

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik,

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich,

**Objektivierung und Quantifizierung von Schmerzen mittels
quantitativer sensorischer Testung (QST) unter dem Einfluss von
statischen Magnetfeldern und
mittels Bestimmung von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)
in der Tränenflüssigkeit**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Anna Kamm

aus

Schwäbisch Gmünd

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. A. Straube

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Dr. C.P. Cornelius

PD Dr. M. Landgraf

PD Dr. M. Dolch

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

29.10.2020

Eidesstattliche Versicherung/Affidavit

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „Objektivierung und Quantifizierung von Schmerzen mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) unter dem Einfluss von statischen Magnetfeldern und mittels Bestimmung von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) in der Tränenflüssigkeit“ selbstständig angefertigt habe, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

München, den 12.11.2020

Katharina Kamm

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Publikationsliste	7
3. Einleitung	8
3.1 Nozizeption und Schmerz.....	8
3.2 Epidemiologie des chronischen Schmerzes.....	8
3.3 Das nozizeptive System.....	8
3.3.1 Nozizeption im peripheren Nervensystem.....	8
3.3.2 Nozizeption auf spinaler Ebene.....	9
3.3.3 Nozizeption im Gehirn.....	9
3.4 Quantifizierung von Nozizeption.....	9
3.5 Veröffentlichung I – Quantifizierung des Effekts von Magnetfeldern auf die Nozizeption.....	10
3.5.1 Einführung.....	10
3.5.2 Wirkmechanismen von statischen magnetischen Feldern (SMF).....	10
3.5.3 Aktuelle Studienlage – SMF in der Schmerztherapie beim Menschen.....	11
Untersuchung in gesunden Probanden.....	11
Untersuchung in Schmerzpatienten.....	11
3.5.4 Wirkmechanismen von SMF in der Schmerztherapie.....	11
3.5.5 Zusammenfassung der Studienlage.....	12
3.5.6 Die quantitative sensorische Testung (QST) in der Schmerzforschung.....	12
Thermische Testung.....	12
Mechanische Detektionsschwelle.....	13
Mechanische Schmerzschwelle.....	13
Druckschmerzschwelle.....	13
3.5.7 Studiendesign und Ziele der Studie „Static magnetic field-exposure in 1.5 and 3 Tesla MR scanners does not influence pain and touch perception in healthy volunteers“.....	13
3.6 Veröffentlichung II – CGRP in der Pathophysiologie der Migräne.....	14
3.6.1 Migräne.....	14
3.6.2 Pathophysiologie der Migräne.....	14
Trigemino-vaskuläres System.....	14
Hypothalamus und Thalamus.....	14
Kortex.....	15

3.6.3 Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) in der Migränepathophysiologie.....	15
3.6.4 Aktuelle Studienlage.....	15
3.6.5 Überlegung.....	16
3.6.6 Studiendesign und Ziele der Studie „Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls“.....	16
4. Zusammenfassung.....	17
5. Veröffentlichung I – Static magnetic field exposure in 1.5 and 3 Tesla MR scanners does not influence pain and touch perception in healthy volunteers.....	21
6. Veröffentlichung II – Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls.....	31
7. Literaturverzeichnis.....	40
8. Danksagung.....	45

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
CSD	Cortical spreading depression
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GTN	Glyceroltrinitrat
HPR	Heat Pain Intensity Rating
HPT	Heat Pain Threshold
IASP	International Association for the Study of Pain
kPa	Kilopascal
MDT	Mechanical Detection Threshold
MPT	Mechanical Pain Threshold
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
PACAP	Pituitary adenylate cyclase-activating Peptide
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
PPT	Pressure Pain Threshold
QST	Quantitative sensorische Testung
SMF	Statisches magnetisches Feld
SP	Substanz P
T	Tesla
TCC	Trigeminocervikaler Komplex
TNF	Tumornekrosefaktor
VIP	Vasoaktives Peptid
µl	Mikroliter

2. Publikationsliste

- Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R: Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. June 10, 2019. Research Article. <https://doi.org/10.1177/0333102419856640>.
- Kamm K, Pomschar A, Ruscheweyh R, Straube A, Hernadi I László JF, Ertl-Wagner B: Static magnetic field exposure in 1.5 and 3 Tesla MR scanners does not influence pain and touch perception in healthy volunteers. *Eur J Pain*. 2019 Feb;23(2):250-259. doi: 10.1002/ejp.1299. [Epub 2018 Sep 9].
- Kamm K, Schöberl F, Grabova D, Straube A, Zwergal A. RCVS and TGA: a common pathophysiology? *J Neurol*. 2019 Aug 5. doi: 10.1007/s00415-019-09495-7. [Epub ahead of print]
- Kamm K, Straube A, Neeb L: Migränetherapie im Wandel. *MMW Fortschr Med*. 2019 Jun;161(12):50-58. doi: 10.1007/s15006-019-0021-y, [Epub ahead of print].
- Rohling S, Funk A, Schankin C, Ruscheweyh R, Straube A, Kamm K: Integrated Headache Care at the Outpatient Headache Center of the University Hospital of Munich: The Munich model. *Clinical & Translational Neuroscience*. July-December 2018: 1-7.
- Rubio-Beltrán E, Correnti E, Deen M, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS): PACAP38 and PAC1 receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain*. 2018 Aug; 19(1):64. doi: 10.1186/s10194-018-0893-8.
- Kamm K, Ruscheweyh R, Straube A: Differentialdiagnose und Notfallversorgung akuter Kopfschmerzen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018 Mar;86(3):194-195.
- Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS): Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain*. 2017 Sep 25;18(1):96. doi: 10.1186/s10194-017-0807-1. Review.
- Kamm K, Ruscheweyh R, Eren O, Straube A: Die Klassifikation von Kopfschmerzen: Welche anamnestischen Angaben und welche Diagnostik helfen dabei? *Dtsch Med Wochenschr* 2017 Mar;142(6):409-417.
- Kamm K, Ruscheweyh R, Straube A.: Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom. Ist das reversible Vasokonstriktionssyndrom als Ursache von Donnerschlagkopfschmerzen unterschätzt. *Nervenheilkunde* 2018; 37(01): 43-49.
- Kamm K, Ruscheweyh R, Eren O, Straube A: Die Klassifikation von Kopfschmerzen: Welche anamnestischen Angaben und welche Diagnostik helfen dabei? *Dtsch Med Wochenschr* 2017 Mar;142(6):409-417.

3. Einleitung

3.1 Nozizeption und Schmerz

Schmerz ist ein komplexer neurophysiologischer und biopsychosozialer Prozess, der eine (über-)lebenswichtige Funktion darstellt [1-4] und durch die International Association for the Study of Pain (IASP) als „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht (...)“ definiert wird [1, 2, 5]. Der Begriff Nozizeption meint die objektivierbaren peripheren und zentralen Mechanismen der Schmerzentstehung und -verarbeitung [4, 6].

3.2 Epidemiologie des chronischen Schmerzes

Chronischer Schmerz stellt ein signifikantes klinisches, ökonomisches und soziales Problem dar [7, 8]: in Deutschland leiden ca. 14 Mio. Menschen (ca. 17%) an chronischen Schmerzen [9]. Weltweit sind chronische Schmerzen eine der führenden Ursachen für anhaltende Beeinträchtigung [10] mit weitreichenden sozioökonomischen Auswirkungen und deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität mit häufig psychiatrischen Komorbiditäten wie Depression [10]. Die Behandlung von chronischen Schmerzen stellt eine medizinische Herausforderung dar, die oft einen multimodalen Behandlungsansatz notwendig macht [11, 12].

3.3 Das nozizeptive System

Schmerzhafte Reize werden durch das nozizeptive System verarbeitet, das aus primär afferenten Nozizeptoren, aufsteigenden spinalen und absteigenden schmerzmodulierenden Bahnen und kortikalen Strukturen aufgebaut ist [13].

3.3.1 Nozizeption im peripheren Nervensystem

Nozizeptive Stimuli werden zunächst durch Nozizeptoren, d.h. spezialisierte, pseudounipolare Neurone in den Spinalganglien mit nach peripher reichenden Axonen mit freien Nervenendigungen aufgenommen. Nach zentral reichen die Axone der pseudounipolaren Neurone ins Hinterhorn des Rückenmarks [7, 8, 14, 15]. Die Rezeptoren auf den peripheren Nervenendigungen sind häufig polymodal, d.h. sie können durch mechanische, thermische und chemische Stimuli aktiviert werden. Bei Auftreten eines Schmerzreizes kommt es zur Öffnung von ionischen und metabolischen nicht-selektiven Kationen- oder Natrium-Kanälen, die zur Generierung eines Rezeptorpotenzials führen. Das Rezeptorpotenzial breitet sich elektrisch aus und aktiviert Spannungs-gesteuerte Na^+ -, Ca^{2+} - und K^+ -Kanäle. Es kommt zur Depolarisierung und bei Erreichen einer Schwellenspannung wird ein Aktionspotenzial generiert, das entlang der Axone ins ZNS wandert [6].

Bei Applikation eines nozizeptiven Stimulus kommt es zu einem ersten, schnellen Schmerz über dünn myelinisierte A δ -Fasern, gefolgt von einem länger anhaltenden, eher brennenden, dumpfen Schmerz, der über kleine, unmyelinisierte C-Fasern vermittelt wird [13].

Weiterhin kommt es zur Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren und Neuropeptiden wie Bradykinin, Lipiden, Tumornekrosefaktor (TNF), Substanz P (SP) oder Calcitonin gene-related peptide (CGRP) am Ort der Gewebeschädigung [7, 8, 13, 16, 17].

Die Freisetzung dieser Mediatoren führt zu einer neurogenen Entzündung mit Vasodilatation, Plasmaextravasation und Einwanderung von Entzündungszellen, wodurch es zu einer Aktivierung und Sensitivierung von Nozizeptoren in der Umgebung kommt [15, 18].

3.3.2 Nozizeption auf spinaler Ebene

Nozizeptive Afferenzen enden überwiegend in den Laminae I und II, aber teilweise auch in den Laminae III-VI der grauen Substanz des Hinterhorns, wo sie auf sekundäre nozizeptive Neurone umgeschaltet werden, die anschließend auf die Gegenseite kreuzen und hauptsächlich im spinothalamischen Trakt zum Thalamus ziehen, aber auch in verschiedenen Arealen des Hirnstamms enden [7, 8, 19].

Auf spinaler Ebene werden ebenfalls verschiedene Neurotransmitter wie Glutamat, vasoaktives Peptid (VIP), Somatostatin, CGRP und SP freigesetzt. Dies führt zu einer Aktivierung von nozizeptiven Neuronen im Rückenmark und bei häufiger Aktivierung zu einer zentralen Sensitivierung [15, 16, 18].

3.3.3 Nozizeption im Gehirn

Vor Weiterleitung der Schmerzstimuli in den Cortex findet eine Umschaltung der schmerzleitenden Fasern auf ein drittes Neuron im Thalamus - einer zentralen Verschaltungsstelle für Signale aus der Peripherie - statt [20].

Aus zahlreichen funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT)-Studien ist bekannt, dass sensible, motorische, limbische und assoziative Areale wie der primäre und sekundäre somatosensible Cortex (S1 und S2), der insuläre Cortex, der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und der präfrontale Cortex (PFC) zu den schmerzverarbeitenden Arealen gehören [20-22]. Durch Aktivierung dieser Areale kommt es zu einer multidimensionalen (u.a. sensiblen, emotionalen und kognitiven) und individuellen Wahrnehmung von Schmerz.

3.4 Quantifizierung von Nozizeption

In der klinischen Diagnostik und Forschung stellt Schmerz aufgrund der subjektiven Wahrnehmung und häufig fehlenden Objektivierbarkeit eine Herausforderung dar. In den beiden hier vorliegenden Studien wird eine Objektivierung und Quantifizierung von Schmerzen mit unterschiedlichen Verfahren untersucht.

In der ersten Veröffentlichung werden Schmerzschwellen und Schmerzbewertungen und deren Veränderung durch die Anwendung eines statischen magnetischen Feldes (SMF) mittels Einsatz der quantitativen sensorischen Testung (QST), einem psychophysischen, standardisierten Untersuchungsprotokoll, untersucht.

In der zweiten Veröffentlichung wird die Objektivierung von Schmerz mittels Nachweis des Neuropeptids Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) in der Tränenflüssigkeit von Migränepatienten untersucht. Es ist bekannt, dass CGRP einen Biomarker für trigeminale Aktivierung darstellt und in akuten Migräneattacken im Jugularvenenblut erhöht ist.

In der hier vorliegenden Studie untersuchen wir CGRP in der Tränenflüssigkeit als Biomarker für Migräne. Durch den zukünftigen Einsatz von Biomarkern in der Migränediagnostik könnte eine diagnostische Sicherheit und Therapiestratifizierung erreicht werden.

3.5 Veröffentlichung I – Quantifizierung des Effekts von Magnetfeldern auf die Nozizeption

3.5.1 Einführung

Die Magnetfeldtherapie stellt bei Schmerzpatienten v.a. bei Therapieversagen der Schulmedizin eine beliebte Alternative dar [23]. Vorteile liegen in der einfachen Anwendbarkeit, die als nicht-invasiv, nebenwirkungsarm, lokal und sicher angesehen wird.

Die Anwendung von natürlichen Magnetfeldern in der Medizin wurde bereits im antiken Griechenland und China beschrieben.

In den USA wurde in den 1980er Jahren die Behandlung von Schmerzen und Ödemen in oberflächlichen Geweben mittels gepulsten hochfrequenten elektromagnetischen Feldern durch die Food and Drug Administration (FDA) als wirksam anerkannt [23, 24].

Die therapeutische Anwendung von statischen magnetischen Feldern wird mittels verschiedenster Applikationen wie bspw. Magnetarmband¹, Magnetblock² oder Rubberthane-Matratze³ angewandt, unter Verwendung von Magnetfeldstärken zwischen 50 und 300mT [23, 25].

3.5.2 Wirkmechanismen von statischen magnetischen Feldern (SMF)

Der Wirkmechanismus von statischen magnetischen Feldern (SMF) ist bislang nicht verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass das SMF auf biologische Organismen über biophysikalische Mechanismen wie elektrodynamische und magnetomechanische Interaktionen und Effekte auf Elektronen-Spin wirkt [26-28]. Dies soll zu einer Beeinflussung von Zellmembranen, Elektrolyten und Sensitivitätsschwellen führen [29].

¹ Z. Bsp. Magnamax®, Fa. MagneCare, Bransgore Christchurch, Dorset, UK; Feldstärke zw. 0,15 bis 0,24 mT.

² Z. Bsp. Magnabloc®, Fa. Gradient Medical LLC, TN/ USA.

³ Z. Bsp. Nikken, Ultra Kenkopad Modell 1225, Irvine, CA/USA; Feldstärke 0,06T.

In in-vitro-Studien wurden biologische Effekte des SMF auf Zellorientierung, Zellmetabolismus, Zellmembranphysiologie, Genexpression und Zellwachstum untersucht. Die Studienergebnisse sind widersprüchlich und oft nicht reproduzierbar.

3.5.3 Aktuelle Studienlage – SMF in der Schmerztherapie beim Menschen

Untersuchung in gesunden Probanden

In verschiedenen Studien in gesunden Probanden konnte die Anwendung von SMF (Magnetarmband (35-75mT), Magnetmatratze (mit 95x 0.06T)) keinen signifikanten Effekt in verzögertem Muskelschmerz [30-32] oder isometrischem Handgrip-Test [33] im Vergleich zu Placebo zeigen.

Nur eine Studie konnte während einer 30-minütigen Exposition in einem inhomogenen statischen Magnetfeld (330mT) eine signifikant erhöhte Hitzeschmerzschwelle der Hand nachweisen [34].

Untersuchung in Schmerzpatienten

Der antinozizeptive Effekt von SMF wurde in zahlreichen Studien bei Patienten mit unterschiedlichen Schmerzerkrankungen mit inkonsistenten Ergebnissen untersucht [35-42].

In einigen chronischen Schmerzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter analgetischer Effekt. Hierzu zählt die Osteoarthritis, die Fibromyalgie, das Postpoliosyndrom und die Dysmenorrhoe [35, 38, 39, 41]. Es stellt sich daher die Frage, ob chronischer Schmerz eine größere Sensitivität für SMF zeigt als akuter (experimenteller) Schmerz. Allerdings konnte keine signifikante Veränderung des Schmerzes in Patienten mit Rückenschmerz, rheumatoider Arthritis, Karpaltunnelsyndrom und diabetischer Polyneuropathie nach Anwendung eines SMF festgestellt werden [36, 37, 40, 42].

3.5.4 Wirkmechanismen von SMF in der Schmerztherapie

Die Wirkung von SMF in der Schmerztherapie wird auf verschiedene Mechanismen, wie thermische Effekte oder Veränderungen der Durchblutung, zurückgeführt. Allerdings konnten beide Hypothesen bislang nicht bestätigt werden, so zeigt sich bei Anwendung eines 0.07T starken therapeutischen SMF kein signifikanter Unterschied der intradermalen oder intramuskulären Temperatur [43]. Weiterhin zeigte sich auch keine Veränderung des Blutflusses bei einer dermalen Anwendung eines 50mT starken SMF nach 10, 20 und 30 Minuten [24, 25, 44], wohingegen in einer anderen Studie eine signifikante Reduktion der Hautdurchblutung nach lokaler Magnetapplikation (402mT) gezeigt werden konnte [45]. Es ist dagegen bekannt, dass die Bewegung in einem Magnetfeld transiente Effekte im Nervensystem, v.a. bei Anwendung hoher Feldstärken, auslösen kann [46]. Signifikante Effekte sind für Schwindel, Nausea und Magnetophosphene beschrieben [46]. Diese Effekte werden u.a. durch die minimale Bewegung nervaler Strukturen im statischen Magnetfeld und durch den Herzschlag erklärt. Neben der Reizung der Sinnesorgane wird auch ein direkter Einfluss des SMF auf das zentrale Nervensystem diskutiert. In verschiedenen Studien konnte bspw. allerdings kein Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit wie Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnis festgestellt werden [46-48].

3.5.5 Zusammenfassung der Studienlage

Aufgrund der aktuellen Studienlage kann kein Konsens über die Wirksamkeit von Magnetfeldern in der Schmerztherapie abgeleitet werden [23, 25]. In drei Reviews, die nur placebo-kontrollierte Studien untersucht haben, konnte keine signifikante Wirksamkeit von SMF im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden [23, 25]. Auch die Studienlage unter Einschluss aller Studien in Bezug auf die Wirksamkeit von SMF ist nicht eindeutig [49].

Viele der aktuell vorliegenden Studien müssen wegen ihrer rein qualitativen Durchführung mit häufig fehlender Kontroll-/Placebogruppe kritisiert werden [23, 25]. Zudem sind die Studien häufig nicht untereinander vergleichbar, da unterschiedliche Magnet-Applikationen mit unterschiedlichen Feldstärken und unterschiedlichen Anwendungsdauern verwendet, sowie unterschiedliche Schmerzerkrankungen untersucht wurden.

Für zukünftige Studien ergeben sich offene Fragen bezüglich der Feldstärke, ab der ein signifikanter Effekt zu erwarten wäre und der Dosis-Wirkungs-Kurven, die bislang kaum untersucht sind [49].

Weiterhin ist bekannt, dass SMF in verschiedenen Geweben unterschiedliche Wirkungen zeigen, sodass das SMF-Device und dessen Stärke gewissenhaft ausgesucht werden sollte und die Anwendung des SMF, sowie dessen Abstand vom Gewebe gut dokumentiert werden sollte, um eine Reproduzierbarkeit zu ermöglichen [49].

3.5.6 Die quantitative sensorische Testung (QST) in der Schmerzforschung

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist ein psychophysisches Testverfahren zur Quantifizierung von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen mittels mechanischer und thermischer Stimuli [50-52]. Die Testung besteht aus einem standardisierten und nicht-invasiven Testablauf mit sieben Einzeltests, der 13 Einzelparameter erfasst und sowohl für Klinik und Forschung angewendet werden kann.

Mittels der Testung können marklose C-Fasern, dünn myelinisierte A δ -Fasern und dick myelinisierte A β -Fasern als auch deren Projektionswege ins Gehirn untersucht werden [50, 51]. In der vorliegenden Studie wurden vier dieser Tests verwendet:

Thermische Testung (Heat Pain Threshold (HPT))

Die thermische Testung erfasst die Funktionalität von dünn myelinisierten A δ -Fasern und unmyelinisierten C-Fasern mittels der Erfassung von Kalt-/ Warmschwellen und Kälteschmerz- und Hitzeschmerzschwellen, die mittels einer elektrischen Thermode gemessen werden [50, 51].

Mechanische Detektionsschwelle (Mechanical Detection Threshold (MDT))

Die mechanische Detektionsschwelle wird mittels von-Frey-Filamenten untersucht. Dabei werden die Filamente mit einer gleichmäßigen Bewegung für 2 Sekunden auf der Haut aufgesetzt, was zu einer Aktivierung von niederschwelligen Mechanozeptoren und deren A β -Fasern führt [50, 51].

Mechanische Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold (MPT))

Die mechanische Schmerzschwelle wird mit Nadelreizstimulatoren, d.h. stumpfen Nadeln mit fester Stimulationsintensität (8-512 mN) untersucht [50, 51].

Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold (PPT))

Für die Druckschmerzschwelle wird ein Druckalgometer mit zunehmender Intensität zwischen 0 bis 2000 kPa appliziert, bis sich die Wahrnehmung des Drucks zu einem schmerzhaften Reiz wandelt [50, 51].

3.5.7 Studiendesign und Ziele der Studie „Static magnetic field-exposure in 1.5 and 3 Tesla MR scanners does not influence pain and touch perception in healthy volunteers“

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss eines standardisierten und starken statischen Magnetfeldes mit unterschiedlichen Feldstärken auf sensorische und Schmerzschwellen sowie die Schmerzintensitätsbewertung placebo-kontrolliert und einfach-verblindet in 18 gesunden Probanden (w=9) systematisch untersucht. Jeder Proband nahm an drei Versuchstagen teil, an denen randomisiert die unterschiedlichen Feldstärken untersucht wurden. Das statische Magnetfeld wurde durch ein 1,5 und 3T MRT erzeugt. Für die Placebo-Testung wurde ein Sham-MRT (abgeschaltetes MRT ohne Feldstärke (0T)) verwendet. Die Studienteilnehmer waren bezüglich der Feldstärke des MRTs verblindet.

Unmittelbar vor und nach 10-minütigem Aufenthalt in einem der 3 MRTs in randomisierter Abfolge wurde eine abgewandelte QST mit drei mechanischen Schwellen (MDT, MPT, PPT) und thermischer Schwelle (HPT) untersucht [50-52]. Zusätzlich wurden Schmerzintensitätsbewertungen überschwelliger Hitzereize (Heat Pain Intensity Rating (HPR)) und die Erwartungshaltung sowie die Bewertung des Aufenthaltes im MRT befragt, da die letzten beiden mögliche Confounder in der Testung darstellen könnten.

3.6 Veröffentlichung II – Untersuchung von CGRP in Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden

3.6.1 Migräne

Migräne ist eine der häufigsten primären Kopfschmerzerkrankungen mit einer Prävalenz von 15-25% für Frauen und 6-8% für Männer [53-57].

Charakteristisch für die Migräne sind wiederholte, Stunden anhaltende, meist einseitige, pochende Kopfschmerzen, die oft durch Bewegung verschlimmert werden. Häufige Begleitsymptome sind Photophobie, Phonophobie, Schwindel und Übelkeit [54].

Die Migräne kann episodisch, d.h. an weniger als 15 Tagen/ Monat auftreten oder als chronische Migräne an 15 Tagen und mehr/ Monat, die ca. 1% der Bevölkerung betrifft [54, 58].

Ca. 15-20% der Patienten berichten von einer Migräne mit Aura, d.h. es kommt zu vorübergehenden fokal-neurologischen Symptomen, meist in Form eines Flimmerskotoms, aber auch Gefühlsstörungen, Sprachstörungen oder selten Lähmungen sind beschrieben [54, 59].

3.6.2 Pathophysiologie der Migräne

Die Pathophysiologie der Migräne ist nicht abschließend verstanden, es handelt sich aber um eine komplexe Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems mit Aktivierung verschiedener peripherer und zentraler Strukturen, die das vielfältige klinische Bild der Migräne bedingen [60-64].

Trigemino-vaskuläres System

Das trigemino-vaskuläre System besteht aus peripheren Axonen, die die Meningen, das Gesicht und intrakranielle Arterien innervieren; diese Strukturen werden v.a. durch den N. ophthalmicus, den ersten Ast des N. trigeminus, innerviert [65-67]. Die peripheren Axone nehmen ihren Ursprung im Ganglion trigeminale, das zum trigemino-zervikalen Kernkomplex (TCC) im Hirnstamm projiziert. Die Aktivierung dieses Systems führt zur Ausschüttung von verschiedenen Neuropeptiden wie Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP), Neurokinin A und Pituitary adenylate cyclase-activating Peptide (PACAP) an den peripheren Nervenendigungen als Korrelat für den Migräneschmerz [61-64]. Der trigemino-zervikale Komplex zeigt viele Verbindungen zum Hypothalamus, Thalamus und Hirnstamm sowie zu schmerzverarbeitenden kortikalen Regionen [68].

Hypothalamus und Thalamus

In zahlreichen Studien wurden direkte und indirekte Verbindungen zwischen Hypothalamus, Thalamus, trigemino-vaskulären Neuronen, sympathischen und parasympathischen Hirnstammkernen nachgewiesen [64, 69]. Der Hypothalamus soll eine nozizeptive und autonome Modulierung der Migräne bedingen. In Positronen-Emissions-Tomographie- (PET)-Studien [70, 71] wurde passend dazu

eine hypothalamische Aktivität während spontanem Migräneschmerz als auch während der Prodromalphase mit Müdigkeit, andauerndem Gähnen und Heißhunger gezeigt [61-64, 72].

Der Thalamus ist ein Integrations- und Verarbeitungsort von Schmerzstimuli mit zahlreichen Verbindungen zu unterschiedlichen Kortexarealen, die eine weitere Erklärung der Komplexität der Migräne darstellen könnte. In Migränepatienten zeigen sich bildgebend strukturelle und funktionelle Veränderungen des Thalamus [63, 64, 73, 74].

Kortex

Die cortical spreading depression (CSD) ist als Erklärung für die Entstehung einer Migräneaura anerkannt, unklar ist allerdings, ob die CSD auch Migräneattacken ohne (klinisch apparente) Aura auslösen kann [63, 64, 75, 76]. Im Tiermodell konnte die neurogene, meningeale Inflammation und die Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems durch die CSD nachgewiesen werden, bisher aber nicht im Menschen [64, 77].

Kortikale Veränderungen, v.a. in schmerzverarbeitenden Kortexarealen wie insulärem, somatosensiblen und präfrontalem Kortex, konnten sowohl interiktal als auch iktal in verschiedenen Studien mittels cMRT und fMRT nachgewiesen werden [64, 78].

3.6.3 Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) in der Migränepathophysiologie

Die Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems führt zu einer Freisetzung von CGRP, ein 37 Aminosäuren langes, multifunktionelles Neuropeptid, das durch alternatives Splicing aus dem Calcitonin-Gen entsteht [62, 79]. Die Freisetzung von CGRP aus den peripheren Nervenendigungen des Trigeminusnervs führt im Tierexperiment zu einer neurogenen Inflammation mit Vasodilatation, Plasmaextravasation und Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen des N. trigeminus [80-82].

3.6.4 Aktuelle Studienlage

Evidenz für die Bedeutung von CGRP in der Pathophysiologie der Migräne stammt von zahlreichen translationalen und klinischen Studien. So führt die Aktivierung des Ganglion trigeminale sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch zur Ausschüttung von CGRP, was in erhöhten CGRP-Spiegeln im Blut der V. jugularis externa nachgewiesen wurde [83]. Es ist weiterhin bekannt, dass ca. 50% der Neurone im trigeminalen Ganglion CGRP exprimiert [62, 84] und sowohl an zerebralen als auch an meningealen Gefäßen findet sich eine dichte Innervation durch CGRP-positive Fasern [85]. Erhöhte CGRP-Spiegel wurden während spontanen und Glyceroltrinitrat-(GTN-)induzierten Migräneattacken in zahlreichen Studien im Blut der V. jugularis externa und interna und teilweise auch der Cubitalvene sowie im Speichel gefunden, und normalisierten sich nach erfolgreicher Behandlung mit Triptanen [86-92]. Andere Studien konnten allerdings im Blut der Cubitalvene und auch der externen Jugularvene keine erhöhten CGRP-Konzentrationen während der Migräneattacke nachweisen [93, 94].

Manche Studien zeigten auch interiktal (d.h. kein Kopfschmerz oder Einnahme von Akutmedikation in den letzten 48h) erhöhte CGRP-Werte im peripheren Blut von episodischen und chronischen Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden [80, 81, 95]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von CGRP in Migränepatienten, nicht aber in gesunden Kontrollprobanden, mit einer zeitlichen Latenz Migräneattacken auslöst [96].

Einen weiteren wichtigen Hinweis für die Bedeutung des CGRPs in der Migränepathophysiologie liefern die CGRP-Rezeptor-Antagonisten und CGRP-(Rezeptor)-Antikörper, die jeweils in der Akuttherapie und der Prophylaxe der Migräne eine wirksame Medikation darstellen [97-102].

3.6.5 Überlegung

Die Messung von trigeminal freigesetzten Neuropeptiden im Blut zeigt einige Nachteile [103, 104], wie die invasive Entnahme aus der V. jugularis externa oder interna. Es muss außerdem von einer starken Verdünnung (die V. jugularis interna enthält nur ca. 22% intrakranielles Blut) ausgegangen werden, die bei der Untersuchung von Blut aus der Cubitalvene weiter zunimmt [103, 105]. Außerdem muss bei der Bestimmung aus peripherem Blut an eine zusätzliche Beeinflussung durch andere CGRP-Quellen im Körper (z.B. gastrointestinal) bedacht werden. CGRP zeigt eine kurze Halbwertszeit von ca. 7 Minuten, sodass intrakranielles CGRP bereits vor Erreichen der peripheren Zirkulation teilweise abgebaut sein könnte.

Eine Alternative könnte der Nachweis von CGRP in der Tränenflüssigkeit sein, da die Konjunktiva und Cornea direkt von trigeminalen Afferenzen des N. ophthalmicus innerviert sind [65], sodass die Messung in der Tränenflüssigkeit einen direkteren und weniger invasiven Zugang zur Quantifizierung von trigeminal freigesetztem CGRP innerhalb und außerhalb einer Attacke und nach Behandlung darstellen könnte. Durch die direkte Innervation ist eine geringere Verdünnung und damit deutlich höhere Spiegel von CGRP in der Tränenflüssigkeit als im Blut zu erwarten.

3.6.6 Studiendesign und Ziele der Studie „Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls“

In der vorliegenden Studie haben wir CGRP in der Tränenflüssigkeit in Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. In Patienten mit episodischer (n=48) und chronischer (n=45) Migräne sowie in gesunden Kontrollprobanden (n=48) wurde mittels einer feinen Plastikkapillare am lateralen Augenrand beider Augen bis zu 10µl Tränenflüssigkeit entnommen und parallel wurde eine cubitale Blutentnahme durchgeführt, um CGRP im peripheren Blut und eine mögliche Korrelation zur Tränenflüssigkeit zu untersuchen.

Es wurden sowohl interiktale (in den letzten 48h kein Kopfschmerz) als auch iktale (aktuell oder in den letzten 24h Kopfschmerz) Migränepatienten mit und ohne Einnahme von Akutmedikation in die

Studie eingeschlossen und in getrennten Gruppen untersucht. CGRP wurde mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) bestimmt.

4. Zusammenfassung

In der **ersten Veröffentlichung** konnte gezeigt werden, dass ein 10-minütiger Aufenthalt in einem statischen Magnetfeld mit 1,5 und 3T im Vergleich zu Placebo (kein statisches externes Magnetfeld) zu keiner signifikanten Änderung in der experimentellen Berührungs- oder Schmerzwahrnehmung führt. Es wurde ein starkes, statisches Magnetfeld mit hoher Feldstärke im Vergleich zu einer Placebo-Testung untersucht.

Die Stärke der hier vorliegenden Studie liegt in der systematischen Untersuchung, die aufgrund ihrer standardisierten Schmerztestung als Grundlage für weitere Fragestellungen dienen kann.

Eine Limitation könnte die Messung nach Magnetfeldexposition darstellen, eine Messung während der direkten Exposition war allerdings aufgrund der MR-Inkompatibilität der verwendeten Untersuchungsgegenstände (Thermode zur Temperaturmessung und System zur Messung der Berührungs-/ Schmerzwahrschwellen) nicht möglich. Allerdings wurde darauf geachtet, dass die Schmerzmessung unmittelbar nach Ende des MR-Aufenthalts begonnen wurde und in früheren Studien konnte ein Effekt der Magnetfeldexposition auch nach Ende der Exposition nachgewiesen werden [30-32, 106].

Eine weitere Limitation könnte die kurze Expositionszeit darstellen, wobei die Stärke des Magnetfeldes die kurze Expositionszeit ausgeglichen haben sollte. Außerdem zeigten nicht alle Studien mit längeren Expositionszeiten positive Ergebnisse bezüglich der Schmerztestung [37, 42].

In der vorliegenden Studie wurden Schmerzschwellen und -bewertungen in gesunden Probanden untersucht, sodass sich die Frage stellt, ob ein analgetischer Effekt eventuell durch die Anwendung von Magnetfeldern in chronischem Schmerz – wie zuvor in manchen kontrollierten Studien berichtet [35, 41] – nachgewiesen werden kann.

Eine weitere Limitation stellt die eher kleine Probandenzahl ($n = 18$) und das junge Durchschnittsalter dar, das keine Aussage über höhere Altersgruppen und Patienten mit klinischen Schmerzerkrankungen zulässt.

Zusammenfassend kann dennoch gesagt werden, dass eine kurze Anwendung eines starken Magnetfeldes bis 3T die Berührungs- und Schmerzwahrnehmung nicht beeinflusst. In der Zusammenschau der zahlreich veröffentlichten Studien bietet die vorliegende Studie einen systematischen Ansatz zur weiterführenden Untersuchung von Magnetfeldern, insbesondere auch in klinischen Fragestellungen.

In der **zweiten Veröffentlichung** konnte gezeigt werden, dass CGRP in der Tränenflüssigkeit in einer ca. 140fach höheren Konzentration im Vergleich zum peripheren (cubitalen) Blut vorliegt.

Es zeigte sich weiterhin in interiktalen Migränepatienten eine erhöhte CGRP-Konzentration in der Tränenflüssigkeit im Vergleich zu gesunden Patienten. Passend zu den Ergebnissen früherer Studien im Jugularvenenblut waren CGRP-Spiegel in iktalen Patienten ohne Einnahme einer Akutmedikation gegenüber den interiktalen Patienten weiter erhöht (signifikant auf dem Niveau eines Trends), während die CGRP-Spiegel in iktalen Patienten mit Einnahme einer Akutmedikation, unabhängig ob Triptan oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), auf das Niveau gesunder Kontrollen reduziert waren (signifikant niedriger als in interiktalen Patienten).

Wie auch schon frühere Studien konnten wir keine signifikanten Gruppenunterschiede des CGRP-Spiegels im peripheren Blut nachweisen, was a.e. auf die Verdünnung zurückzuführen ist [93, 94]. Dies ist hinsichtlich der Methodenwahl zur Bestimmung von CGRP bei Migräne ein wichtiges Ergebnis und stellt die Ergebnisse bezüglich interiktal erhöhter CGRP-Spiegel im peripheren Blut in Frage.

Limitierend muss gesagt werden, dass CGRP eine sehr kurze Halbwertszeit von ca. 7 Minuten zeigt, sodass ein gewisser Peptidabbau während der Verarbeitungszeit angenommen werden muss, obwohl in höchstem Maße auf eine schnelle Probensammlung und -verarbeitung geachtet wurde [104].

Weiterhin muss auch eine Verdünnung durch übermäßige Lakrimation bspw. durch korneale Reizung in Betracht gezogen werden, obwohl auch hier darauf geachtet wurde, dies zu vermeiden bzw. die Testung ggf. abubrechen.

Weiterhin sollte bedacht werden, dass Tränenflüssigkeit nur im Mikroliter-Bereich gewonnen werden kann, sodass zur Durchführung des ELISAs eine hohe Verdünnung vorgenommen werden muss.

In der vorliegenden Studie zeigte die Untersuchung von iktalen Migränepatienten ohne Einnahme einer Akutmedikation nur auf dem Niveau eines Trends signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu interiktalen Migränepatienten. Dies ist a.e. darauf zurückzuführen, dass Patienten über einen starken Kopfschmerz in den letzten 24h berichteten, nicht aber unbedingt zum Zeitpunkt der Entnahme, weiterhin war dieses Kollektiv klein. Dies ist auch der Grund, warum ein Vergleich zwischen rechtem und linkem Auge (bzw. ipsi- und kontralateral zum Schmerz) in dem vorliegenden Kollektiv nicht untersucht werden konnte. Beide Fragestellungen sollen in Folgeprojekten untersucht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Nachweis von CGRP in der Tränenflüssigkeit ein sensibles Nachweisverfahren und eine mögliche Alternative zum Nachweis im venösen Blut darstellt.

The **first publication** showed that a 10-minute static magnetic field exposure using 1,5T and 3T field strength compared to placebo does not significantly alter experimental sensory (touch) and pain perception. A static magnetic field with high field strength compared to placebo was tested.

In the present study a systematic examination was implemented providing a base for more

systematic pain testing in further interrogations.

A limitation might be the assessment of pain perception after magnetic field exposition although assessment while MR magnetic field exposition would not have been possible due to MR incompatibility of measurement equipment (temperature measurement thermode and device for sensory/ pain perception measurement).

However, assessment of pain perception was implemented immediately after magnetic field exposure and in previous studies effects have also been described after magnetic field exposure [30-32, 106]. Another limitation might be the short exposition time, however the high field strength should have compensated the relatively short exposition time. Besides, studies using longer exposition times haven't necessarily showed positive results concerning the assessment of pain perception [37, 42].

In the present study pain perception was examined in healthy subjects, so the question arises, whether an analgesic effect could have been detected in chronic pain – as reported before in some controlled studies [35, 41].

Another limitation might be the small number ($n = 18$) and young age of the participants, so concerning older age group or patients with pain conditions no inference can be made.

In conclusion, the present study provides evidence that a short exposure to a magnetic field up to 3T does not influence touch or pain perception. On the background of a large body of literature the present study provides a systematic approach for further examination of static magnetic fields, especially for the application in clinical studies.

The **second publication** showed that CGRP levels in tear fluid were 140 times those found in peripheral (cubital) blood.

Additionally, it could be shown that tear fluid CGRP levels in interictal migraine patients were significantly higher than those of the control group.

As shown before tear fluid CGRP levels in unmedicated ictal patients showed a trend for significantly higher tear fluid CGRP levels compared to interictal migraine patients, whereas medicated ictal patients regardless of triptan or non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) intake showed no significant changes compared to controls (significantly lower compared to interictal patients).

Similar to previous studies no significant group differences in blood CGRP levels were detected, this might be due to dilution [93, 94].

Concerning limitations it has to be noticed that CGRP shows a short half-life of approximately 7 minutes. Therefore, fast probe sampling and processing was implemented, however, some peptide degradation while processing must be taken into account [104].

Additionally, dilution due to excessive lacrimation, for instance by corneal irritation, must be considered, although much care was taken that this was avoided or examination was terminated.

Also, tear fluid can only be achieved in small amounts (μl), therefore performance of the ELISA needed further dilution.

In the present study unmedicated ictal migraine patients showed elevated tear fluid CGRP concentrations on the level of a trend compared to interictal migraine patients. This might be most likely due to the fact that patients didn't necessarily report headache at the time of examination but up to 24h before and only a small sample size of unmedicated ictal migraine patients could be included in the present study.

Also due to this reason, comparison between right and left eye (ipsi- and contralateral to pain) could not have been carried out, but these interrogations are intended to be investigated in future studies.

In conclusion, measurement of tear fluid CGRP is a sensitive method and might be an alternative for the detection of CGRP in peripheral blood.

5. Veröffentlichung I – Static magnetic field exposure in 1.5 and 3 Tesla MR scanners does not influence pain and touch perception in healthy volunteers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/emedien.ub.uni-muenchen.de/30074288/>

doi: [10.1002/ejp.1299](https://doi.org/10.1002/ejp.1299)

6. Veröffentlichung II – Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/31603037/>

doi: [10.1177/0333102419856640](https://doi.org/10.1177/0333102419856640)

7. Literaturverzeichnis

1. Garland, E.L., *Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways*. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2012. **39**(3): p. 561-571.
2. Hudspith, M.J., *Anatomy, physiology and pharmacology of pain*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2016. **17**(9): p. 425-430.
3. Kuner, R. and H. Flor, *Structural plasticity and reorganisation in chronic pain*. Nature Reviews Neuroscience, 2017. **18**(1): p. 20.
4. Prescott, S.A., Q. Ma, and Y. De Koninck, *Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain*. Nature neuroscience, 2014. **17**(2): p. 183.
5. Merskey, H., *Logic, truth and language in concepts of pain*. Quality of Life Research, 1994. **3**(1): p. S69-S76.
6. Klinke, R., H.-C. Pape, and S. Silbernagl, *PHYSIOLOGIE, 5. KOMPLETT ÜBERARBEITETE AUFLAGE*. 2005, ED. R. KLINKE, H.-C. PAPE, AND S. SILBERNAGEL 2005, STUTTGART, GERMANY: GEORG
7. Dinakar, P. and A.M. Stillman. *Pathogenesis of pain*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2016. Elsevier.
8. Khalid, S. and R.S. Tubbs, *Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain*. Cureus, 2017. **9**(10).
9. Häuser, W., et al., *Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland*. Der Schmerz, 2013. **27**(1): p. 46-55.
10. Cherubino, P., et al., *The management of chronic pain in important patient subgroups*. Clinical drug investigation, 2012. **32**(1): p. 35-44.
11. Naser, P.V. and R. Kuner, *Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain*. Neuroscience, 2018. **387**: p. 135-148.
12. Häuser, W. and M. Schuler, *Fehler und Lösungen bei der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2018. **143**(19): p. 1381-1388.
13. Seidel, S. and T. Sycha, *Physiologie des Schmerzes: Implikationen für therapeutische Ansätze*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2010. **12**(2): p. 136-140.
14. Dubin, A.E. and A. Patapoutian, *Nociceptors: the sensors of the pain pathway*. The Journal of clinical investigation, 2010. **120**(11): p. 3760-3772.
15. Kuner, R., *Central mechanisms of pathological pain*. Nature medicine, 2010. **16**(11): p. 1258.
16. Basbaum, A.I., et al., *Cellular and molecular mechanisms of pain*. Cell, 2009. **139**(2): p. 267-284.
17. Iyengar, S., M.H. Ossipov, and K.W. Johnson, *The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine*. Pain, 2017. **158**(4): p. 543.
18. Woller, S., et al., *An overview of pathways encoding nociception*. Clin Exp Rheumatol, 2017. **35**(107): p. S40-S46.
19. Todd, A., *Neuroanatomical substrates of spinal nociception*. Text book of pain, 2006: p. 73-90.
20. Apkarian, A.V., et al., *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. European journal of pain, 2005. **9**(4): p. 463-484.
21. Bushnell, M. and A. Apkarian, *Representation of pain in the brain*, in *Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th edition*. 2006, Elsevier.
22. Casey, K.L., et al., *Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography*. Journal of Neurophysiology, 2001. **85**(2): p. 951-959.
23. Salomonowitz, G., M. Friedrich, and B. Güntert, *Medical relevance of magnetic fields in pain therapy*. Schmerz (Berlin, Germany), 2011. **25**(2): p. 157-60, 162-5.
24. Markov, M.S., *Magnetic field therapy: a review*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2007. **26**(1): p. 1-23.

25. Pittler, M.H., E.M. Brown, and E. Ernst, *Static magnets for reducing pain: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Canadian Medical Association Journal, 2007. **177**(7): p. 736-742.
26. Mohajer, J.K., et al., *Biological effects of static magnetic field exposure in the context of MR-guided radiotherapy*. The British Journal of Radiology, 2018. **91**(xxxx): p. 20180484.
27. Pophof, B. and G. Brix, *Magnetresonanztomographie*. Der Radiologe, 2017. **57**(7).
28. Yamaguchi-Sekino, S., M. Sekino, and S. Ueno, *Biological effects of electromagnetic fields and recently updated safety guidelines for strong static magnetic fields*. Magnetic Resonance in Medical Sciences, 2011. **10**(1): p. 1-10.
29. Pasek, J., et al., *Electromagnetic fields in medicine—The state of art*. Electromagnetic biology and medicine, 2016. **35**(2): p. 170-175.
30. Borsa, P.A. and C.L. Liggett, *Flexible magnets are not effective in decreasing pain perception and recovery time after muscle microinjury*. Journal of athletic training, 1998. **33**(2): p. 150.
31. Mikesky, A.E. and M.W. Hayden, *Effect of static magnetic therapy on recovery from delayed onset muscle soreness*. Physical Therapy in Sport, 2005. **6**(4): p. 188-194.
32. Reeser, J.C., et al., *Static magnetic fields neither prevent nor diminish symptoms and signs of delayed onset muscle soreness*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2005. **86**(3): p. 565-570.
33. Kuipers, N.T., C.L. Sauder, and C.A. Ray, *Influence of static magnetic fields on pain perception and sympathetic nerve activity in humans*. Journal of Applied Physiology, 2007. **102**(4): p. 1410-1415.
34. Kovács-Bálint, Z., et al., *Exposure to an inhomogeneous static magnetic field increases thermal pain threshold in healthy human volunteers*. Bioelectromagnetics, 2011. **32**(2): p. 131-139.
35. Alfano, A.P., et al., *Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial*. The Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2001. **7**(1): p. 53-64.
36. Carter, R., et al., *The effectiveness of magnet therapy for treatment of wrist pain attributed to carpal tunnel syndrome*. Journal of family practice, 2002. **51**(1): p. 38-40.
37. Collacott, E.A., et al., *Bipolar permanent magnets for the treatment of chronic low back pain: a pilot study*. Jama, 2000. **283**(10): p. 1322-1325.
38. Eccles, N.K., *A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study to investigate the effectiveness of a static magnet to relieve dysmenorrhea*. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2005. **11**(4): p. 681-687.
39. Hinman, M.R., J. Ford, and H. Heyl, *Effects of static magnets on chronic knee pain and physical function: a double-blind study*. Alternative therapies in health and medicine, 2002. **8**(4): p. 50.
40. Segal, N.A., et al., *Two configurations of static magnetic fields for treating rheumatoid arthritis of the knee: a double-blind clinical trial*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2001. **82**(10): p. 1453-1460.
41. Vallbona, C., C.F. Hazlewood, and G. Jurida, *Response of pain to static magnetic fields in postpolio patients: a double-blind pilot study*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1997. **78**(11): p. 1200-1203.
42. Weintraub, M.I., et al., *Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2003. **84**(5): p. 736-746.
43. Sweeney, K.B., et al., *Therapeutic magnets do not affect tissue temperatures*. Journal of athletic training, 2001. **36**(1): p. 27.
44. Martel, G.F., S.C. Andrews, and C.G. Roseboom, *Comparison of static and placebo magnets on resting forearm blood flow in young, healthy men*. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 2002. **32**(10): p. 518-524.
45. Mayrovitz, H.N. and E.E. Groseclose, *Effects of a static magnetic field of either polarity on skin microcirculation*. Microvascular research, 2005. **69**(1-2): p. 24-27.

46. Heinrich, A., et al., *Effects of static magnetic fields on cognition, vital signs, and sensory perception: A meta-analysis*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **34**(4): p. 758-763.
47. Heinrich, A., et al., *Cognition and sensation in very high static magnetic fields: a randomized case-crossover study with different field strengths*. Radiology, 2013. **266**(1): p. 236-245.
48. Lepsien, J., et al., *Investigation of higher-order cognitive functions during exposure to a high static magnetic field*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **36**(4): p. 835-840.
49. Colbert, A.P., M.S. Markov, and J.S. Souder, *Static magnetic field therapy: dosimetry considerations*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2008. **14**(5): p. 577-582.
50. Mücke, M., et al., *Quantitative sensorische Testung*. Der Schmerz, 2014. **28**(6): p. 635-648.
51. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials*. European journal of pain, 2006. **10**(1): p. 77-88.
52. Ruscheweyh, R., et al., *Pain sensitivity can be assessed by self-rating: development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire*. Pain, 2009. **146**(1-2): p. 65-74.
53. Lipton, R.B., et al., *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. Neurology, 2007. **68**(5): p. 343-349.
54. Pietrobon, D. and J. Striessnig, *Neurological diseases: neurobiology of migraine*. Nature Reviews Neuroscience, 2003. **4**(5): p. 386.
55. Steiner, T.J., et al., *The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project*. The journal of headache and pain, 2014. **15**(1): p. 31.
56. Stovner, L., et al., *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. Cephalalgia, 2007. **27**(3): p. 193-210.
57. Vos, T., et al., *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The lancet, 2012. **380**(9859): p. 2163-2196.
58. Olesen, J., *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, Abstracts*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
59. Buse, D.C., et al., *Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2013. **53**(8): p. 1278-1299.
60. Dodick, D.W., *A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2018. **58**: p. 4-16.
61. Ho, T.W., L. Edvinsson, and P.J. Goadsby, *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology*. Nature Reviews Neurology, 2010. **6**(10): p. 573.
62. Messlinger, K., M.J. Fischer, and J.K. Lennerz, *Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine*. The Keio journal of medicine, 2011. **60**(3): p. 82-89.
63. Ong, J.J.Y., D.Y.-T. Wei, and P.J. Goadsby, *Recent advances in pharmacotherapy for migraine prevention: from pathophysiology to new drugs*. Drugs, 2018: p. 1-27.
64. Puledda, F., R. Messina, and P.J. Goadsby, *An update on migraine: current understanding and future directions*. Journal of neurology, 2017. **264**(9): p. 2031-2039.
65. Nosedà, R. and R. Burstein, *Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain*. PAIN®, 2013. **154**: p. S44-S53.
66. Sabatino, F., et al., *The intriguing role of neuropeptides at the ocular surface*. The ocular surface, 2017. **15**(1): p. 2-14.
67. Seifert, P., et al., *Differential distribution of neuronal markers and neuropeptides in the human lacrimal gland*. Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology, 1996. **234**(4): p. 232-240.

68. Akerman, S., P.R. Holland, and P.J. Goadsby, *Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine*. Nature Reviews Neuroscience, 2011. **12**(10): p. 570.
69. Robert, C., et al., *Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches*. Journal of Neuroscience, 2013. **33**(20): p. 8827-8840.
70. Denuelle, M., et al., *Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2007. **47**(10): p. 1418-1426.
71. Maniyar, F.H., et al., *Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks*. Brain, 2013. **137**(1): p. 232-241.
72. Charles, A., *The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2013. **53**(2): p. 413-419.
73. Afridi, S.K., et al., *A positron emission tomographic study in spontaneous migraine*. Archives of neurology, 2005. **62**(8): p. 1270-1275.
74. Nosedá, R., et al., *Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms*. Journal of Neuroscience, 2011. **31**(40): p. 14204-14217.
75. Bhaskar, S., et al., *Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging*. European Journal of Neuroscience, 2013. **38**(11): p. 3540-3551.
76. Leao, A.A., *Spreading depression of activity in the cerebral cortex*. Journal of neurophysiology, 1944. **7**(6): p. 359-390.
77. Zhang, X., et al., *Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression*. Annals of neurology, 2011. **69**(5): p. 855-865.
78. Chong, C.D., T.J. Schwedt, and D.W. Dodick, *Migraine: what imaging reveals*. Current neurology and neuroscience reports, 2016. **16**(7): p. 64.
79. Russo, A.F., *Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2015. **55**: p. 533-552.
80. Ashina, M., et al., *Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks*. Pain, 2000. **86**(1-2): p. 133-138.
81. Fusayasu, E., et al., *Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods*. Pain, 2007. **128**(3): p. 209-214.
82. Moskowitz, M.A., *Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine*. Neurology, 1993. **43**(6 Suppl 3): p. S16-20.
83. Goadsby, P., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1988. **23**(2): p. 193-196.
84. Eftekhari, S., et al., *Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion*. Neuroscience, 2010. **169**(2): p. 683-696.
85. Edvinsson, L. and P. Goadsby, *Neuropeptides in migraine and cluster headache*. Cephalalgia, 1994. **14**(5): p. 320-327.
86. Bellamy, J.L., R.K. Cady, and P.L. Durham, *Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2006. **46**(1): p. 24-33.
87. Cady, R.K., et al., *Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2009. **49**(9): p. 1258-1266.
88. Gallai, V., et al., *Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally*. Cephalalgia, 1995. **15**(5): p. 384-390.
89. Goadsby, P., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1990. **28**(2): p. 183-187.
90. Goadsby, P.J. and L. Edvinsson, *The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats*. Annals of

- Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1993. **33**(1): p. 48-56.
91. Juhász, G., et al., *Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack*. Cephalalgia, 2005. **25**(3): p. 179-183.
 92. Juhász, G., et al., *NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release*. Pain, 2003. **106**(3): p. 461-470.
 93. Lee, M.J., et al., *Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal*. The journal of headache and pain, 2018. **19**(1): p. 53.
 94. Tvedskov, J.F., et al., *No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2005. **58**(4): p. 561-568.
 95. Cernuda-Morollón, E., et al., *Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine*. Neurology, 2013. **81**(14): p. 1191-1196.
 96. Lassen, L., et al., *CGRP may play a causative role in migraine*. Cephalalgia, 2002. **22**(1): p. 54-61.
 97. Dodick, D.W., et al., *ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine*. Cephalalgia, 2018. **38**(6): p. 1026-1037.
 98. Goadsby, P.J., et al., *A controlled trial of erenumab for episodic migraine*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(22): p. 2123-2132.
 99. Ho, T.W., et al., *Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial*. The Lancet, 2008. **372**(9656): p. 2115-2123.
 100. Israel, H., L. Neeb, and U. Reuter, *CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine*. Current pain and headache reports, 2018. **22**(5): p. 38.
 101. Olesen, J., et al., *Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1104-1110.
 102. Reuter, U., *Efficacy and safety of erenumab in episodic migraine patients with 2-4 prior preventive treatment failures: Results from the Phase 3b LIBERTY study*. Emerging science abstract presented at AAN, 2018. **24**.
 103. Edvinsson, L., R. Ekman, and P.J. Goadsby, *Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: Problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches*. Cephalalgia, 2010. **30**(6): p. 761-766.
 104. Edvinsson, L., et al., *CGRP as the target of new migraine therapies—successful translation from bench to clinic*. Nature Reviews Neurology, 2018. **14**(6): p. 338.
 105. Shenkin, H.A., M.H. Harmel, and S.S. Kety, *Dynamic anatomy of the cerebral circulation*. Archives of Neurology & Psychiatry, 1948. **60**(3): p. 240-252.
 106. Antal, M. and J. László, *Exposure to inhomogeneous static magnetic field ceases mechanical allodynia in neuropathic pain in mice*. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association, 2009. **30**(6): p. 438-445

8. Danksagung

Zunächst möchte ich anmerken, dass ich für die Möglichkeit der Promotion und die Erfahrungen während dieser Zeit außerordentlich dankbar bin. An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen, die mir dies ermöglicht und mich auf diesem Weg begleitet haben, bedanken.

Mein Dank gilt Prof. Andreas Straube, meinem Doktorvater, der mich im Rahmen meiner wissenschaftlichen und ärztlichen Tätigkeit in vorbildlicher Weise ausgebildet und gefördert hat und ohne dessen Geduld, insbesondere das zweite Projekt nicht möglich gewesen wäre. Weiterhin möchte ich mich besonders bei PD Dr. Ruth Ruscheweyh, meiner Betreuerin, für die Überlassung des Themas, die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und exzellente wissenschaftliche Betreuung über viele Jahre bedanken.

Ebenfalls erwähnen möchte ich Sigrid Langer, die bei Schwierigkeiten in der Durchführung und Organisation der Laborarbeit stets Unterstützung anbot, sowie Andreas Pomschar, der trotz erst kurzem Beginn als Assistenzarzt in der Radiologie stets Zeit fand, um die Messungen für das erste Projekt durchzuführen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden und Mitdoktoranden für kreative Diskussionen, Unterstützung und Zuspruch in allen Lebenslagen.

Aus tiefstem Herzen möchte ich meiner Familie danken. Ohne eure uneingeschränkte Unterstützung, euer Verständnis und unaufhörlichen Glauben wäre mein bisheriger Lebensweg und die Promotion so nicht möglich gewesen - Danke.