen Anfallshäufigkeit) über Einschränkungen ihrer körperlichen, geistigen und sozialen Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben (10-12). Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit ist mit negativen

Auswirkungen auf das familiäre und soziale Umfeld der Patient:innen, mit einer geringeren Arbeitsproduktivität und einer höheren Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen verbunden und verursacht der Gesellschaft beachtliche Kosten (12). Eine europäische Studie schätzte die jährlichen Gesamtkosten im Jahr 2010 auf 18,5 Milliarden Euro. Davon war ein Großteil auf indirekte Kosten (durch Produktivitätseinbußen und Arbeitsausfall) zurückzuführen, während direkte Kosten (durch Medikamente, Arztkonsultationen und Krankenhausaufenthalte) nur einen kleinen Anteil ausmachten (13).

1.2 Endometriose

Endometriose ist eine häufige gynäkologische Erkrankung, die durch das Vorhandensein von endometriumähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert ist. Sie betrifft 10-15 % der Frauen im gebärfähigen Alter und 35-50 % der Patientinnen mit Beckenschmerzen und/oder Unfruchtbarkeit (14). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle tritt die Erkrankung innerhalb der reproduktiven Jahre einer Frau auf mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr (14). Es wurden jedoch auch einzelne Fälle von Patientinnen mit Endometriose nach der Menopause oder vor der Menarche beschrieben (15, 16).

Die ektopen Endometriumzellen sind vor allem im Bereich des Beckens lokalisiert, wo sie neben dem Peritoneum und den weiblichen Genitalien (inklusive Tuben, Ovarien, Sakrouterinbänder, Douglas-Raum, Vagina und Vulva) auch extragenitale Organe wie die Harnblase und den Darm infiltrieren können. Es werden drei Endometriostypen unterschieden: oberflächliche peritoneale Endometriose (SUP), tief infiltrierende Endometriose (DIE) und Ovarialendometriome (OMA). Bei der SUP kommt es nur zu oberflächlichen Endometrioseherden am Peritoneum, während die DIE durch eine Infiltration von endometriotischen Zellen > 5 mm unter die Peritonealoberfläche gekennzeichnet ist. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei OMA um Zysten aus ektopischem Endometriumgewebe, die innerhalb der Ovarien wachsen und aufgrund ihrer dunkelbraunen Farbe als „Schokoladenzysten“ bezeichnet werden (17). Darüber hinaus können Endometriosezellen auch an Stellen außerhalb des Beckens einschließlich Pleura, Lunge, Zwerchfell, Leber und Extremitäten auftreten (18).

1.2.1 Klinische und diagnostische Aspekte der Endometriose

Endometriose geht klassischerweise mit einer schmerzhaften Menstruation (Dysmenorrhoe), Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) und chronischen Beckenschmerzen einher und stellt eine häufige Ursache für Unfruchtbarkeit dar. Bei einer Infiltration des Darms oder der Blase kann es außerdem zu veränderten Stuhlgewohnheiten (Obstipation, Durchfall), Schmerzen

beim Stuhlgang (Dyschezie) oder Wasserlassen (Dysurie) sowie Blut im Stuhl oder Urin kommen. Darüber hinaus sind auch vollständig asymptomatische Verläufe möglich (19).

Die Diagnostik basiert neben einer Anamneseerhebung und gynäkologischen Untersuchung auf konventionellen bildgebenden Verfahren wie der transvaginalen oder abdominalen Sonographie und der Magnetresonanztomographie, mit denen insbesondere OMA und DIE gut nachweisbar sind. Bei der SUP ist die Bildgebung aufgrund der geringen Läsionsgröße hingegen oftmals unzuverlässig (17). Die endgültige Diagnose kann nur durch einen chirurgischen (meist laparoskopischen) Eingriff mit Visualisierung der endometriotischen Läsionen und gleichzeitiger Bestätigung durch eine histopathologische Untersuchung gestellt werden (19).

Nach der Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) wird die Endometriose – abhängig von Lage, Ausmaß und Tiefe der endometriotischen Läsionen in Bezug auf die Beckenstrukturen – anhand eines Punktesystems in vier Stadien eingeteilt (20) (siehe Tabelle 2). Hierbei besteht jedoch keine Korrelation mit dem Schweregrad der Symptome (21). So können Frauen mit einer Endometriose im Stadium I unter starken Schmerzen leiden, während eine sehr weit fortgeschrittene Erkrankung gegebenenfalls asymptomatisch verläuft.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Endometriose anhand des revised American Society of Reproductive Medicine (rASRM) Scores (20)

rASRM-Stadium	Gesamtpunktzahl*	Beschreibung
Stadium I	1-5 Punkte	minimal
Stadium II	6-15 Punkte	mild
Stadium III	16-40 Punkte	moderat
Stadium IV	> 40 Punkte	schwer

* Es werden jeweils Punkte für die Größe und Tiefe der Endometrioseläsionen am Peritoneum und an den Ovarien vergeben. Zusätzlich wird das Ausmaß der Verwachsungen an den Ovarien, den Tuben und im Becken insgesamt bewertet. Im Anschluss werden alle vergebenen Punkte zu einem Gesamtscore addiert.

1.2.2 Therapieoptionen der Endometriose

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten der Endometriose beschränken sich – je nach führender Symptomatik – auf die chirurgische Entfernung der Endometrioseläsionen, pharmakologische Behandlungen und reproduktionsmedizinische Maßnahmen.

Bei Schmerz als führendes Symptom der Endometriose wird neben einer analgetischen Therapie primär die hormonelle Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, Gestagenen oder

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten empfohlen, die eine Hemmung der Ovulation und Menstruation bewirken (17). Ziel der pharmakologischen Behandlung ist es, die Schmerzen zu lindern und eine weitere Entwicklung von Endometrioseherden zu verhindern (14). Bei Persistenz der Symptome unter der hormonellen Therapie oder Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen erfolgt meist ein laparoskopischer Eingriff mit Entfernung aller sichtbaren Endometrioseläsionen. Der Eingriff hat jedoch keinen Einfluss auf die pathophysiologischen Mechanismen der Endometriose und es wird trotz postoperativer hormoneller Rezidivprophylaxe häufig ein Wiederauftreten von endometriotischen Läsionen und Symptomen beobachtet (17). Bei Frauen mit Kinderwunsch ist eine hormonelle Behandlung aufgrund der kontrazeptiven Wirkung nicht indiziert. Hier kommen ein abwartendes Verhalten („watchful waiting“), die chirurgische Behandlung und assistierte Reproduktionstechniken zum Einsatz (17).

1.2.3 Individuelle und sozioökonomische Auswirkungen der Endometriose

Endometriose hat einen erheblichen Einfluss auf Aspekte des sozialen, familiären und beruflichen Lebens der Patientinnen. Studien haben gezeigt, dass Endometriose-assoziierte Symptome wie chronische Beckenschmerzen und Unfruchtbarkeit mit einem geringeren physischen und psychischen Gesundheitszustand einhergehen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsproduktivität beeinträchtigen (22-25). Darüber hinaus können sich Einschränkungen der Sexualität und Fruchtbarkeit negativ auf die partnerschaftlichen Beziehungen auswirken (26). Neben den individuellen Auswirkungen ist die Endometriose mit einer enormen wirtschaftlichen Belastung der Gesellschaft verbunden. Laut einer 2012 veröffentlichten Studie belaufen sich die jährlichen Gesamtkosten durch Endometriose-assoziierte Symptome in Deutschland auf 12,5 Milliarden Euro, was mit der wirtschaftlichen Belastung durch andere chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Morbus Crohn oder rheumatoide Arthritis vergleichbar ist. Dabei sind etwa zwei Drittel der Kosten allein auf den Produktivitätsverlust zurückzuführen, während Krankenhausaufenthalte, Operationen und Arztkonsultationen einen deutlich geringeren Anteil ausmachen (27).

1.3 Migräne und Endometriose als komorbide Erkrankungen

Migräne und Endometriose sind chronische Schmerzerkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung (1, 14). Beide Erkrankungen zeichnen sich durch rezidivierende Schmerzattacken aus, welche oftmals mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Darüber hinaus zeigen sie eine Reihe weiterer Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihrer Epidemiologie und Pathogenese, die im Folgenden näher erläutert werden.

1.3.1 Epidemiologische Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose

Zahlreiche Studien deuten auf einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen Migräne und Endometriose hin. Bereits 1975 berichteten Tervilä und Marttila über ein häufigeres Auftreten von menstruationsassoziierten Kopfschmerzen bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose. Dabei gaben etwa 28 % der Endometriosepatientinnen zusätzlich zu ihrem Kopfschmerz migränetypische Symptome wie Übelkeit und „Blitzen in den Augen“ an (28). In einer ähnlichen Studie aus dem Jahr 2004 wurde erstmals festgestellt, dass die Prävalenz von Migräne bei Frauen mit Endometriose (38 %) deutlich höher ist als bei Frauen ohne Endometriose (15 %) (29). Diese Beobachtung konnte in den darauffolgenden Jahren mehrfach bestätigt werden (30-35) und eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass Endometriose mit einem um 49 % erhöhten Risiko für Migränekopfschmerzen verbunden ist (36). Gleichzeitig wurde ein häufigeres Auftreten von Endometriose bei Migränapatientinnen beobachtet (37, 38) und eine kürzlich veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie ergab ein höheres Risiko für OMA und DIE bei Frauen mit Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen (34).

Die epidemiologische Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen wird zusätzlich durch das Auftreten gemeinsamer Komorbiditäten gestützt. Sowohl Frauen mit Migräne als auch Frauen mit Endometriose leiden häufiger an Allergien, Asthma bronchiale, Hypothyreose, Fibromyalgie, chronischem Fatigue-Syndrom, Depressionen und Angststörungen (39-41). Darüber hinaus berichteten komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose in einer Querschnittsstudie häufiger über Depressionen, Angstzustände, chronisches Fatigue-Syndrom, Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom und interstitielle Zystitis als Migränapatientinnen ohne Endometriose (38).

1.3.2 Hormonelle Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose

Die zugrundeliegende Ursache für das komorbide Auftreten von Migräne und Endometriose ist bis heute nicht genau bekannt. Es gibt jedoch einige pathophysiologische Mechanismen, die den offensichtlichen Zusammenhang erklären könnten. So spielen weibliche Sexualhormone eine entscheidende Rolle in der Pathogenese beider Erkrankungen. Dies wird unter anderem durch die Tatsache gestützt, dass bevorzugt Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind und eine frühe Menarche sowohl für Endometriose als auch für Migräne einen Risikofaktor darstellt (42-44). Zudem ist das Auftreten von Schmerzattacken bei Migräne und Endometriose oftmals mit der Menstruation assoziiert und betroffene Frauen leiden häufiger unter Menorrhagien (37, 45).

Darüber hinaus wurde berichtet, dass Danazol (ein synthetisches Testosteronderivat, das in Deutschland bis 2005 zur Behandlung der Endometriose eingesetzt wurde) die Häufigkeit von Migräneattacken verringert (46) und in ähnlicher Weise haben sich Gestagen-Monopräparate und

GnRH-Agonisten, die eine wichtige Komponente der Endometriose-therapie darstellen, als wirksam in der Migräneprävention erwiesen (47-49).

1.3.3 Genetische Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und Endometriose

Die Ergebnisse einer australischen Zwillingsstudie legen nahe, dass dem komorbiden Auftreten von Migräne und Endometriose gemeinsame genetische Einflüsse zugrunde liegen (30). In einer kürzlich veröffentlichten Analyse von Datensätzen aus genomweiten Assoziationsstudien konnten Adewuyi et al. diese Beobachtung bestätigen. Sie fanden zudem heraus, dass drei Gene (ARL14EP, TRIM32, SLC35G6) eine genomweite signifikante genetische Überlappung zwischen Migräne und Endometriose zeigen (50). Darüber hinaus schlugen einige Autor:innen eine mögliche Rolle des Östrogenrezeptor-1-Gens vor. Das Gen kodiert für den gleichnamigen Rezeptor, der in der Vergangenheit sowohl mit Migräne als auch mit Endometriose in Verbindung gebracht wurde (51).

1.4 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

CGRP ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, welches erstmals 1983 von Rosenfeld et al. beschrieben wurde (52). Seine Entdeckung erfolgte durch Zufall an einem Rattenmodell, als das alternative Spleißen der mRNA für Calcitonin in der Schilddrüse der Ratte ein anderes Protein ergab als ursprünglich erwartet (53). Das daraufhin als CGRP bezeichnete Neuropeptid kann beim Menschen in zwei Isoformen (α -CGRP, β -CGRP) vorliegen. Beide Formen besitzen eine ähnliche Struktur und biologische Aktivität, unterscheiden sich jedoch in ihrer Lokalisation. Während die α -Isoform des CGRP sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem weit verbreitet ist, wird β -CGRP überwiegend im enterischen Nervensystem exprimiert (54).

Das Neuropeptid gilt als eines der stärksten Vasodilatoren und ist an der Entstehung von Schmerzen beteiligt. Seine Wirkung wird über einen G-Protein-gekoppelten CGRP-Rezeptor vermittelt, der sich aus einem Calcitonin-Rezeptor-ähnlichen Rezeptor (CLR) und einem Rezeptoraktivitäts-modifizierenden Protein 1 (RAMP1) zusammensetzt, welches die funktionelle Aktivität des Rezeptors bestimmt (55).

1.4.1 Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Migräne

Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Migräne wurde schon vor mehr als 30 Jahren postuliert (56) und konnte seitdem in zahlreichen Studien belegt und letztlich durch den jüngsten Erfolg neuer, zielgerichteter Migränetherapeutika bestätigt werden. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass das Neuropeptid über eine Freisetzung im trigeminovaskulären System an der Schmerzentscheidung der Migräne beteiligt ist.

1.4.1.1 CGRP im trigeminovaskulären System

Das trigeminovaskuläre System wird über eine vom Ganglion trigeminale (TG) aufsteigende nozizeptive Übertragung für die Entstehung von Migränekopfschmerzen verantwortlich gemacht. Die pseudounipolaren Neuronen des TG bilden dabei eine Schnittstelle zwischen peripheren und zentralen Komponenten des Nervensystems. Ihre peripheren, primär afferenten, unmyelinisierten C-Fasern und dünn myelinisierten A δ -Fasern innervieren die Dura mater und Meningealgefäße, während die zentralen Axone in den Nucleus trigeminus caudalis (TNC) projizieren, der sich von der kaudalen Medulla oblongata bis zum zervikalen Rückenmark erstreckt (57). Nach einer Aktivierung der primären TG-Neuronen werden die nozizeptiven Afferenzen über sekundäre TNC-Neuronen und tertiäre Neuronen des Thalamus in den somatosensorischen Kortex und andere kortikale Regionen weitergeleitet, die an der Wahrnehmung des Migränekopfschmerzes beteiligt sind (58).

CGRP wurde erstmals 1985 im Zusammenhang mit dem trigeminovaskulären System beschrieben (59). Immunhistochemische Untersuchungen an Rattengewebe und menschlichem Gewebe haben gezeigt, dass etwa die Hälfte der TG-Neuronen CGRP exprimiert und etwa ein Drittel die CLR- und RAMP1-Komponente des CGRP-Rezeptors (60). Außerdem stellten Eftekhari et al. bei Immunfärbungen der Dura mater fest, dass CGRP fast ausschließlich in den nicht myelinisierten C-Fasern vorkommt, während sein Rezeptor in dünn myelinisierten A δ -Fasern und vaskulären glatten Muskelzellen lokalisiert ist (61). Es wird angenommen, dass die Aktivierung der peripheren nozizeptiven C-Fasern zu einer lokalen Freisetzung von CGRP führt. Das freigesetzte CGRP wirkt wiederum auf glatte Gefäßmuskelzellen und benachbarte A δ -Fasern und löst eine meningeale Vasodilatation und eine Sensibilisierung der meningealen A δ -Nozizeptoren aus (61, 62). Darüber hinaus wird CGRP auch innerhalb des TG und von den zentralen Endigungen der TG-Neuronen freigesetzt. Innerhalb des TG trägt es durch eine Interaktion mit benachbarten Neuronen und Satellitenzellen zur Aufrechterhaltung der peripheren Sensibilisierung bei, während das von den zentralen Nervenendigungen sezernierte CGRP die Sensibilisierung der TNC-Neuronen fördert (57).

1.4.1.2 CGRP im Blut von Migränepatient:innen

In einer Studie aus dem Jahr 1988 stellten Goadsby und Edvinsson fest, dass eine Aktivierung des TG (durch Thermokoagulation beim Menschen und durch elektrische Stimulation bei der Katze) mit einem Anstieg des CGRP-Spiegels in Blutproben aus der Vena jugularis externa einhergeht (56). Basierend auf dieser Beobachtung wurden in den darauffolgenden Jahren mehrere Studien zur Untersuchung der CGRP-Konzentration im Blut von Migränepatient:innen durchgeführt.

Hierbei zeigten sich während eines Migräneanfalls erhöhte CGRP-Plasmaspiegel im externen Jugularvenenblut (63, 64) und im peripheren Blut der Vena cubitalis (65, 66). Außerdem wurde nachgewiesen, dass die CGRP-Konzentration bei Patient:innen mit Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auch außerhalb einer Attacke erhöht ist (66-71). In anderen Studien konnten diese Beobachtungen allerdings nicht bestätigt werden (72-74), sodass die Datenlage bezüglich eines ictalen oder interiktalen Anstiegs der CGRP-Konzentration im Blut insgesamt widersprüchlich ist.

Um herauszufinden, ob das CGRP eine ursächliche Rolle in der Kopfschmerzentstehung spielt oder nur als sekundärer Effekt der Migräneattacke auftritt, führten Lassen et al. eine doppelblinde Crossover-Studie an 12 Migränepatient:innen durch, in der die Wirkung von intravenös verabreichtem α -CGRP untersucht wurde. Bei allen Patient:innen, die eine CGRP-Infusion erhielten, kam es nach einigen Stunden zu migräneartigen Kopfschmerzen oder einer Migräne ohne Aura, wohingegen nur bei einer Person unter Placebo Kopfschmerzen auftraten (75). In einer anderen Studie löste die intravenöse Gabe von α -CGRP bei 57 % der Patient:innen mit Migräne eine Migräneattacke aus (76).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die erfolgreiche Behandlung einer Migräneattacke mit subkutan verabreichtem Sumatriptan zu einer Normalisierung des erhöhten CGRP-Spiegels in der Vena jugularis externa führt (64) und Juhasz et al. beobachteten eine parallele Abnahme des peripheren CGRP-Spiegels und der Kopfschmerzintensität nach Anwendung eines Sumatriptan-Nasensprays bei 19 Patient:innen mit Nitroglyzerin-induziertem Migräneanfall (77). In ähnlicher Weise wurde über eine CGRP-Reduktion im externen Jugularvenenblut bei Migränepatient:innen berichtet, die gut auf eine Therapie mit Rizatriptan ansprachen. Hierbei korrelierte der CGRP-Spiegel ebenfalls mit der Intensität des Kopfschmerzes (78).

1.4.1.3 CGRP als Zielstruktur in der Migränetherapie

Schließlich wird die Bedeutung von CGRP in der Pathogenese der Migräne durch die Entwicklung neuer Medikamente gestützt, welche auf das CGRP oder seinen Rezeptor abzielen. So haben sich niedermolekulare CGRP-Rezeptor-Antagonisten (Gepante) als wirksam in der Akutbehandlung und Prophylaxe der Migräne erwiesen (79-81) und humanisierte monoklonale Antikörper gegen das CGRP oder den CGRP-Rezeptor als wirksam in der Migräneprophylaxe (82, 83).

Olesen et al. berichteten in ihrer klinischen Studie aus dem Jahr 2004 über den ersten am Menschen getesteten CGRP-Rezeptor-Antagonisten Olcegepant, der nach intravenöser Verabreichung eine gute Wirksamkeit in der akuten Migränetherapie zeigte (84). Aufgrund der geringen Praktikabilität einer intravenösen Akuttherapie wurden in den darauffolgenden Jahren mehrere oral verfügbare

CGRP-Rezeptor-Antagonisten (Telcagepant, BI 44370 TA, MK-3207, Rimegepant, Ubrogepant) entwickelt (85-89). Seit Dezember 2019 bzw. Februar 2020 sind Ubrogepant und Rimegepant in den USA für die akute Migränetherapie zugelassen. Zusätzlich haben sich die beiden CGRP-Rezeptor-Antagonisten Atogepant und Rimegepant in kürzlich veröffentlichten Studien als wirksame Migräneprophylaktika erwiesen (90, 91).

Darüber hinaus konnte in jüngerer Zeit die präventive Wirkung von humanisierten monoklonalen Antikörpern gegen das CGRP (Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) oder den CGRP-Rezeptor (Erenumab) gezeigt werden (92-95). In Deutschland stehen die Antikörper seit 2018 (Erenumab und Galcanezumab), 2019 (Fremanezumab) bzw. 2022 (Eptinezumab) für die Migräneprophylaxe zur Verfügung.

1.4.1.4 CGRP und Östrogen im Kontext der Migräne

Migräne betrifft insbesondere Frauen im reproduktiven Alter und tritt häufig im Zusammenhang mit der Menstruation auf, was die Rolle von weiblichen Sexualhormonen in der Pathogenese der Migräne unterstreicht. In Abbildung 1 sind die Plasmaspiegel der wichtigsten Sexualhormone im Verlauf des Menstruationszyklus dargestellt. Es wird angenommen, dass ein prämenstruelles Absinken des Östrogen-Spiegels für die Auslösung von Migräneattacken verantwortlich ist, während ein steigender Östrogen-Spiegel vermutlich schützend wirkt (96). Hierfür ursächlich könnte eine Östrogen-bedingte Modulation des CGRP-Signalwegs im trigeminovaskulären System sein (97). Immunhistochemische Studien an Ratten haben gezeigt, dass alle drei Subtypen des Östrogenrezeptors (ER α , ER β , GPER) innerhalb des TG in CGRP-positiven C-Fasern und CGRP-Rezeptor-positiven A δ -Fasern exprimiert werden (98). Ein Mangel an Östrogen bei ovariectomierten weiblichen Ratten führte zu einer erhöhten CGRP-Expression im TG, während eine anschließende Behandlung mit Östrogen die CGRP-mRNA-Spiegel reduzierte (99). In ähnlicher Weise kamen Cetinkaya et al. in ihrem Rattenmodell zu dem Schluss, dass Östrogen durch die Modulation der CGRP-Freisetzung eine schützende Wirkung auf die neurogene Entzündung hat, die der Pathogenese der Migräne zugrunde liegt (100).

Ibrahimi et al. untersuchten in einer klinischen Studie mit gesunden Frauen den Einfluss von zyklusbedingten Schwankungen des Östrogen-Spiegels auf die trigeminale CGRP-Freisetzung. Den Probandinnen wurde jeweils an Tag 1-2 und an Tag 19-21 ihres Menstruationszyklus eine Capsaicin-Lösung auf die Stirnhaut aufgetragen und anschließend wurde der CGRP-vermittelte Anstieg des dermalen Blutflusses gemessen. Hierbei zeigte sich ein stärkerer Anstieg an Tag 1-2 bei niedrigem Östrogen-Spiegel (15 ± 2 pg/ml) im Vergleich zu Tag 19-21 bei hohem Östrogen-Spiegel (67 ± 9 pg/ml) (101). Diese Ergebnisse deuten auf eine höhere trigeminale CGRP-

Freisetzung während der Menstruation hin und stehen im Einklang mit der Hypothese, dass ein prämenstruelles Absinken des Östrogen-Spiegels mit dem gehäuften Auftreten von Migräne-attacken assoziiert ist (96).

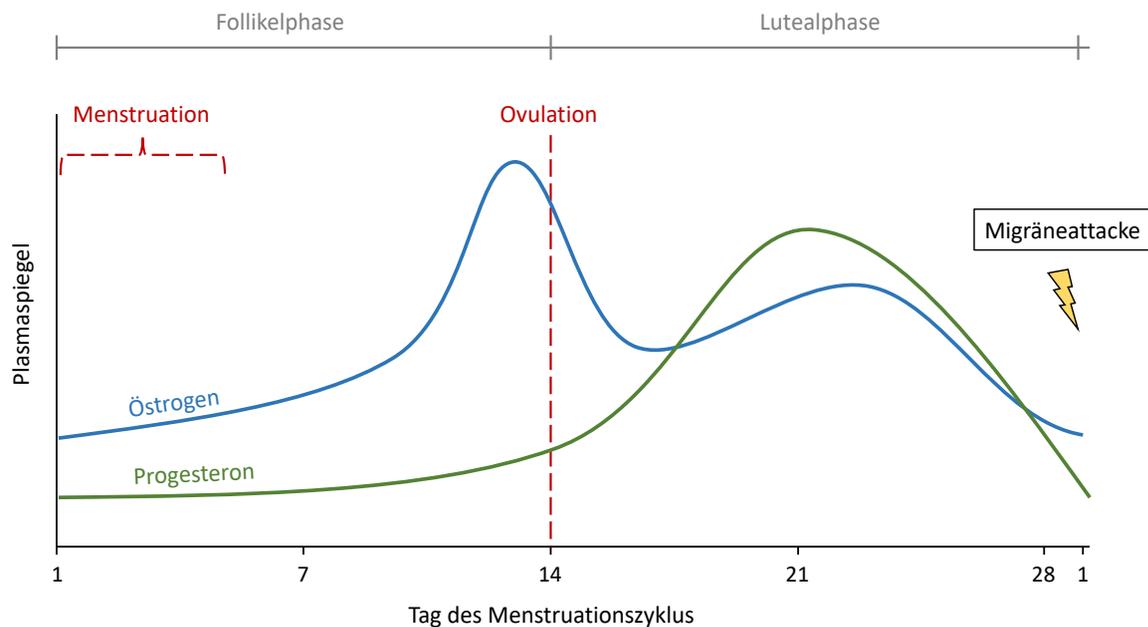


Abbildung 1: Dargestellt sind die Schwankungen des Östrogen- und Progesteron-Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklus. Es wird angenommen, dass ein prämenstruelles Absinken des Östrogen-Spiegels für die Auslösung von Migräneattacken verantwortlich ist, während ein steigender Östrogen-Spiegel schützend wirkt (96).

1.4.2 Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Endometriose

Die Rolle von CGRP in der Pathogenese der Endometriose ist deutlich weniger erforscht. Einige immunhistochemische Studien lassen jedoch vermuten, dass CGRP an der Schmerzentstehung der Endometriose beteiligt ist. So konnte in einem Rattenmodell mit chirurgisch induzierten Endometrioseherden gezeigt werden, dass die ektopen Wucherungen eine eigene Innervation entwickeln, die neben sympathischen efferenten Nervenfasern auch CGRP-positive nozizeptive C- und A δ -Fasern enthält (102). In ähnlicher Weise wurde bei Patientinnen mit Endometriose eine hohe Dichte an CGRP-exprimierenden sensiblen Nervenfasern in der funktionellen Schicht des Endometriums sowie in peritonealen endometriotischen Läsionen nachgewiesen (103, 104). Wang et al. fanden zudem eine höhere Nervenfaserdichte bei der DIE im Vergleich zur SUP und stellten die Hypothese auf, dass die erhöhte Zahl an Nervenfasern mit den starken Beckenschmerzen bei DIE in Verbindung steht (105).

Ausgehend von der hohen Dichte an CGRP-positiven sensiblen Nervenfasern im Endometrium von Frauen mit Endometriose wurde CGRP mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 85 % als vielversprechender endometrialer Biomarker vorgeschlagen, dessen diagnostischer Einsatz jedoch weiterer Forschung bedarf (106). Auch im Blut wurden mögliche Biomarker für die nicht-invasive Diagnose einer Endometriose untersucht (107). Bisher gibt es jedoch keine Studien zur Untersuchung des CGRP-Spiegels im Blut von Endometriosepatientinnen.

Auf der Suche nach einem neuen Medikament für die Therapie von Endometriose-assoziierten Schmerzen fanden Zhao et al. in einem Rattenmodell mit chirurgisch induzierter Endometriose heraus, dass Levo-Tetrahydropalmatin (ein in der traditionellen chinesischen Medizin eingesetztes Analgetikum) das Wachstum ektopischer Implantate hemmt und die generalisierte Hyperalgesie der Ratten verbessert. Im Einklang mit der verbesserten Hyperalgesie führte die Behandlung zu einer verringerten Immunreaktivität für CGRP in den ektopen Implantaten sowie im eutopen Endometrium und im Dorsalwurzelganglion (108). Eine ähnliche Korrelation zwischen CGRP und Endometriose-assoziierten Schmerzen konnten auch Farahani et al. beobachten. In ihrem Rattenmodell führte die chirurgische Endometriose-Induktion zu einer Hyperalgesie, die mit einem signifikanten CGRP-Anstieg im Dorsalwurzelganglion einherging (109).

Schließlich haben kürzlich veröffentlichte Daten an einem Mausmodell mit chirurgisch induzierter Endometriose gezeigt, dass der CGRP-Rezeptor über eine RAMP1-Signalübertragung das Wachstum des implantierten ektopen Endometriumgewebes stimuliert und an der Bildung neuer Blut- und Lymphgefäße beteiligt ist. Darüber hinaus bewirkte die kontinuierliche Verabreichung des niedermolekularen CGRP-Rezeptor-Antagonisten CGRP8-37 eine Unterdrückung des Implantatwachstums sowie der Angio- und Lymphangiogenese. Honda et al. schlugen daraufhin die Blockierung der RAMP1-Signalübertragung als eine vielversprechende Option für die Behandlung der Endometriose vor (110).

1.5 Zielsetzung der Studie

Trotz zahlreicher Studien ist die zugrundeliegende Ursache für das gemeinsame Auftreten von Migräne und Endometriose bisher nicht geklärt. Die Freisetzung des Neuropeptids CGRP im trigeminovaskulären System ist entscheidend an der Pathogenese der Migräne beteiligt und histologische Studien deuten auf eine Rolle von CGRP in der Pathogenese der Endometriose hin. CGRP könnte als gemeinsamer pathophysiologischer Mediator einen möglichen Erklärungsansatz für die komorbide Beziehung zwischen Migräne und Endometriose darstellen.

Bei Migränepatientinnen konnten erhöhte CGRP-Spiegel im Blut nachgewiesen werden, während das CGRP im Blut von komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose bisher nicht

untersucht wurde. Im Hinblick auf die mögliche Rolle von CGRP als gemeinsamer Mediator soll in der vorliegenden Arbeit die CGRP-Konzentration im peripheren Blut von komorbiden Frauen mit Migräne und Endometriose bestimmt und mit Frauen, die nur an einer Migräne oder nur an einer Endometriose leiden sowie gesunden Kontrollprobandinnen verglichen werden.

Das Auftreten von Schmerzattacken ist sowohl bei Migräne als auch bei Endometriose häufig mit der Menstruation assoziiert. Es gibt Hinweise darauf, dass der prämenstruelle Abfall des Östrogen-Spiegels über eine Modulation des CGRP-Signalwegs für die Auslösung von Migräneattacken verantwortlich ist. Deshalb soll zusätzlich untersucht werden, wie sich der CGRP-Spiegel im Blut innerhalb des Menstruationszyklus (zwischen perimenstrueller und periovulatorischer Phase) verändert und ob sich die Veränderung zwischen komorbiden Patientinnen, Patientinnen mit nur Migräne, Patientinnen mit nur Endometriose und gesunden Kontrollen unterscheidet.

Schließlich ist bekannt, dass sowohl Migräne als auch Endometriose mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. In dieser Arbeit soll mit Hilfe von validierten Fragebögen untersucht werden, ob sich das komorbide Auftreten beider Erkrankungen in einem höheren Maße auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität betroffener Frauen auswirkt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden folgende Hypothesen aufgestellt:

- (1) Bei komorbiden Frauen mit episodischer Migräne und Endometriose ist der CGRP-Spiegel im peripheren Blut höher als bei Frauen mit nur Migräne, Frauen mit nur Endometriose und gesunden Kontrollprobandinnen.**
- (2) Bei Frauen mit episodischer Migräne und/oder Endometriose ist der CGRP-Spiegel im peripheren Blut während der Menstruation (Zyklustag 2 ± 2) höher als in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus (Zyklustag 15 ± 2).**
- (3) Komorbide Frauen mit episodischer Migräne und Endometriose zeigen einen stärkeren perimenstruellen CGRP-Anstieg im peripheren Blut als Frauen mit nur Migräne und Frauen mit nur Endometriose.**
- (4) Komorbide Frauen mit episodischer Migräne und Endometriose zeigen eine stärkere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Frauen mit nur Migräne und Frauen mit nur Endometriose.**

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, longitudinale Kohortenstudie, die im Zeitraum zwischen Januar 2019 und Dezember 2019 im Kopfschmerzzentrum der Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

2.2 Studienpopulation

Die Studienkohorte bestand aus vier Studiengruppen: Patientinnen mit episodischer Migräne, Patientinnen mit Endometriose, komorbide Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose und gesunde Kontrollprobandinnen. Die Rekrutierung der Migränepatientinnen erfolgte durch persönliche Kontaktaufnahme mit Frauen, die sich aufgrund ihrer Erkrankung in der Kopfschmerzambulanz in Behandlung befanden. Endometriosepatientinnen und komorbide Patientinnen wurden in Kooperation mit dem Endometriosezentrum der Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, der Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V. sowie einer ambulanten Praxis (Praxis Prof. Ebert, Gynäkologie und Geburtshilfe) rekrutiert. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobandinnen fand mit Hilfe einer Intranet-Anzeige und durch persönliche Kontaktaufnahme mit Studierenden und dem Klinikpersonal der Charité statt. Die Kontrollen stimmten in Bezug auf das Alter mit den Migräne- und Endometriosepatientinnen überein und hatten keine persönliche Vorgeschichte für Migräne oder Endometriose. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Regelmäßiger Menstruationszyklus (Zyklusdauer zwischen 25 und 35 Tagen in den letzten drei Monaten vor der Screeningvisite)• Für Migränepatientinnen: Vorliegen einer episodischen Migräne nach den Kriterien der International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage (ICHD-3) und mindestens eine Migräneattacke in den letzten vier Wochen vor der Screeningvisite• Für Endometriosepatientinnen: Vorliegen einer histologisch gesicherten Endometriose und mindestens eine endometriosebedingte Schmerzattacke in den letzten vier Wochen vor der Screeningvisite

Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahren oder > 60 Jahre
 - Andere primäre Kopfschmerzerkrankungen (außer Kopfschmerz vom Spannungstyp an weniger als zwei Tagen im Monat vor der Screeningvisite)
 - Einnahme von migräneprophylaktischen Medikamenten
 - Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva
 - Behandlung mit Sexualhormonen oder Sexualhormonmodulatoren
-

2.3 Ethikstatement

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/165/18) und folgt den in der Deklaration von Helsinki (2004) empfohlenen Richtlinien für medizinische Forschung am Menschen. Alle Probandinnen wurden über den Inhalt und Ablauf der Studie informiert und gaben vor ihrer Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Zudem wurden sie darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme freiwillig und jederzeit widerrufbar ist und eine Nichtteilnahme oder spätere Widerrufung keinerlei negative Konsequenzen hat. Die Registrierung der Studie erfolgte im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00020744).

2.4 Studienablauf

Für alle Probandinnen waren drei Studienvisiten vorgesehen: Visite 1 (Screeningvisite), Visite 2 während der Menstruation (Zyklustag 2 ± 2) und Visite 3 in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus (Zyklustag 15 ± 2). Der erste Zyklustag ist als erster Tag der Menstruation definiert. In Abbildung 2 wird der zeitliche Studienablauf veranschaulicht.

2.4.1 Visite 1 (Screeningvisite)

Die erste Visite bestand nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Gabe der schriftlichen Einverständniserklärung aus einer allgemeinen Anamneseerhebung inklusive Erfassung des Alters der Studienteilnehmerin (Jahre), des Alters ihrer Menarche (Jahre), des aktuellen Zyklustages, der Vorerkrankungen und der aktuellen Medikation. Darüber hinaus wurden bei Patientinnen mit Migräne und/oder Endometriose folgende Charakteristika dokumentiert: Dauer der Erkrankung (Jahre), Häufigkeit (Tage pro Monat), Dauer (Stunden) und Intensität (Durchschnittswert auf der numerischen Rating-Skala 0-10) der Schmerzattacken, Auftreten einer Aura, rASRM-Score der Endometriose sowie Einnahme akuter Schmerzmittel und früherer prophylaktischer Medikamente.

Zusätzlich wurde eine Familienanamnese bezüglich Migräne und/oder Endometriose erhoben. Die krankheitsspezifische Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde mittels folgender Fragebögen erfasst: Headache Impact Test-6 (HIT-6) für Migräne und Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) für Endometriose (siehe Kapitel 2.5). Bei allen Studienteilnehmerinnen erfolgte zudem eine körperliche Untersuchung einschließlich anthropometrischer Messungen (Größe, Gewicht, Body-Mass-Index) und Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz). Alle Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens (siehe Anhang A) in anonymisierter Form dokumentiert und für die statistische Auswertung in eine Excel-Tabelle übertragen.

2.4.2 Visite 2 und Visite 3

Die Visiten 2 und 3 fanden jeweils zwischen 8 und 12 Uhr statt. Es wurden der erste Tag des aktuellen Menstruationszyklus, das Datum der letzten Migräneattacke und/oder endometriosebedingten Schmerzattacke und die letzte Einnahme eines akuten Schmerzmittels dokumentiert (siehe Anhang B). Außerdem erfolgte die Auswertung des bei der Screeningvisite mitgegebenen Kopfschmerzkalenders (Migräne) und/oder Zykluskalenders (Endometriose). Im Anschluss wurde eine venöse Blutentnahme für die Bestimmung des CGRP-Spiegels durchgeführt. Um jeglichen Einfluss von akuten Schmerzen auf die CGRP-Konzentration zu vermeiden, stellten eine akute Schmerzattacke sowie die Einnahme von Triptanen oder anderen Analgetika in den letzten 12 Stunden eine Kontraindikation für die Blutentnahme dar. Wenn die beiden Visiten nicht innerhalb des gleichen Menstruationszyklus möglich waren, wurde der fehlende Termin im nächsten Zyklus nachgeholt.

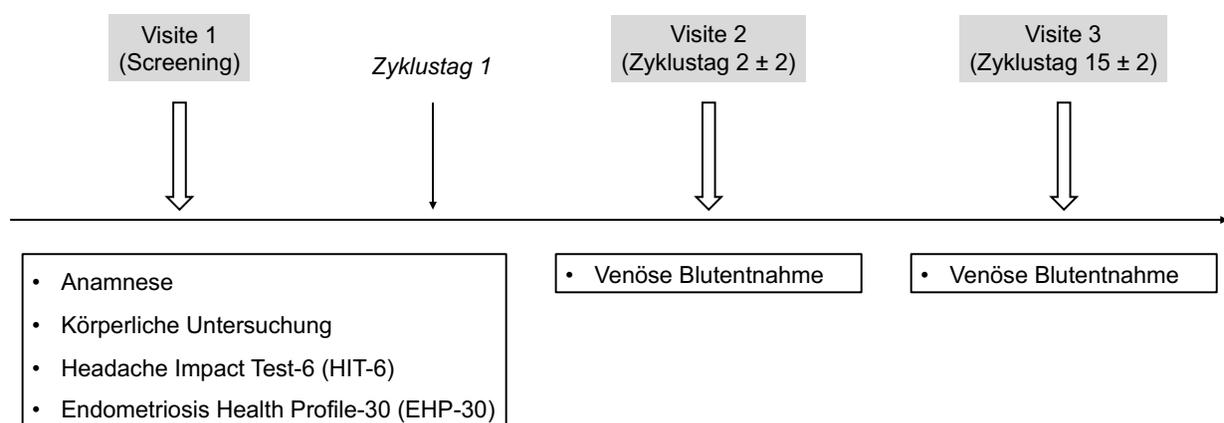


Abbildung 2: Dargestellt ist der zeitliche Ablauf der Studie in Abhängigkeit des Menstruationszyklus.

2.5 Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität

2.5.1 Headache Impact Test-6 (HIT-6)

Bei dem HIT-6 handelt es sich um einen weit verbreiteten und mehrsprachig übersetzten Fragebogen, der die kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität in den letzten vier Wochen erfasst. Er wurde als Kurzform des internetbasierten, aus 54 Items bestehenden Headache Impact Tests konstruiert (111) und gilt als gut untersuchtes, valides und reliables Messinstrument in der klinischen Praxis und Forschung (111-114). Der Fragebogen besteht aus insgesamt sechs Items, die sich auf den Einfluss von Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit im Beruf bzw. in der Schule, zu Hause und in sozialen Situationen beziehen (siehe Tabelle 4). Das Ausmaß der Beeinträchtigung wird anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala erhoben. Dafür werden die Fragen je nach Antwort mit 6 Punkten („nie“), 8 Punkten („selten“), 10 Punkten („manchmal“), 11 Punkten („sehr oft“) oder 13 Punkten („immer“) gewertet, sodass ein Gesamtscore zwischen 36 und 78 Punkten erreicht werden kann. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die kopfschmerzbedingte Einschränkung der Patientin in ihrem alltäglichen Leben. Es werden hierbei vier Kategorien unterschieden: wenig oder keine Auswirkung (36-49 Punkte), geringe Auswirkung (50-55 Punkte), erhebliche Auswirkung (56-59 Punkte) und schwerwiegende Auswirkung (60-78 Punkte) aufgrund der Kopfschmerzen (115).

Tabelle 4: Deutschsprachige Version des Headache Impact Tests-6 (HIT-6) (116)

Items des HIT-6
(1) Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark?
(2) Wie oft schränken Kopfschmerzen Ihre Fähigkeit ein, den üblichen täglichen Aktivitäten inkl. Haushalt, Arbeit, Schule oder sozialen Aktivitäten nachzugehen?
(3) Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?
(4) Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund Ihrer Kopfschmerzen zu müde gefühlt, um Ihrer Arbeit oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen?
(5) Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund Ihrer Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt?
(6) Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder tägliche Aktivitäten zu konzentrieren?

2.5.2 Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)

Das EHP-30 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Frauen mit Endometriose. Es wurde in Oxford (England) entwickelt (117) und durch mehrere Studien als benutzerfreundliches, valides und reliables Messinstrument bestätigt, das in mehreren Sprachen verfügbar ist (118-120). Sein Kerninstrument umfasst fünf Module mit insgesamt 30 Items (siehe Tabelle 5). Für jedes Item können die Patientinnen zwischen den Antwortmöglichkeiten „nie“ (0 Punkte), „selten“ (1 Punkt), „manchmal“ (2 Punkte), „oft“ (3 Punkte) und „immer“ (4 Punkte) wählen. Die Punkte werden für jedes Modul addiert, durch die jeweilige Gesamtzahl an möglichen Punkten dividiert und mit 100 multipliziert. Somit kann pro Modul ein Gesamtwert zwischen 0 Punkten (keine Beeinträchtigung durch die Endometriose) und 100 Punkten (maximale Beeinträchtigung durch die Endometriose) erreicht werden (120).

Tabelle 5: Deutschsprachige Version des Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) (120)

Schmerz
(1) Wie oft mussten Sie soziale Veranstaltungen aufgrund der Schmerzen absagen?
(2) Wie oft konnten Sie Haushaltsarbeiten aufgrund der Schmerzen nicht durchführen?
(3) Wie oft fanden Sie es schwierig zu Stehen aufgrund der Schmerzen?
(4) Wie oft fanden Sie es schwierig zu Sitzen aufgrund der Schmerzen?
(5) Wie oft fanden Sie es schwierig zu Laufen aufgrund der Schmerzen?
(6) Wie oft fanden Sie es schwierig Sport zu treiben aufgrund der Schmerzen?
(7) Wie oft waren Sie appetitlos oder konnten Sie nicht essen aufgrund der Schmerzen?
(8) Wie oft konnten Sie nicht richtig schlafen aufgrund der Schmerzen?
(9) Wie oft mussten Sie sich ins Bett legen aufgrund der Schmerzen?
(10) Wie oft waren Sie unfähig Dinge zu verrichten aufgrund der Schmerzen?
(11) Wie oft konnten Sie kaum mit den Schmerzen umgehen?
Selbstbestimmung und Machtlosigkeit
(12) Wie oft haben Sie sich generell unwohl gefühlt?
(13) Wie oft waren Sie frustriert, weil sich keine Besserung einstellte?
(14) Wie oft waren Sie frustriert, weil Sie die Beschwerden kaum kontrollieren konnten?
(15) Wie oft konnten Sie die Beschwerden nicht mehr vergessen?
(16) Wie oft hatten Sie den Eindruck, die Beschwerden bestimmen Ihr ganzes Leben?
(17) Wie oft hatten Sie den Eindruck, die Beschwerden nehmen Ihnen Ihr ganzes Leben weg?

Emotionales Wohlbefinden

- (18) Wie oft haben Sie sich deprimiert gefühlt?
- (19) Wie oft fühlten Sie sich weinerlich?
- (20) Wie oft fühlten Sie sich elendig?
- (21) Wie oft hatten Sie Stimmungsschwankungen?
- (22) Wie oft fühlten Sie sich reizbar oder aufbrausend?
- (23) Wie oft fühlten Sie sich aggressiv?

Soziale Unterstützung

- (24) Wie oft waren Sie unfähig, anderen Ihre Gefühle mitzuteilen?
- (25) Wie oft hatten Sie das Gefühl, andere verstehen nicht, was Sie gerade durchmachen?
- (26) Wie oft hatten Sie das Gefühl, andere denken, dass Sie nur jammern?
- (27) Wie oft fühlten Sie sich allein?

Selbstbild

- (28) Wie oft fühlten Sie sich frustriert, weil Sie nicht alles anziehen konnten, was Sie wollten?
 - (29) Wie oft hatten Sie den Eindruck, dass sich Ihr Äußeres verändert hat?
 - (30) Wie oft hatten Sie einen Mangel an Selbstvertrauen?
-

2.6 Messung der CGRP-Konzentration im Plasma

2.6.1 Grundprinzip der CGRP-Messung

Für die Bestimmung der CGRP-Konzentration im Plasma wurde ein kommerzieller Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) verwendet. Dieser basiert auf der sogenannten „Sandwich-Technik“ (121). Das CGRP wird einerseits von einem an der Testplatte fixierten monoklonalen Antikörper („Capture-Antikörper“) und andererseits von einem Acetylcholinesterase-gekoppelten Antikörper („Detektionsantikörper“) gebunden. Durch die Bindung an verschiedene Epitope des CGRPs bilden beide Antikörper ein Sandwich (siehe Abbildung 3). Das Sandwich wird auf der Testplatte immobilisiert und überschüssige Reagenzien werden abgewaschen. Nach der Zugabe von Ellmans Reagenz bewirkt die Acetylcholinesterase eine enzymatische Farbreaktion und die Plasmaprobe färbt sich gelb. Die Intensität der Farbe wird spektrophotometrisch gemessen und ist proportional zur vorhandenen CGRP-Konzentration.

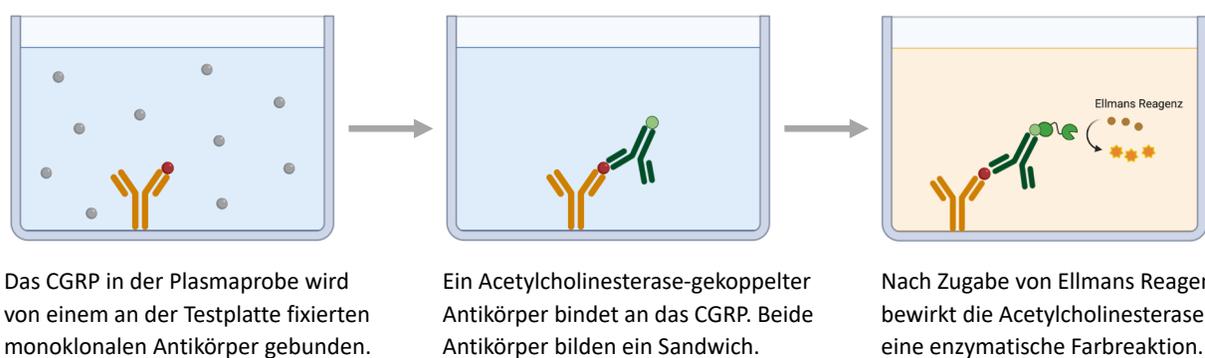


Abbildung 3: Dargestellt ist das Prinzip der Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Messung im Plasma mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (modifiziert nach “Sandwich ELISA” von BioRender.com (2020), abgerufen von <https://app.biorender.com/biorender-templates>).

2.6.2 Durchführung der CGRP-Messung

Für die Probengewinnung fand bei jeder Probandin zwischen 8 und 12 Uhr eine Blutentnahme aus der Vena cubitalis statt. Das entnommene Blut (10 ml) wurde in gekühlte, mit 0,5 ml Aprotinin (Sigma Aldrich, München, Deutschland) präparierte Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Röhrchen gefüllt und sofort in einer vorgekühlten Zentrifuge bei 6 °C und 2.000 g für 15 Minuten zentrifugiert. Im Anschluss wurde das isolierte Plasma in Polypropylenröhrchen (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) pipettiert und in Aliquots bei -80 °C gelagert. Die Anwendung des ELISA (Bertin Bioreagent, Montigny le Bretonneux, Frankreich) erfolgte gemäß den Anweisungen des Herstellers durch eine medizinisch-technische Assistentin, die blind gegenüber den klinischen Daten war. Für jede Probe wurden doppelte Messungen durchgeführt und der Mittelwert für die Auswertung berücksichtigt. Alle Messungen fanden im Labor der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Campus Charité Mitte statt.

2.6.3 Auswertung der Messdaten

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 16.0). Zunächst wurde für die im Assay enthaltene Standardreihe die Absorption (y-Achse) gegen die CGRP-Konzentration (x-Achse) aufgetragen und eine Acht-Punkte-Standardkurve erstellt. Anhand der Standardkurve wurde für jede Probe der CGRP-Spiegel bestimmt. Proben mit einer Konzentration von mehr als 1000 pg/ml wurden nach Verdünnung in ELISA-Puffer erneut gemessen. Für die Validierung der Standardkurve erfolgte die CGRP-Bestimmung einer Qualitätskontrolle (QC), welche in dem vom Herstellerprotokoll als korrekt angegebenen Bereich lag (+/- 25 % der erwarteten Konzentration laut Etikett des QC-Fläschchens).

2.7 Klinische Endpunkte

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war der absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut zwischen komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose, Patientinnen mit nur Migräne, Patientinnen mit nur Endometriose und gesunden Kontrollprobandinnen. Sekundäre Endpunkte waren der absolute CGRP-Spiegel während der Menstruation (PM) und in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus (PO) innerhalb der Studiengruppen sowie die absolute und relative CGRP-Differenz (PM-PO) zwischen allen Gruppen.

2.8 Statistische Analyse

Basierend auf einer früheren Studie zur Untersuchung der CGRP-Konzentration im peripheren Blut von Patientinnen mit chronischer Migräne, Patientinnen mit episodischer Migräne und gesunden Kontrollprobandinnen (69) wurde eine Effektstärke von $d = 0,9$ für den primären Endpunkt angenommen. Hieraus ergab sich eine Stichprobengröße von 25 Probandinnen pro Gruppe, um einen Effekt ähnlicher Größenordnung mit einer statistischen Power von 0,85 und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ nachzuweisen. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 15 % wurde somit eine Fallzahl von $n = 30$ pro Gruppe geplant.

Die bei der Screeningvisite erfassten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Numerische Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung und kategoriale Variablen als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Alle erhobenen Stichprobenergebnisse wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Der Vergleich des HIT-6-Scores und der EHP-30-Scores zwischen zwei Studiengruppen fand mit dem t-Test für unabhängige Stichproben statt. In die Analyse der CGRP-Konzentrationen wurden nur Probandinnen einbezogen, die das Studienprotokoll abschlossen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, erfolgte der Vergleich zwischen allen Studiengruppen unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Test mit Post-Hoc-Mann-Whitney-U-Tests für gepaarte Stichproben. Gruppeninterne Analysen wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Korrelationen zwischen den CGRP-Spiegeln und den Merkmalen einer migräne- oder endometriosebedingten Schmerzattacke wurden mit Hilfe des Kendall-Tau-Korrelationskoeffizienten untersucht. Die statistische Signifikanz wurde auf ein Alpha-Niveau von 0,05 festgelegt und für Mehrfachvergleiche in Post-hoc-Tests durch die Bonferroni-Korrektur angepasst. Primäre und sekundäre Endpunkte wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 27.0, Armonk, NY, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In die Studie wurden zwischen Januar 2019 und November 2019 insgesamt 122 Frauen eingeschlossen (31 Frauen mit episodischer Migräne, 30 Frauen mit Endometriose, 30 Frauen mit episodischer Migräne und Endometriose und 31 gesunde Kontrollprobandinnen). Abgeschlossen wurde die Studie von 28 Migränepatientinnen (90,3 %), 27 Endometriosepatientinnen (90,0 %), 25 komorbiden Patientinnen (83,3 %) und 30 gesunden Kontrollen (96,8 %). 12 Probandinnen beendeten die Studie aus den in Abbildung 4 dargestellten Gründen nicht.

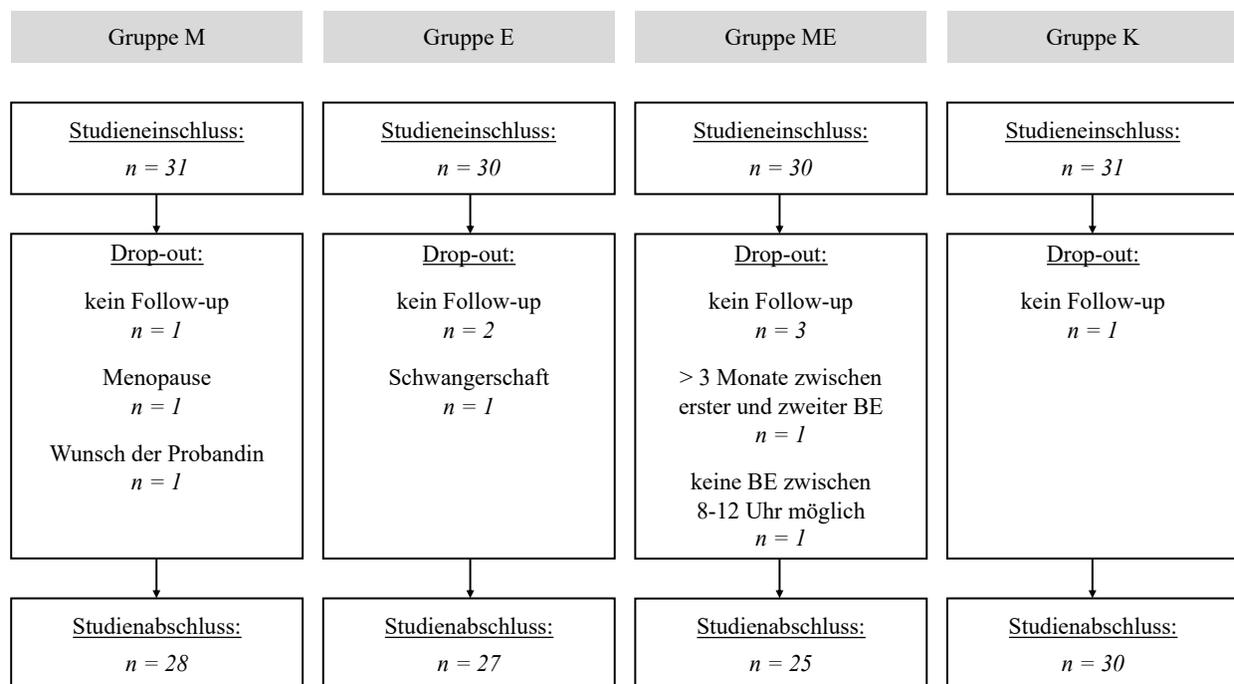


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulation, modifiziert nach (122). Dargestellt ist für jede Studiengruppe die Anzahl der eingeschlossenen Probandinnen, die Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie sowie die Anzahl der Probandinnen, die das Studienprotokoll abschlossen. M: Migräne, E: Endometriose, ME: Migräne und Endometriose, K: gesunde Kontrollen, BE: Blutentnahme.

3.1.1 Anamnestische und körperliche Charakteristika

Die Studienteilnehmerinnen waren im Durchschnitt 33,0 ($\pm 7,6$) Jahre alt und hatten einen BMI von 23,7 ($\pm 3,8$) kg/m². Ihre erste Regelblutung trat im Alter von 12,6 ($\pm 1,4$) Jahren auf und die durchschnittliche Dauer ihrer Menstruation betrug 5,2 ($\pm 1,5$) Tage. Bei der Bestimmung der Vitalparameter zeigte sich ein durchschnittlicher Blutdruck von 116,6 ($\pm 12,4$) mmHg systolisch und 76,4 ($\pm 9,7$) mmHg diastolisch sowie eine durchschnittliche Herzfrequenz von 73,4 ($\pm 10,7$)

bpm. Die Werte der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt. Komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose waren im Durchschnitt etwas älter als Patientinnen mit nur Migräne, Patientinnen mit nur Endometriose und gesunde Kontrollen. Hinsichtlich des Alters der Menarche, der Menstruationsdauer, des BMI, des Blutdrucks und der Herzfrequenz ähnelten sich alle vier Studiengruppen.

Tabelle 6: Anamnestische und körperliche Charakteristika der vier Studiengruppen

	Gruppe M (n = 31)	Gruppe E (n = 30)	Gruppe ME (n = 30)	Gruppe K (n = 31)
Alter (Jahre)	32,7 ± 7,3	31,9 ± 5,6	35,7 ± 7,2	31,5 ± 9,5
Menarche (Jahre)	12,3 ± 1,6	12,6 ± 1,4	12,5 ± 1,5	13,1 ± 1,2
Menstruation (Tage)	5,4 ± 1,7	4,7 ± 1,1	5,6 ± 2,0	5,0 ± 1,1
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 3,7	24,1 ± 4,2	23,8 ± 4,2	22,8 ± 3,1
BD systolisch (mmHg)	119,5 ± 12,4	114,1 ± 12,0	112,5 ± 12,0	120,1 ± 11,8
BD diastolisch (mmHg)	76,4 ± 9,9	73,7 ± 8,5	76,1 ± 9,9	79,4 ± 10,0
Herzfrequenz (bpm)	73,2 ± 10,9	71,3 ± 9,9	74,8 ± 10,9	74,2 ± 11,1

Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung. M: Migräne, E: Endometriose, ME: Migräne und Endometriose, K: gesunde Kontrollen, BMI: Body-Mass-Index, BD: Blutdruck.

3.1.2 Migränecharakteristika

Migränepatientinnen und komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose waren sich hinsichtlich der Dauer ihrer Migräneerkrankung, der Attackendauer, der Schmerzintensität, des Auftretens einer Aura, einer positiven Familienanamnese und der Durchführung einer präventiven Migränetherapie in der Vorgeschichte ähnlich. Patientinnen mit nur Migräne gaben jedoch eine etwas höhere Attackenfrequenz an und behandelten ihre Attacken häufiger mit Triptanen, während komorbide Patientinnen einen höheren Gebrauch von klassischen Analgetika aufwiesen (siehe Tabelle 7). Bei den Triptanen kamen vor allem Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan zum Einsatz. Die klassische Schmerztherapie erfolgte mit NSAR (Ibuprofen, Naproxen, ASS), Paracetamol und/oder Metamizol. Bei 23 % der Migränepatientinnen und 20 % der komorbiden Patientinnen wurde in der Vergangenheit eine prophylaktische Therapie mit Beta-Blockern, Topiramat, Amitriptylin und/oder Flunarizin durchgeführt. Eine Patientin erhielt zusätzlich eine

Injektionstherapie mit OnabotulinumtoxinA und eine weitere Patientin eine Therapie mit dem monoklonalen CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab. Zwischen der letzten Applikation des jeweiligen Migräneprophylaktikums und der ersten Visite lagen mindestens 5 Halbwertszeiten (HWZ), sodass ein möglicher Einfluss auf die CGRP-Konzentration im Blut ausgeschlossen werden konnte.

Tabelle 7: Migränecharakteristika von Patientinnen mit episodischer Migräne und komorbiden Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose

	Gruppe M (n = 31)	Gruppe ME (n = 30)
Dauer der Erkrankung (Jahre)	16,5 ± 8,9	17,5 ± 11,4
Attackenfrequenz (Tage/Monat)	5,6 ± 3,2	4,3 ± 4,1
Attackendauer (Stunden)	29,3 ± 22,4	28,7 ± 26,3
Schmerzintensität (NRS)	7,2 ± 1,2	7,1 ± 1,6
Auftreten einer Aura	5 (16,1)	3 (10,0)
Positive Familienanamnese	21 (67,7)	19 (63,3)
Einnahme von Analgetika	16 (51,6)	24 (80,0)
Einnahme von Triptanen	23 (74,2)	11 (36,7)
Migräneprophylaxe	7 (22,6)	6 (20,0)

Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung für numerische Variablen und die Anzahl *n* (%) für kategoriale Variablen. M: Migräne, ME: Migräne und Endometriose, NRS: numerische Rating-Skala.

3.1.3 Endometriosecharakteristika

Komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose berichteten im Vergleich zu Patientinnen mit nur Endometriose über eine etwas längere Dauer ihrer Endometrioseerkrankung, eine höhere Anzahl an Tagen mit endometriosebedingten Schmerzen, eine längere Dauer der Schmerzattacken sowie eine etwas höhere Schmerzintensität. Zudem wurde bei komorbiden Patientinnen in der Vergangenheit häufiger eine prophylaktische Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva oder Gestagen-Monopräparaten durchgeführt. Hinsichtlich des rASRM-Scores, einer positiven Familienanamnese und der Einnahme von Analgetika ähnelten sich beide Studiengruppen (siehe

Tabelle 8). Die Akutbehandlung der endometriosebedingten Schmerzattacken erfolgte mit NSAR (Ibuprofen, Naproxen), Paracetamol und/oder Metamizol.

Tabelle 8: Endometriosecharakteristika von Patientinnen mit Endometriose und komorbiden Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose

	Gruppe E (<i>n</i> = 30)	Gruppe ME (<i>n</i> = 30)
Dauer der Erkrankung (Jahre)	3,0 ± 3,7	4,8 ± 6,1
Attackenfrequenz (Tage/Monat)	4,3 ± 4,2	5,5 ± 4,7
Attackendauer (Stunden)	17,5 ± 17,9	30,8 ± 30,6
Schmerzintensität (NRS)	5,8 ± 2,5	6,5 ± 2,4
rASRM-Score	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,0
Positive Familienanamnese	9 (30,0)	6 (20,0)
Einnahme von Analgetika	22 (73,3)	24 (80,0)
Endometrioseprophylaxe	12 (40,0)	20 (66,7)

Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung für numerische Variablen und die Anzahl *n* (%) für kategoriale Variablen. E: Endometriose, ME: Migräne und Endometriose, NRS: numerische Rating-Skala, rASRM: revised American Society for Reproductive Medicine.

3.2 Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut

3.2.1 Absolute CGRP-Spiegel zwischen den Studiengruppen

Zum Zeitpunkt der Menstruation ähnelten sich die CGRP-Spiegel im peripheren Blut zwischen Migränepatientinnen (47,7 pg/ml, IQR 33,7 – 73,3), Endometriosepatientinnen (46,3 pg/ml, IQR 32,7 – 64,1), Patientinnen mit Migräne und Endometriose (52,6 pg/ml, IQR 35,1 – 72,4) und gesunden Kontrollprobandinnen (55,0 pg/ml, IQR 42,8 – 130,1) (siehe Abbildung 5).

Die CGRP-Konzentrationen während der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus sind in Abbildung 6 dargestellt. Hier zeigten die gesunden Kontrollen (67,3 pg/ml, IQR 49,6 – 134,1) im Vergleich zu den komorbiden Patientinnen (46,2 pg/ml, IQR 34,1 – 59,6) signifikant höhere CGRP-Werte ($p = 0,016$). Die CGRP-Spiegel von Frauen mit nur Migräne und Frauen mit nur Endometriose unterschieden sich nicht signifikant von den anderen Gruppen.

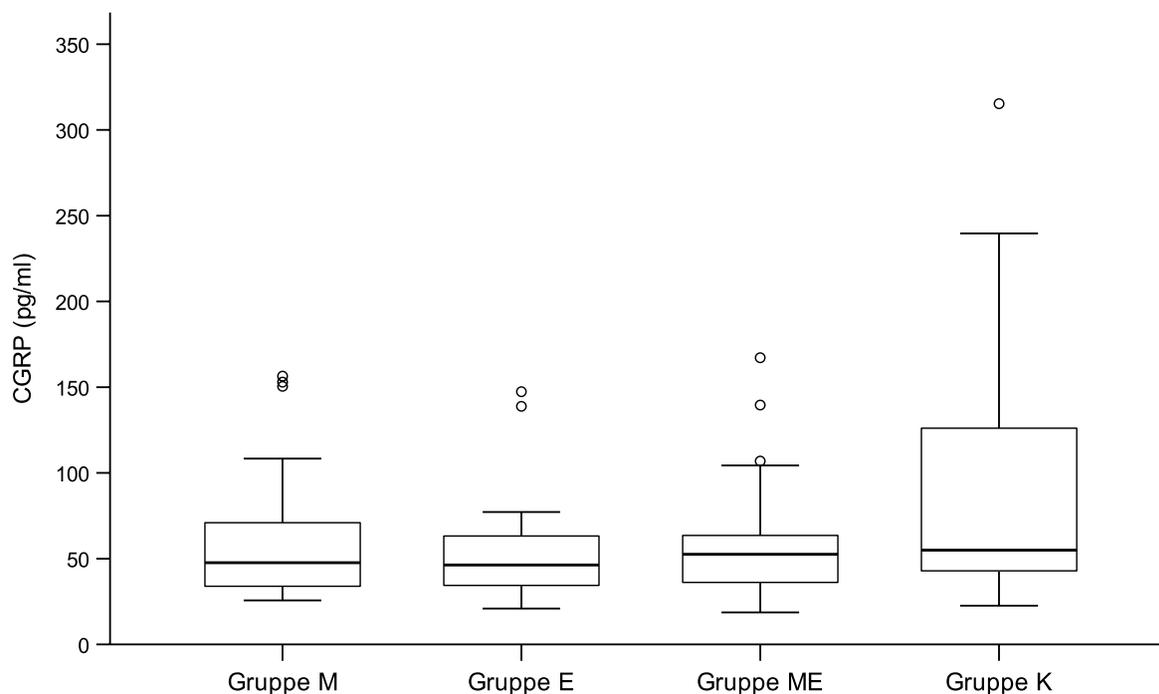


Abbildung 5: Boxplot für die perimenstruellen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Spiegel im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne (M), Patientinnen mit Endometriose (E), Patientinnen mit Migräne und Endometriose (ME) und gesunden Kontrollen (K). $p = 0,330$ (zwischen allen Gruppen).

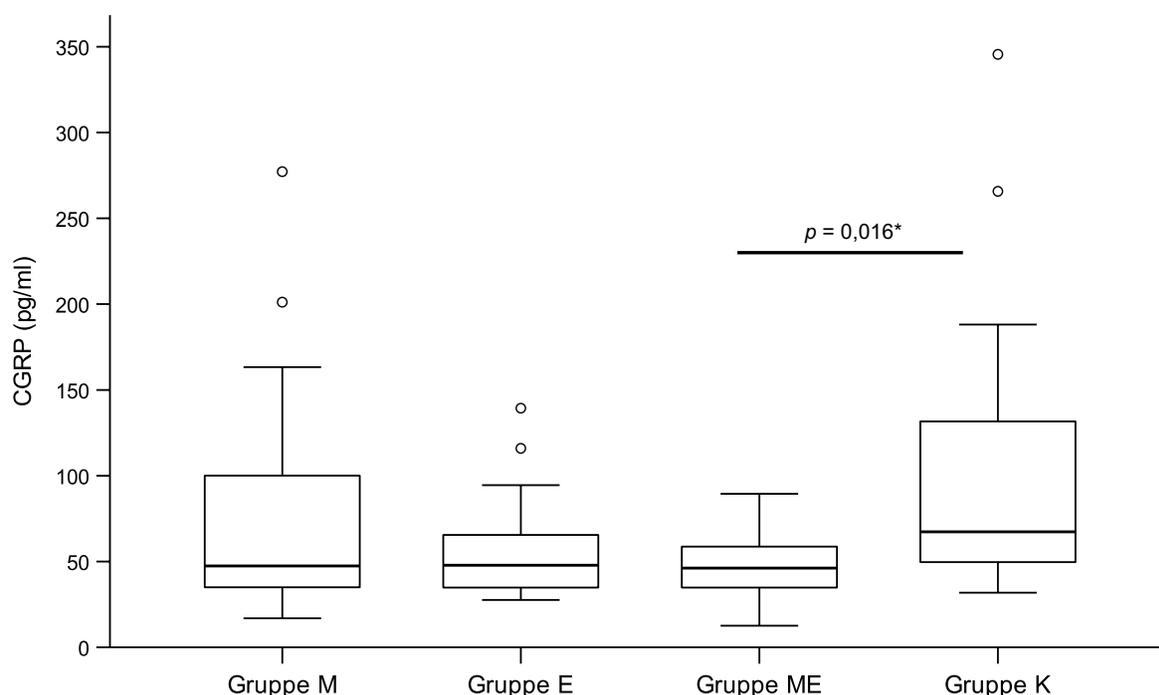


Abbildung 6: Boxplot für die periovulatorischen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Spiegel im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne (M), Patientinnen mit Endometriose (E), Patientinnen mit Migräne und Endometriose (ME) und gesunden Kontrollen (K). $p = 0,012^*$ (zwischen allen Gruppen), $p = 0,016^*$ (zwischen Gruppe ME und Gruppe K). * statistisch signifikant.

3.2.2 Absolute CGRP-Spiegel innerhalb der Studiengruppen

In gruppeninternen Analysen waren die CGRP-Spiegel der komorbiden Patientinnen während der Menstruation höher als in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,078$). Die gesunden Kontrollen wiesen hingegen signifikant höhere periovulatorische CGRP-Konzentrationen auf ($p = 0,003$). Bei Patientinnen mit nur Migräne und Patientinnen mit nur Endometriose ähnelten sich die CGRP-Spiegel zu beiden Zeitpunkten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut zum Zeitpunkt der Menstruation und in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus innerhalb der Studiengruppen

	CGRP-Spiegel (pg/ml) perimenstruell	CGRP-Spiegel (pg/ml) periovulatorisch	<i>p</i> -Wert
Gruppe M	47,7 IQR 33,7 – 73,3	47,4 IQR 34,4 – 104,3	0,274
Gruppe E	46,3 IQR 32,7 – 64,1	47,9 IQR 34,0 – 68,0	0,981
Gruppe ME	52,6 IQR 35,1 – 72,4	46,2 IQR 34,1 – 59,6	0,078
Gruppe K	55,0 IQR 42,8 – 130,1	67,3 IQR 49,6 – 134,1	0,003*

Dargestellt sind der Median und der Interquartilsabstand (IQR). CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide, M: Migräne, E: Endometriose, ME: Migräne und Endometriose, K: gesunde Kontrollen. * statistisch signifikant

3.3 CGRP-Veränderung während des Menstruationszyklus

Die absolute Veränderung der CGRP-Plasmaspiegel innerhalb des Menstruationszyklus ist in Abbildung 7 dargestellt. Nur bei komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose kam es perimenstruell zu einem CGRP-Anstieg (6,3 pg/ml, IQR -3,6 – 13,6), während insbesondere die gesunden Kontrollen einen Abfall der CGRP-Konzentration (-10,1 pg/ml, IQR -22,6 – 0,9) zeigten. Der Unterschied war zwischen diesen beiden Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,004$).

Hinsichtlich der relativen CGRP-Veränderung innerhalb des Menstruationszyklus gab es ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen komorbiden Patientinnen (12,5 %, IQR -8,6 – 31,0) und gesunden Kontrollen (-11,3 %, IQR -29,9 – 1,6, $p = 0,022$). Patientinnen mit nur Migräne (-1,6 %, IQR -31,4 – 17,5) und nur Endometriose (-3,4 %, IQR -29,2 – 17,9) unterschieden sich nicht signifikant von den anderen Studiengruppen.

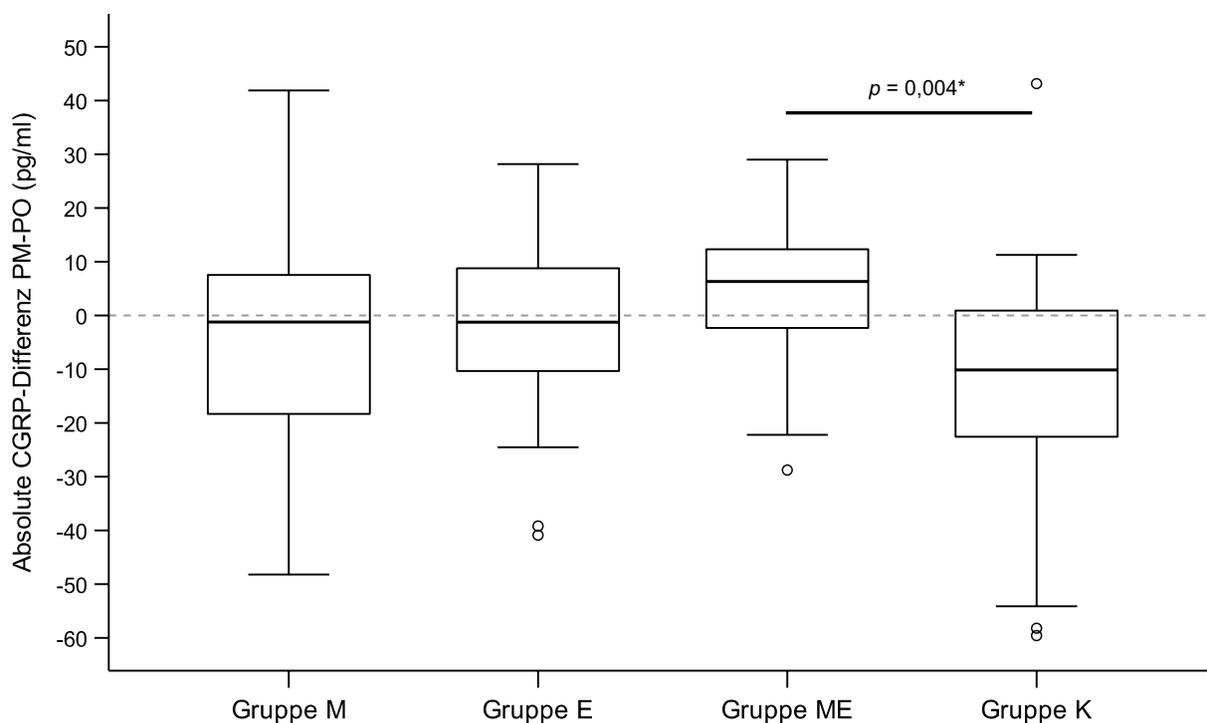


Abbildung 7: Boxplot für die absolute Differenz zwischen perimenstruellen (PM) und periovulatorischen (PO) Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Spiegeln im peripheren Blut von Patientinnen mit Migräne (M), Patientinnen mit Endometriose (E), Patientinnen mit Migräne und Endometriose (ME) und gesunden Kontrollen (K). $p = 0,007^*$ (zwischen allen Gruppen), $p = 0,004^*$ (zwischen Gruppe ME und Gruppe K). * statistisch signifikant.

3.4 Korrelation zwischen CGRP-Spiegeln und Schmerzattacken

Es bestand weder bei Migräne noch bei Endometriose eine Korrelation zwischen den CGRP-Spiegeln im peripheren Blut und der Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schmerzattacken. Der zeitliche Abstand zur letzten migräne- oder endometriosebedingten Schmerzattacke und zur letzten Einnahme eines Akutschmerzmittels korrelierte ebenfalls nicht mit den CGRP-Spiegeln im Plasma (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Korrelationen zwischen den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Spiegeln und Merkmalen einer migräne- oder endometriosebedingten Schmerzattacke, modifiziert nach (122)

	CGRP-Spiegel perimenstruell	CGRP-Spiegel periovulatorisch
<i>Migräne</i>		
Attackenfrequenz	-0,07	-0,10
Attackendauer	0,05	-0,01
Schmerzintensität	-0,10	-0,12
Tage seit letzter Attacke	0,03	0,06
Tage seit letztem Akutschmerzmittel	0,00	0,08
<i>Endometriose</i>		
Attackenfrequenz	0,00	-0,06
Attackendauer	-0,09	-0,07
Schmerzintensität	-0,12	-0,08
Tage seit letzter Attacke	0,04	-0,05
Tage seit letztem Akutschmerzmittel	-0,17	0,05

Dargestellt ist der Kendall-Tau-Korrelationskoeffizient τ . Bei $-0,2 < \tau < 0,2$ besteht keine oder nur eine schwache Korrelation.

3.5 Beeinträchtigung der Lebensqualität

Sowohl Patientinnen mit nur Migräne als auch komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose gaben eine schwere kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den letzten vier Wochen mit HIT-6-Scores von 63,9 ($\pm 3,6$) (nur Migräne) und 60,5 ($\pm 6,7$) (Migräne und Endometriose) an ($p = 0,082$).

Hinsichtlich der Endometriose wiesen komorbide Patientinnen eine stärkere Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf mit höheren EHP-30-Scores in vier der fünf Domänen (siehe Abbildung 8). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zeigte sich in der EHP-Domäne „Schmerz“. Hier gaben Patientinnen mit nur

Endometriose einen durchschnittlichen EHP-Score von 36,3 (\pm 24,3) an, während der EHP-Score der komorbiden Patientinnen bei 52,5 (\pm 20,7) lag ($p = 0,007$).

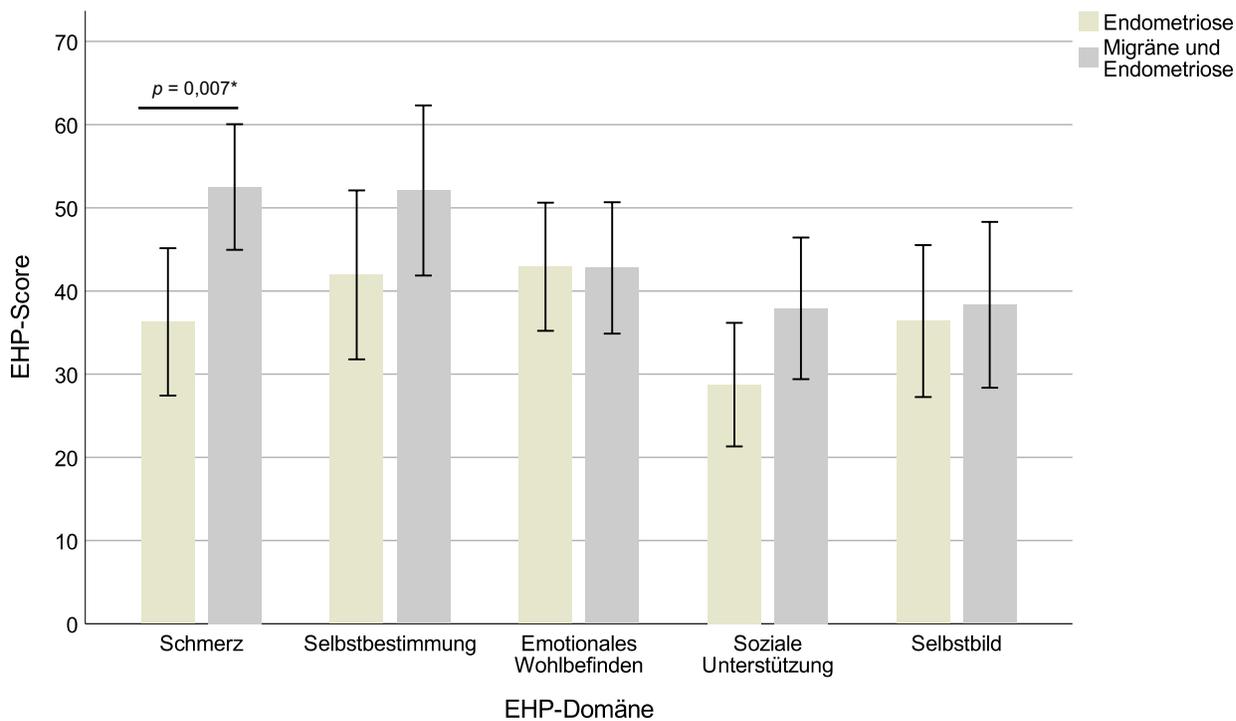


Abbildung 8: Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)-Scores (Mittelwert \pm Standardfehler) der fünf Domänen Schmerz, Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung und Selbstbild von Patientinnen mit Endometriose und komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose, modifiziert nach (122). $p = 0,007^*$ (Schmerz), $p = 0,165$ (Selbstbestimmung), $p = 0,980$ (emotionales Wohlbefinden), $p = 0,110$ (soziale Unterstützung), $p = 0,775$ (Selbstbild). * statistisch signifikant.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden longitudinalen Kohortenstudie wurde untersucht, ob komorbide Patientinnen mit Migräne und Endometriose einen höheren CGRP-Spiegel im peripheren Blut aufweisen als Patientinnen mit nur Migräne, Patientinnen mit nur Endometriose und gesunde Kontrollen. Des Weiteren wurde untersucht, wie sich der CGRP-Spiegel innerhalb des Menstruationszyklus (zwischen Menstruation und periovulatorischer Phase) verändert und ob sich die zyklusbedingte Veränderung zwischen den einzelnen Studiengruppen unterscheidet. Es wurde außerdem erfasst, ob sich das komorbide Auftreten von Migräne und Endometriose in einem höheren Maße auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Frauen auswirkt.

Die Studie wurde von 25 komorbiden Patientinnen, 28 Patientinnen mit Migräne, 27 Patientinnen mit Endometriose und 30 gesunden Kontrollprobandinnen erfolgreich abgeschlossen. Hinsichtlich des perimenstruellen CGRP-Spiegels gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Studiengruppen. In der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus wiesen die gesunden Kontrollprobandinnen im Vergleich zu den komorbiden Patientinnen deutlich höhere CGRP-Spiegel auf, während sich die CGRP-Konzentrationen zwischen den restlichen Studiengruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander unterschieden.

Die Betrachtung des peripheren CGRP-Spiegels innerhalb des Menstruationszyklus ergab einen perimenstruellen CGRP-Anstieg im Blut der komorbiden Patientinnen. Demgegenüber zeigten die gesunden Kontrollen einen perimenstruellen CGRP-Abfall mit signifikant niedrigeren Werten zum Zeitpunkt der Menstruation als in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus. Die zyklusbedingten CGRP-Schwankungen waren zwischen komorbiden Patientinnen und gesunden Kontrollen statistisch signifikant. Patientinnen mit nur Migräne oder nur Endometriose wiesen hingegen ähnliche perimenstruelle und periovulatorische CGRP-Spiegel auf.

Die migränebedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität unterschied sich nicht signifikant zwischen Patientinnen mit nur Migräne und Patientinnen mit Migräne und Endometriose. Beide Studiengruppen gaben an, aufgrund ihrer Kopfschmerzen unter schweren Einschränkungen im alltäglichen Leben zu leiden. Hinsichtlich der endometriosebedingten Auswirkungen zeigten Patientinnen mit Migräne und Endometriose im Vergleich zu Patientinnen mit nur Endometriose eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität in vier der fünf EHP-30-Domänen (Schmerz, Selbstbestimmung, soziale Unterstützung und Selbstbild). In der Domäne „Schmerz“ war der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant.

4.2 Absolute CGRP-Spiegel im peripheren Blut

4.2.1 Absolute CGRP-Spiegel bei komorbiden Patientinnen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich nach aktuellem Wissensstand um die erste Studie, die den CGRP-Spiegel im peripheren Blut von komorbiden Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose untersucht. CGRP spielt über eine Freisetzung im trigeminovaskulären System eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Migräne (57) und immunhistologische Studien legen nahe, dass CGRP an der Pathogenese der Endometriose beteiligt ist (102-104, 108-110). Aufgrund der möglichen Rolle von CGRP als gemeinsamer pathophysiologischer Mediator wurde anfangs die Hypothese aufgestellt, dass komorbide Patientinnen einen höheren CGRP-Spiegel im Blut aufweisen als Patientinnen mit nur Migräne, Patientinnen mit nur Endometriose und gesunde Kontrollen. Entgegen den Erwartungen waren die CGRP-Spiegel der komorbiden Patientinnen im Vergleich zu den anderen Studiengruppen jedoch nicht erhöht.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der Ort der CGRP-Bestimmung liefern. Bei Migräne wurden die möglichen Gründe für einen fehlenden CGRP-Anstieg im peripheren Blut bereits umfassend diskutiert (siehe Kapitel 4.2.2), während bezüglich der CGRP-Konzentration im Blut von Endometriosepatientinnen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Studien vorliegen.

Immunhistologische Studien haben gezeigt, dass endometriotische Läsionen eine hohe Dichte an CGRP-positiven Nervenfasern aufweisen (102-104). Das in den Läsionen angereicherte CGRP wird jedoch möglicherweise nicht oder nur in sehr geringer Konzentration in den Blutkreislauf freigesetzt, wodurch es nicht im kubitalen Venenblut nachweisbar ist. Auch Farahani et al. konnten in ihrem Rattenmodell kein erhöhtes Serum-CGRP in der Endometriosegruppe feststellen. Die CGRP-Serumspiegel waren in der Endometriosegruppe sogar signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, woraufhin Farahani et al. vorschlugen, dass der in früheren Studien beobachtete Anstieg der CGRP-positiven Nervenfasern in endometriotischen Läsionen mit einer geringeren CGRP-Konzentration im Serum einhergeht (109).

Zudem handelt es sich bei den CGRP-positiven Nervenfasern um unmyelinisierte C-Fasern und dünn myelinisierte A δ -Fasern (102), welche für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich sind. Ähnlich wie in einer früheren Migräne-Studie, in der ein iktaler CGRP-Anstieg nachgewiesen wurde, während sich die interiktalen Werte nicht von denen gesunder Kontrollen unterschieden (65), könnte der CGRP-Spiegel im peripheren Blut bei Endometriose nur während einer akuten Schmerzattacke erhöht sein.

4.2.2 Absolute CGRP-Spiegel bei Migränepatientinnen

Hinsichtlich der Untersuchung des CGRP-Plasmaspiegels im peripheren Blut von Patient:innen mit Migräne außerhalb einer Schmerzattacke gibt es bereits mehrere, zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit unterschied sich die interiktale CGRP-Konzentration der Migränepatientinnen nicht signifikant von der CGRP-Konzentration gesunder Kontrollen.

Diese Beobachtung stimmt mit den Daten einer 1995 veröffentlichten Studie überein, in der Gallai et al. die interiktalen CGRP-Spiegel im kubitalen Venenblut von 30 jungen Migränepatient:innen mit Aura ($34,7 \pm 7,2$ pmol/l), 45 jungen Migränepatient:innen ohne Aura ($39,3 \pm 8,6$ pmol/l) und 30 Kontrollpersonen ($38,2 \pm 6,5$ pmol/l) verglichen und ebenfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten (65). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie aus dem Jahr 2009, in der gesunde Kontrollpersonen, Migränepatient:innen und Patient:innen mit Spannungskopfschmerz während der interiktalen Periode vergleichbare CGRP-Konzentrationen aufwiesen (73) sowie eine neuere Studie aus dem Jahr 2019, in der sich die peripheren CGRP-Spiegel nicht zwischen interiktalen Migränepatient:innen und gesunden Kontrollpersonen unterschieden (74). Im Gegensatz dazu fanden einige Autor:innen auch außerhalb einer Kopfschmerzepisode erhöhte CGRP-Spiegel im peripheren Blut von Migränepatient:innen, verglichen mit gesunden Kontrollen (67-69).

Die widersprüchlichen Ergebnisse könnten auf Unterschiede bei der Auswahl der Proband:innen, dem Zeitpunkt der Blutentnahme nach der letzten Migräneattacke oder der Methode der CGRP-Bestimmung (Radioimmunoassay, ELISA) zurückzuführen sein. Darüber hinaus wird der CGRP-Spiegel durch andere Faktoren (Alter, Übergewicht, Bluthochdruck, Verzehr von fettigen Mahlzeiten, körperliche Belastung) beeinflusst (123-125), die in den meisten Studien nicht oder nur unvollständig berücksichtigt wurden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass weibliche Sexualhormone eine wichtige Rolle bei der CGRP-Freisetzung spielen (97). In die aktuelle Studie wurden nur Frauen mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus eingeschlossen und die Nutzung hormoneller Kontrazeptiva galt als Ausschlusskriterium. Frühere Studien untersuchten hingegen mit Ausnahme von Cernuda-Morollón et al. (69) gemischtgeschlechtliche Kohorten und lediglich in der Arbeit von Ashina et al. (67) wurde die Auswirkung oraler Kontrazeptiva auf den CGRP-Spiegel betrachtet. Keine der Studien berücksichtigte allerdings den Einfluss zyklusbedingter Hormonschwankungen auf die CGRP-Konzentration. Dadurch könnten sich die vorliegenden Ergebnisse von früheren Beobachtungen unterscheiden (122).

Des Weiteren ist die Verwendung von peripherem Blut für die CGRP-Bestimmung mit einigen Einschränkungen verbunden. Das Blut in der Vena jugularis externa stammt nur zu etwa 22 % aus dem intrakraniellen Kreislauf (126). Demnach muss bereits im jugulären Venenblut von einer Verdünnung des trigeminal freigesetzten CGRPs ausgegangen werden, deren Effekt im peripheren

Blutkreislauf noch weiter zunimmt (74). Außerdem wird die CGRP-Bestimmung im peripheren Blut durch die Instabilität des Neuropeptids erschwert. CGRP wird mit einer HWZ von ca. 7 Minuten durch Proteasen im Blutplasma abgebaut (127), sodass nur noch ein Bruchteil des intrakraniellen CGRPs am Ort der Blutentnahme (Vena cubitalis) nachweisbar ist (128). Die kurze Plasma-HWZ könnte zusammen mit den starken Dilutionseffekten eine Erklärung für die fehlende CGRP-Erhöhung im peripheren Blut der Migränepatientinnen liefern.

Aufgrund der invasiven Blutentnahme aus der Vena jugularis externa und der starken Verdünnung im peripheren Blut wurden alternative Biomaterialien (Speichel, Tränenflüssigkeit, Liquor) für die Bestimmung des CGRP-Spiegels vorgeschlagen (71, 74, 129). Beispielsweise kamen Kamm et al. in ihrer Studie zu dem Schluss, dass CGRP in der Tränenflüssigkeit einen empfindlicheren Indikator für die trigeminale CGRP-Freisetzung bei Migräne darstellt als CGRP im peripheren Blut (74). Bei Endometriose ist CGRP hingegen in endometriotischen Läsionen lokalisiert, die sich üblicherweise in den weiblichen Genitalien, in der Harnblase oder im Darm befinden, sodass die Verwendung von Tränenflüssigkeit oder anderen Biomaterialien für die vorliegende Studie nicht geeignet erschien.

4.2.3 Absolute CGRP-Spiegel bei gesunden Kontrollprobandinnen

Überraschenderweise waren die peripheren CGRP-Spiegel der gesunden Kontrollen sowohl zum Zeitpunkt der Menstruation als auch in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus höher als die CGRP-Spiegel der restlichen Studiengruppen.

In vergleichbaren Arbeiten variierten die CGRP-Plasmaspiegel im peripheren Blut gesunder Kontrollpersonen zwischen 13 und 136 pg/ml (68, 69, 130). Die Werte der vorliegenden Studie passen mit 55 pg/ml und 67,35 pg/ml gut in diesen Bereich. Es wurden jedoch einige Ausreißer mit CGRP-Spiegeln > 200 pg/ml ermittelt. Die Kontrollprobandinnen wurden sorgfältig ausgewählt, hatten keine relevanten Vorerkrankungen und ähnelten den anderen Studiengruppen hinsichtlich ihres Alters, ihres BMI und ihrer Vitalparameter, sodass der Grund für die hohen CGRP-Werte nicht abschließend geklärt werden kann (122).

Interessanterweise berichteten Messlinger et al. in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 56 gesunden Proband:innen ebenfalls über erhebliche interindividuelle Schwankungen des CGRP-Plasmaspiegels mit teilweise hohen Werten (> 500 pg/ml) ohne nachweisbare pathologische Ursachen (128). Allerdings wurde in der Arbeit über mögliche Einflussfaktoren auf die CGRP-Homöostase (siehe Kapitel 4.2.2) geschwiegen.

4.3 CGRP-Veränderung während des Menstruationszyklus

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich nach aktuellem Wissen um die erste Studie, welche die Veränderung des peripheren CGRP-Spiegels innerhalb des Menstruationszyklus untersucht. Sowohl Migräne als auch Endometriose sind hormonabhängige Erkrankungen, deren Auftreten häufig mit der Menstruation assoziiert ist (37, 45). In früheren Arbeiten wurde der prämenstruelle Abfall des Östrogen-Spiegels über eine Modulation des CGRP-Signalwegs für die Auslösung von Migräneattacken verantwortlich gemacht (96, 97). Darauf basierend wurde anfangs die Hypothese aufgestellt, dass der CGRP-Plasmaspiegel bei Migränepatientinnen und Endometriosepatientinnen während der Menstruation höher ist als in der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus. Darüber hinaus wurde postuliert, dass komorbide Patientinnen einen stärkeren perimenstruellen CGRP-Anstieg aufweisen als Patientinnen mit nur Migräne oder nur Endometriose. Im Einklang mit dieser Annahme zeigten die komorbiden Patientinnen einen perimenstruellen Anstieg des CGRP-Spiegels, während es bei den gesunden Kontrollprobandinnen zu einem CGRP-Abfall kam. Frauen mit nur Migräne oder nur Endometriose wiesen hingegen keine zyklusbedingte CGRP-Veränderung auf mit ähnlichen Werten zum Zeitpunkt ihrer Menstruation und Ovulation.

4.3.1 Perimenstrueller Abfall des CGRP-Spiegels bei gesunden Frauen

Der perimenstruelle Abfall des CGRP-Plasmaspiegels bei gesunden Frauen stimmt mit früheren Beobachtungen überein, die von einem Einfluss weiblicher Sexualhormone auf die CGRP-Freisetzung ausgehen. In einer Querschnittsstudie von Stevenson et al. wurden die CGRP-Konzentrationen während einer normalen Schwangerschaft und fünf bis sieben Tage nach der Entbindung gemessen. Hierbei zeigten sich während der gesamten Schwangerschaft (und dem damit einhergehenden Östrogenanstieg) erhöhte CGRP-Spiegel, die sich nach der Entbindung (und dem damit einhergehenden Östrogenabfall) wieder normalisierten (131). Darüber hinaus wurde von Valdemarsson et al. festgestellt, dass die CGRP-Plasmaspiegel bei gesunden Frauen im gebärfähigen Alter höher sind als bei Männern und dass Frauen, die eine orale Kontrazeption einnehmen, höhere CGRP-Spiegel aufweisen als Frauen ohne Kontrazeption (132). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Valentini et al., in deren Studie die CGRP-Plasmaspiegel bei postmenopausalen Frauen signifikant niedriger waren als bei Frauen im gebärfähigen Alter. Nach einer dreimonatigen Hormonersatztherapie kehrten die CGRP-Spiegel der postmenopausalen Frauen in den Bereich gesunder fruchtbarer Frauen zurück (133). Insgesamt deuten diese Arbeiten auf einen direkten Zusammenhang zwischen Östrogen und CGRP hin, was im Einklang mit den zyklusabhängigen CGRP-Schwankungen der gesunden Kontrollprobandinnen steht (122).

4.3.2 Perimenstrueller Anstieg des CGRP-Spiegels bei komorbiden Patientinnen

Im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobandinnen zeigten Patientinnen mit Migräne und Endometriose parallel zum perimenstruellen Östrogenabfall einen Anstieg des CGRP-Spiegels im Blut. Dies könnte auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus von Migräne und Endometriose hindeuten, der möglicherweise für das komorbide Auftreten beider Erkrankungen verantwortlich ist. So könnte die hormonabhängige CGRP-Freisetzung bei komorbiden Frauen anderen Regulationsmechanismen unterliegen, wodurch es während der Menstruation anders als bei gesunden Frauen zu einem Anstieg des CGRP-Spiegels kommt (122). Hierfür ursächlich könnten gemeinsame genetische Einflüsse sein, die schon in früheren Studien beobachtet wurden (30, 50). Adewuyi et al. fanden in ihren genomweiten Analysen heraus, dass einige genetisch kontrollierte biologische Signalwege sowohl der Migräne als auch der Endometriose zugrunde liegen, darunter der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Weg (50). Der Signalweg wurde bereits in früheren Arbeiten mit dem komorbiden Auftreten von Migräne und Endometriose in Verbindung gebracht (34, 134). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass MAPK-Wege an der Hochregulierung der CGRP-Expression beteiligt sind (135, 136), was die gemeinsame Rolle von CGRP in der Pathogenese der Migräne und Endometriose unterstreicht.

4.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich das komorbide Auftreten von Migräne und Endometriose in einem höheren Maße auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Frauen auswirkt. Es ist bereits bekannt, dass beide Erkrankungen eine erhebliche Belastung für das private und berufliche Leben der Patientinnen darstellen (siehe Kapitel 1.1.3 und 1.2.3). Darüber hinaus leiden komorbide Frauen häufiger an weiteren Begleiterkrankungen (chronisches Fatigue-Syndrom, Fibromyalgie, Depressionen und Angstzustände), welche sich negativ auf die Stimmung und die Schmerzen der Betroffenen auswirken (38).

Im Einklang mit diesen Beobachtungen gaben komorbide Frauen mit Migräne und Endometriose eine größere endometriosebedingte Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität in den vier Bereichen Schmerz, Selbstbestimmung, soziale Unterstützung und Selbstbild an. Besonders deutlich machte sich der Unterschied in der Domäne „Schmerz“ bemerkbar. Komorbide Patientinnen fühlten sich aufgrund ihrer endometriosebedingten Schmerzen seltener dazu in der Lage, ihren alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Bezüglich des migränebedingten Einflusses auf den wahrgenommenen Gesundheitszustand unterschieden sich die komorbiden Patientinnen hingegen nicht von den Patientinnen mit nur Migräne. Beide Gruppen gaben an, aufgrund ihrer Kopfschmerzen unter schweren Einschränkungen im alltäglichen Leben zu leiden.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass komorbide Frauen in einem höheren Maße in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigt sind, was vor allem aus den alltäglichen endometriosebedingten Schmerzen resultiert.

4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke dieser Studie sind die strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden nur Frauen eingeschlossen, deren Endometriose histologisch gesichert war und deren Kopfschmerzen die klinischen ICHD-3-Kriterien einer episodischen Migräne erfüllten. Die Verwendung hormoneller Kontrazeptiva oder eine Therapie mit Sexualhormonen bzw. Sexualhormonmodulatoren galt als Ausschlusskriterium, um äußere hormonelle Einflüsse auf den CGRP-Spiegel zu vermeiden.

Alle Probandinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten keine anderen neurologischen oder gynäkologischen Erkrankungen und die einzelnen Studiengruppen waren sich hinsichtlich ihres Alters, ihres BMI und ihres Blutdrucks ähnlich, sodass ein Einfluss dieser Parameter auf die vorliegenden Ergebnisse unwahrscheinlich ist. Die statistische Analyse ergab keine Korrelation zwischen den CGRP-Spiegeln und den Tagen seit der letzten Schmerzattacke, was den Einfluss akuter Schmerzen auf die gemessenen CGRP-Werte ebenfalls unwahrscheinlich macht.

Die CGRP-Messung erfolgte mit Hilfe der ELISA-Methode, welche sich als Standardmethode für die Bestimmung von Neuropeptidspiegeln bewährt hat. Aufgrund der kurzen HWZ von CGRP ist die Pufferung mit einem Protease-Inhibitor und das schnelle Einfrieren oder Verarbeiten der Plasmaprobe für die Aufrechterhaltung der CGRP-Konzentration unerlässlich (128). In der vorliegenden Arbeit wurde der CGRP-Abbau durch die präanalytische Zugabe von Aprotinin in die EDTA-Röhrchen, die sofortige Zentrifugation und die kontinuierliche Aufrechterhaltung der Kühlkette (gekühlte EDTA-Röhrchen, Transport der Blutproben auf Eis, vorgekühlte Zentrifuge, sofortiges Einfrieren der Plasmaproben bei -80 °C) weitestgehend minimiert.

Die Studie weist einige methodische Einschränkungen auf. Erstens können die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie im Verhältnis zu der hohen Prävalenz von Migräne und Endometriose nur mit Vorsicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden. Zweitens wurden nur die CGRP-Werte eines einzelnen Menstruationszyklus betrachtet und nicht bei jeder Probandin konnte die Blutentnahme innerhalb desselben Zyklus stattfinden, sodass ein möglicher Einfluss durch Zyklusschwankungen nicht ausgeschlossen werden kann. Drittens wurden nicht alle in der Literatur berichteten Einflussfaktoren auf die CGRP-Freisetzung berücksichtigt. So könnten der Verzehr einer fettigen Mahlzeit (123) oder körperliche Aktivität (125) vor der Blutentnahme den CGRP-Spiegel möglicherweise beeinflusst haben. Viertens erfolgte am Tag nach den Visiten 2 und 3 keine erneute Kontaktaufnahme mit den

Probandinnen, um für das Auftreten einer Migräneattacke nach der Blutentnahme zu kontrollieren. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Migränepatientinnen statt interiktal womöglich präiktal waren. Fünftens wurde in der Studie nicht untersucht, inwiefern die CGRP-Spiegel tatsächlich mit den zyklusabhängigen Östrogen-Spiegeln im Blut korrelieren. Es ist zwar allgemein bekannt, dass es während der Menstruation zu einem Östrogen-Abfall und während der Ovulation zu einem Östrogen-Anstieg kommt, allerdings sollten zukünftige Studien eine parallele Bestimmung von Östrogen und CGRP im Plasma durchführen, um die hormonabhängige Veränderung des CGRP-Spiegels im Verlauf des Menstruationszyklus zu spezifizieren.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass CGRP als gemeinsamer Mediator an der Pathogenese von Migräne und Endometriose beteiligt sein könnte. Dabei scheint nicht die absolute CGRP-Konzentration im peripheren Blut, sondern vielmehr die hormonabhängige CGRP-Veränderung innerhalb des Menstruationszyklus eine Rolle zu spielen, welche sich zwischen gesunden Frauen und komorbiden Patientinnen mit Migräne und Endometriose unterscheidet. Während es bei gesunden Frauen zu einem perimenstruellen CGRP-Abfall kommt, zeigen komorbide Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Menstruation einen Anstieg des CGRP-Spiegels. Dieser perimenstruelle CGRP-Anstieg könnte als zugrundeliegender Pathomechanismus zum komorbiden Auftreten von Migräne und Endometriose beitragen und als Ansatzpunkt für CGRP-gerichtete Therapien dienen. So könnten komorbide Patientinnen in besonders hohem Maße von einer präventiven Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen das CGRP oder den CGRP-Rezeptor profitieren, indem neben den Migränetagen auch die monatlichen Endometriosestage reduziert werden.

Zukünftige Studien sollten untersuchen, inwiefern sich die Mechanismen der hormonabhängigen CGRP-Freisetzung zwischen gesunden Frauen und komorbiden Patientinnen unterscheiden und ob CGRP-gerichtete Antikörper tatsächlich eine wirksame Therapie bei komorbiden Patientinnen darstellen. Die Studien könnten damit einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Frauen mit Migräne und Endometriose leisten, was sowohl zu einer Verbesserung der individuellen Lebensqualität als auch zu einer Entlastung des Gesundheitssystems führen würde.

Darüber hinaus zeigt die Studie, dass das gemeinsame Auftreten von Migräne und Endometriose eine enorme Belastung für die betroffenen Frauen darstellt. In der klinischen Praxis sollte daher neben einer ausführlichen Anamneseerhebung ein standardmäßiges Screening zur Erfassung der Lebensqualität mittels validierter Fragebögen durchgeführt werden, um bei den ersten Anzeichen einer komorbiden Begleiterkrankung mit entsprechenden Interventionen reagieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-76.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
4. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, Pozo-Rosich P, Martelletti P, Ducros A, Lanteri-Minet M, Braschinsky M, Del Rio MS, Daniel O, Özge A, Mammadbayli A, Arons M, Skorobogatykh K, Romanenko V, Terwindt GM, Paemeleire K, Sacco S, Reuter U, Lampl C, Schytz HW, Katsarava Z, Steiner TJ. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(8):501-14.
5. Diener H-C, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1- Leitlinie, 2018. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
6. Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia.* 2012;32(3):226-35.
7. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):968-81.
8. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):Cd011616.
9. Diener H-C, May A. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
10. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology.* 2000;55(5):624-9.
11. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A, Stewart WF. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia.* 2003;23(6):441-50.

12. Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*. 2018;19(1):82.
13. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-62.
14. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
15. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(10):1158-64.
16. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril*. 2005;83(3):758-60.
17. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.
18. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):449-66.
19. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9.
20. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
21. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71.
22. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1787-97.
23. Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96(1):107-12.
24. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366-73.e8.
25. Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the Workplace and at Home. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(7):745-54.
26. Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, Bianchi-Demicheli F. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):762-74.

27. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wullschleger M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292-9.
28. Tervilä L, Marttila P. Headache as a symptom of endometriosis externa. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(4):239-41.
29. Ferrero S, Pretta S, Bertoldi S, Anserini P, Remorgida V, Del Sette M, Gandolfo C, Ragni N. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2004;19(12):2927-32.
30. Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol.* 2009;33(2):105-13.
31. Yang MH, Wang PH, Wang SJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLoS One.* 2012;7(3):e33941.
32. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, DiVasta AD. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):685-90.
33. Balci BK, Kabakci Z, Guzey DY, Avcı B, Guler M, Attar E. Association between endometriosis, headache, and migraine. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2019;2(1):19-24.
34. Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, Marcellin L, Santulli P, Chapron C, Plu-Bureau G. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. *Cephalalgia.* 2020;40(6):606-13.
35. Wu Y, Wang H, Chen S, Lin Y, Xie X, Zhong G, Zhang Q. Migraine Is More Prevalent in Advanced-Stage Endometriosis, Especially When Co-Occurring with Adenomyosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:814474.
36. Jenabi E, Khazaei S. Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. *Women Health.* 2020;60(8):939-45.
37. Tietjen GE, Conway A, Utley C, Gunning WT, Herial NA. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache.* 2006;46(3):422-8.
38. Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache.* 2007;47(7):1069-78.
39. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-24.
40. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142(1):53-6.

41. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-49.
42. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98(3):702-12.e6.
43. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. The Head-HUNT Studies. *Eur J Neurol.* 2011;18(2):321-8.
44. Maleki N, Kurth T, Field AE. Age at menarche and risk of developing migraine or non-migraine headaches by young adulthood: A prospective cohort study. *Cephalalgia.* 2017;37(13):1257-63.
45. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):264-8.
46. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, Daoud Y. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med.* 1991;36(6):419-24.
47. Merki-Feld GS, Imthurn B, Gantenbein AR, Sandor P. Effect of desogestrel 75 µg on headache frequency and intensity in women with migraine: a prospective controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(3):175-81.
48. Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and "add-back" therapy. *Fertil Steril.* 1997;67(2):390-3.
49. Maggioni F, Palmieri A, Tropea M, Zanchin G. Influence of physiologic hormonal modification and of hormonal treatment in a patient with a history of migraine with aura. *J Headache Pain.* 2008;9(2):129-31.
50. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium I, andMe Research T, International Headache Genetics Consortium I, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M, Griffiths LR, Montgomery GW, Chasman DI, Nyholt DR. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes (Basel).* 2020;11(3).
51. Stovner LJ, Aegidius K, Linde M. Endometriosis and headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):415-9.
52. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature.* 1983;304(5922):129-35.
53. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature.* 1982;298(5871):240-4.

54. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, Kanse S, Amara SG, Burrin JM, Legon S. Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience*. 1988;25(1):195-205.
55. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142.
56. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193-6.
57. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659-81.
58. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804.
59. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985;62(1):131-6.
60. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169(2):683-96.
61. Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. *J Pain*. 2013;14(11):1289-303.
62. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, Schain AJ, Nosedá R, Stratton J, Burstein R. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A δ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37(44):10587-96.
63. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
64. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
65. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, Trequattrini A, Palumbo R. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15(5):384-90.
66. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;79(5):474-9.
67. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000;86(1-2):133-8.

68. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain*. 2007;128(3):209-14.
69. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
70. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache*. 2014;54(6):987-95.
71. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(1):49-63.
72. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol*. 2005;58(4):561-8.
73. Gupta R, Ahmed T, Banerjee B, Bhatia M. Plasma calcitonin gene-related peptide concentration is comparable to control group among migraineurs and tension type headache subjects during inter-ictal period. *J Headache Pain*. 2009;10(3):161-6.
74. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1535-43.
75. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
76. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
77. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25(3):179-83.
78. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, Floridi A, Calabresi P. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2006;26(3):257-65.
79. Hong P, Tan T, Liu Y, Xiao J. Gepants for abortive treatment of migraine: A network meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(8):e01701.
80. Ha DK, Kim MJ, Han N, Kwak JH, Baek IH. Comparative Efficacy of Oral Calcitonin-Gene-Related Peptide Antagonists for the Treatment of Acute Migraine: Updated Meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(2):119-32.

81. Pak K, Kim J, Lee GH, Cho JW, Kim HW. Effectiveness of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists for Migraine Treatment: A Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2022;1-7.
82. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9(2):e01215.
83. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, Tang ZP. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57.
84. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
85. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-12.
86. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*. 2011;31(5):573-84.
87. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(6):712-22.
88. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34(2):114-25.
89. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36(9):887-98.
90. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2021;385(8):695-706.
91. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
92. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, Garzone P. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia*. 2014;34(7):483-92.
93. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):885-92.

94. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-7.
95. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):382-90.
96. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology.* 2006;67(12):2154-8.
97. Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia.* 2019;39(3):435-44.
98. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, Edvinsson JCA, Edvinsson L, Haanes KA. Estrogen receptors α , β and GPER in the CNS and trigeminal system - molecular and functional aspects. *J Headache Pain.* 2020;21(1):131.
99. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Effects of estrogen on the serotonergic system and calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglia of rats. *Ann Neurosci.* 2012;19(4):151-7.
100. Cetinkaya A, Kilinc E, Camsari C, Ogun MN. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine. *Exp Brain Res.* 2020;238(11):2625-39.
101. Ibrahimi K, Danser AHJ, Villalón CM, van den Meiracker AH, MaassenVanDenBrink A. Influence of varying estrogen levels on trigeminal CGRP release in healthy women. *The Journal of Headache and Pain.* 2013;14(1):123.
102. Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis KS, Papka RE. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(30):11094-8.
103. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21(11):3001-7.
104. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2007;88(4):795-803.
105. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(4):827-34.
106. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, Nisenblatt V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd012165.
107. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651-74.

108. Zhao T, Liu X, Zhen X, Guo SW. Levo-tetrahydropalmatine retards the growth of ectopic endometrial implants and alleviates generalized hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in rats. *Reprod Sci.* 2011;18(1):28-45.
109. Kasheh Farahani Z, Taherianfard M, Naderi MM, Ferrero H. Assessing Pain Behavioral Responses and Neurotrophic Factors in the Dorsal Root Ganglion, Serum and Peritoneal Fluid in Rat Models of Endometriosis. *J Family Reprod Health.* 2020;14(4):259-68.
110. Honda M, Ito Y, Hattori K, Hosono K, Sekiguchi K, Tsujikawa K, Unno N, Majima M. Inhibition of receptor activity-modifying protein 1 suppresses the development of endometriosis and the formation of blood and lymphatic vessels. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):11984-97.
111. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003;12(8):963-74.
112. Kawata AK, Coeytaux RR, Devellis RF, Finkel AG, Mann JD, Kahn K. Psychometric properties of the HIT-6 among patients in a headache-specialty practice. *Headache.* 2005;45(6):638-43.
113. Lipton RB. How useful is the HIT-6 for measuring headache-related disability? *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(2):70-1.
114. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(12):1271-8.
115. Nachit-Ouinekh F, Dartigues JF, Henry P, Becq JP, Chastan G, Lemaire N, El Hasnaoui. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol.* 2005;12(3):189-93.
116. Gandek B, Alacoque J, Uzun V, Andrew-Hobbs M, Davis K. Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. *Qual Life Res.* 2003;12(8):975-9.
117. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):258-64.
118. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res.* 2004;13(3):705-13.
119. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, Mills A, Kennedy S. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2686-93.
120. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil Steril.* 2010;94(5):1928-32.

121. Frobert Y, Nevers MC, Amadesi S, Volland H, Brune P, Geppetti P, Grassi J, Creminon C. A sensitive sandwich enzyme immunoassay for calcitonin gene-related peptide (CGRP): characterization and application. *Peptides*. 1999;20(2):275-84.
122. Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, Hofacker MD, Knoth H, Nowak CP, Neeb L, Ebert AD, Sehouli J, Mechsner S, Reuter U. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(6):1251-9.
123. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides*. 1991;12(4):861-3.
124. Edvinsson L, Erlinge D, Ekman R, Thulin T. Sensory nerve terminal activity in severe hypertension as reflected by circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P. *Blood Press*. 1992;1(4):223-9.
125. Lind H, Brudin L, Lindholm L, Edvinsson L. Different levels of sensory neuropeptides (calcitonin gene-related peptide and substance P) during and after exercise in man. *Clin Physiol*. 1996;16(1):73-82.
126. Shenkin HA, Harmel MH, Kety SS. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;60(3):240-52.
127. Kraenzlin ME, Ch'ng JL, Mulderry PK, Ghatei MA, Bloom SR. Infusion of a novel peptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP) in man. Pharmacokinetics and effects on gastric acid secretion and on gastrointestinal hormones. *Regul Pept*. 1985;10(2-3):189-97.
128. Messlinger K, Vogler B, Kuhn A, Sertel-Nakajima J, Frank F, Broessner G. CGRP measurements in human plasma - a methodological study. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1359-73.
129. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache*. 2006;46(1):24-33.
130. Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*. 2011;17(2):187-93.
131. Stevenson JC, Macdonald DW, Warren RC, Booker MW, Whitehead MI. Increased concentration of circulating calcitonin gene related peptide during normal human pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6558):1329-30.
132. Valdemarsson S, Edvinsson L, Hedner P, Ekman R. Hormonal influence on calcitonin gene-related peptide in man: effects of sex difference and contraceptive pills. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990;50(4):385-8.
133. Valentini A, Petraglia F, De Vita D, Nappi C, Margutti A, degli Uberti EC, Genazzani AR. Changes of plasma calcitonin gene-related peptide levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(3 Pt 1):638-42.
134. Mormile R, Vittori G. Endometriosis and migraine: what is there behind the scenes? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3-4):389-90.

135. Durham PL, Russo AF. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci.* 2003;23(3):807-15.
136. Lei L, Yuan X, Wang S, Zhang F, Han Y, Ning Q, Luo G, Lu S. Mitogen-activated protein kinase pathways are involved in the upregulation of calcitonin gene-related peptide of rat trigeminal ganglion after organ culture. *J Mol Neurosci.* 2012;48(1):53-65.

Anhang

Anhang A: Erhebungsbogen Visite 1

TAG 0 = VISITE 1

Datum der Visite: ____ / ____ / ____

Einschlusskriterien (je nach Gruppe)

Kriterium	Ja	Nein
Vorliegen einer gesicherten episodischen Migräne anhand der Kriterien der International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage (ICHD-3)		
Vorliegen einer gesicherten Endometriose (laparoskopisch oder MR-morphologisch)		

Ausschlusskriterien

Kriterium	Ja	Nein
Alter < 18 oder > 60 Jahre		
Andere Kopfschmerzerkrankung in der Anamnese		
Einnahme von migräneprophylaktischen Medikamenten		
Unregelmäßiger oder nicht vorhandener Menstruationszyklus (Schwangerschaft, postmenopausal, hormonelle Kontrazeption, Z.n. Sterilisation)		

Einverständniserklärung

Wurde die Einverständniserklärung unterschrieben? Ja Nein

Patientendaten

Alter: _____ Jahre

Menarche im Alter von _____ Jahren

Beginn der letzten Regelblutung: _____

Ende der letzten Regelblutung: _____

Vorerkrankungen:

Erkrankungsname	Beginn	Ende

Medikamente (ausgenommen Akutmedikation gegen Schmerzen):

Name	Beginn	Dosis	Frequenz	Indikation

Migräneanamnese

Seit wann ist die Diagnose Migräne bekannt? _____

Lokalisation des Kopfschmerzes: holocephal
 hemikraniell

Seite: rechts
 links
 wechselnd

Schmerzcharakter: dumpf
 drückend
 pulsierend
 stechend

Begleitsymptomatik: Phonophobie
 Photophobie
 Übelkeit/Erbrechen

Durchschnittliche Schmerzintensität (1-10): _____

Durchschnittliche Attackendauer: _____ h

Durchschnittliche monatliche Migränefrequenz: _____ Tage/Monat

Datum der letzten Migräneattacke: _____

Familienanamnese für Migräne: positiv negativ

Akutmedikation gegen Migräne:

Name	Dosis

Wurde in der Vergangenheit eine medikamentöse Migräneprophylaxe durchgeführt?

Ja

Name	Beginn	Ende	Dosis	Frequenz

Nein

Endometrioseanamnese

Seit wann ist die Diagnose Endometriose bekannt? _____

Wie wurde die Diagnose Endometriose gestellt? laparoskopisch
 MR-morphologisch

Lokalisation der Endometriose: Endometriosis genitalis interna
 Endometriosis genitalis externa
 Endometriosis extragenitalis

Durchschnittliche Schmerzintensität (1-10): _____

Durchschnittliche Attackendauer: _____ h

Datum der letzten Schmerzattacke: _____

Durchschnittliche monatliche Attackenfrequenz: _____ Tage/Monat

Familienanamnese für Endometriose: positiv negativ

Akutmedikation gegen Endometrioseschmerzen:

Name	Dosis

Wird aktuell oder wurde in der Vergangenheit eine medikamentöse Prophylaxe gegen Endometriose durchgeführt?

Ja

Name	Beginn	Ende	Dosis	Frequenz

Nein

Vitalparameter

Gewicht: _____ kg

Größe: _____ cm

Blutdruck: _____ mmHg

Puls: _____ /min

Temperatur: _____ °C

Körperliche Untersuchung

Wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt? Ja Nein

Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung? Ja Nein

Falls ja, beschreiben: _____

Fragebögen

Headache Impact Test (HIT-6) Ja Nein

Endometriosis Health Profile 30 (EHP-30) Ja Nein

Schmerzkalender

Wurde ein Schmerzkalender ausgehändigt? Ja Nein

Datum der nächsten Visite: _____

Anhang B: Erhebungsbogen Visite 2 und Visite 3

TAG 2 (Menstruationszyklus) = VISITE 2

Datum der Visite: _____ / _____ / _____

Beginn der letzten Regelblutung: _____

Migräneanamnese:

Datum der letzten Migräneattacke: _____

Datum der letzten Einnahme von Akutschmerzmitteln: _____

Endometrioseanamnese:

Datum der letzten Endometrioseschmerzen: _____

Datum der letzten Einnahme von Akutschmerzmitteln: _____

CGRP-Bestimmung:

Uhrzeit der Blutentnahme: _____

Lokalisation: Vena antecubitalis Rechts

Links

Besonderheiten bei der Blutentnahme: _____

Schmerzkalender:

Wurde der Schmerzkalender ausgefüllt und zur Visite mitgebracht? Ja Nein

Datum der nächsten Visite: _____

TAG 15 (Menstruationszyklus) = VISITE 3

Datum der Visite: ____ / ____ / ____

Beginn der letzten Regelblutung: _____

Ende der letzten Regelblutung: _____

Migräneanamnese:

Datum der letzten Migräneattacke: _____

Datum der letzten Einnahme von Akutschmerzmitteln: _____

Endometrioseanamnese:

Datum der letzten Endometrioseschmerzen: _____

Datum der letzten Einnahme von Akutschmerzmitteln: _____

CGRP-Bestimmung:

Uhrzeit der Blutentnahme: _____

Lokalisation: Vena antecubitalis Rechts

Links

Besonderheiten bei der Blutentnahme: _____

Schmerzkalender:

Wurde der Schmerzkalender ausgefüllt und zur Visite mitgebracht? Ja Nein

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henriette Knoth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) im peripheren Blut von Patientinnen mit episodischer Migräne und Endometriose / Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) in peripheral blood of patients with episodic migraine and endometriosis“ 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/der Erstbetreuer/in, 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Henriette Knoth hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, Hofacker MD, Knoth H, Nowak CP, Neeb L, Ebert AD, Sehouli J, Mechsner S, Reuter U. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jun;8(6):1251-1259.

<https://doi.org/10.1002/acn3.51360>

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung der Probandinnen mittels SAP-Suche und persönlicher Kontaktaufnahme. Durchführung der Screeningvisite (Aufklärung der Probandin über die Studie, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Anamnese und körperliche Untersuchung) sowie der Studienvisiten 2 und 3 (Blutentnahme aus der Vena cubitalis, ggf. Auswertung des Kopfschmerz- und/oder Zykluskalenders). Analysenvorbereitung für die Bestimmung des CGRP-Spiegels im Plasma (präanalytische Präparation der EDTA-Röhrchen mit Aprotinin, Zentrifugation der Blutproben, Einfrieren der Plasmaproben). Erhebung der Primärdaten und Datenauswertung.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, Hofacker MD, **Knoth H**, Nowak CP, Neeb L, Ebert AD, Sehouli J, Mechsner S, Reuter U. *Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle*. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jun;8(6):1251-1259. doi: 10.1002/acn3.51360.

Altrichter S, Chuamanochan M, **Knoth H**, Asady A, Ohanyan T, Metz M, Maurer M. *Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab*. J Allergy Clin Immunol. 2019 Feb;143(2):788-791.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.050.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei allen **Probandinnen** bedanken, die sich die Mühe gemacht haben, an der Studie teilzunehmen.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank **Frau Dr. med. Bianca Raffaelli** und **Herrn Prof. Dr. med. Uwe Reuter** aus der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, die hervorragende Planung und Betreuung der Studie und das Korrekturlesen des Manuskriptes. Ebenfalls danken möchte ich **Frau Sonja Blumenau** aus der Abteilung für Experimentelle Neurologie für ihre großartige technische Unterstützung sowie dem gesamten **Team der Kopfschmerzambulanz** am Campus Charité Mitte für ihre Mithilfe bei der Rekrutierung der Probandinnen und der Organisation der Studienvisiten.

Schließlich möchte ich meiner **Familie** danken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und immer an mich geglaubt hat.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Knoth, Henriette
Emailadresse: henriette.knoth@charite.de
Matrikelnummer: 220726
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Uwe Reuter
Promotionsinstitution/ Klinik: CC15 Klinik für Neurologie
CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Henriette Knoth innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 19.06.2019, Termin 2: 20.10.2022, Termin 3: 22.11.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Vermeidung von fehlenden Werten
- Testaussagen in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien
- Hinweis auf Aussage von Omnibustests
- Hinweis auf multiples Testproblem und Unterscheidung zwischen primärer und sekundären Fragestellungen
- Adjustierung für Kovariablen in Regressionsmodellen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 22.08.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: Carolin Herrmann

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

