

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

**Untersuchung zur Relevanz
der konfokalen Korneamikroskopie
bei Patienten mit episodischem oder chronischem
Kopf- und Gesichtsschmerz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Theresa Böcking
(2025)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd C. Kieseier

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Kristina Spaniol

Widmung

Für meine Eltern, aus tiefster Dankbarkeit

Zur besseren Lesbarkeit wurde sich in der vorliegenden Arbeit für das generische Maskulinum entschieden. Dieses schließt zugleich die männliche, die weibliche sowie jede andere Geschlechtsidentität ein. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter, soweit die Ausführungen dies erfordern.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Lee, John-Ih; Böcking, Theresa; Holle-Lee, Dagny; Malik, Rayaz A.; Kieseier, Bernd C.; Hartung, Hans-Peter; Guthoff, Rainer; Kleinschnitz, Christoph; Stettner, Mark (2020): Corneal Confocal Microscopy Demonstrates Corneal Nerve Loss in Patients With Trigeminal Neuralgia. In: *Frontiers in Neurology* 11, S. 661. DOI: 10.3389/fneur.2020.00661 (1)

Zusammenfassung

Die Diagnosestellung und Abgrenzung der verschiedenen Kopf- und Gesichtsschmerzen gestaltet sich oft schwierig, da es an objektiven diagnostischen Verfahren mangelt. Daher besteht die Notwendigkeit einer einfach anzuwendenden Methode, die nicht nur eine objektive Klassifizierung der verschiedenen Kopfschmerzformen ermöglicht, sondern auch relevante Informationen für die Therapie liefert.

Die konfokale Korneamikroskopie (KKM) repräsentiert eine nicht-invasive ophthalmologische Methode, die in vivo die Quantifizierung kornealer Nervenfasern ermöglicht, die vom Ganglion trigeminale ausgehen. Zusätzlich erlaubt sie Aussagen über korneale Zellinfiltration. Ziel dieser Studie war es, korneale Veränderungen bei Patienten mit episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz, bei denen eine trigeminale Beteiligung vermutet wird, zu identifizieren und zu charakterisieren.

In der Studie wurden 11 Patienten mit Trigeminusneuralgie, 36 Patienten mit Clusterkopfschmerz und 30 Patienten mit Migräne mittels der KKM untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen einer gleich großen Gruppe gesunder, altersentsprechender Kontrollprobanden verglichen.

In allen drei genannten Kopfschmerzentitäten konnte eine signifikant niedrigere Hornhautnervenfaserdichte und -länge sowohl in der ipsilateralen als auch kontralateralen Kornea nachgewiesen werden. Bei Clusterkopfschmerzpatienten wurde zusätzlich ein beidseitiger Anstieg der kornealen Zellinfiltrate beobachtet. Ein longitudinaler Vergleich von Clusterkopfschmerzpatienten innerhalb oder außerhalb einer Clusterepisode zeigte keine Unterschiede. Bei Migränepatienten wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine beidseitige Erhöhung dendritischer Zellen festgestellt. Interessanterweise zeigte sich bei Migränepatienten ohne Aura eine vermehrte Anzahl von dendritischen und nicht-dendritischen Zellen mit Nervenfaserkontakt auf der stärker vom Schmerz betroffenen Seite sowie eine erhöhte Gesamtanzahl an Zellen im Vergleich zu Patienten mit Aura. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Hornhautnerven- und Zellparametern zwischen Patienten mit Trigeminusneuralgie mit und ohne Beteiligung des Augennervs (V1) oder mit und ohne Gefäß-Nerven-Kontakt.

Zusammenfassend konnte die Arbeit zeigen, dass die KKM ein schnelles, nicht-invasives Bildgebungsverfahren ist, das den symmetrischen Verlust von Hornhautnerven bei Trigeminusneuralgie, Clusterkopfschmerz und Migräne identifiziert sowie teilweise eine vermehrte Zellinfiltration nachweisen kann. Damit wurde in der Studie die potenzielle Eignung der KKM als Surrogatparameter verdeutlicht. Sie stellt eine vielversprechende Methode dar, die dazu beitragen könnte, die Diagnosestellung bei Kopf- und Gesichtsschmerzerkrankungen zu unterstützen und als Therapiemonitoring zu fungieren. Hierzu bedarf es nun noch weiterer detaillierter Forschung mit größeren Längsschnittstudien.

Abstract

Diagnosing and differentiating between different headaches and facial pain is often difficult because there is a lack of objective diagnostic procedures. Therefore, a method is needed that is easy to use and not only allows an objective classification of the different types of headache, but also provides relevant information for therapy.

Confocal corneal microscopy (KKM) represents a non-invasive ophthalmological method that allows the in vivo quantification of corneal nerve fibers emanating from the trigeminal ganglion. In addition, it allows statements to be made about corneal cell infiltration. The aim of this study was to identify and characterize corneal changes in patients with episodic or chronic headache and facial pain in whom trigeminal involvement is suspected.

In the study, 11 patients with trigeminal neuralgia, 36 patients with cluster headache and 30 patients with migraine were examined using KKM. The results were compared with those of an equally large group of healthy, age-matched control persons.

In all three headache types mentioned, a significantly lower corneal nerve fiber density and length was detected in both the ipsilateral and contralateral cornea. A bilateral increase in corneal cell infiltrates was also observed in cluster headache patients. A longitudinal comparison of cluster headache patients within or outside a cluster episode showed no differences. In migraine patients, a bilateral increase in dendritic cells was found compared to healthy controls. Interestingly, migraine patients without aura showed an increased number of dendritic and non-dendritic cells with nerve fiber contact on the side more affected by pain as well as an increased total number of cells compared to patients with aura. There was no significant difference in corneal nerve and cell parameters between patients with trigeminal neuralgia with and without ophthalmic nerve (V1) involvement or with and without nerve vessel contact.

In summary, the research was able to show that KKM is a rapid, non-invasive imaging method that identifies the symmetrical loss of corneal nerves in trigeminal neuralgia, cluster headaches and migraines and can in some cases detect increased cell infiltration. So all in all the study demonstrates the potential suitability of KKM as a surrogate parameter. It represents a promising method that could help to support the diagnosis of headache and facial pain disorders and function as therapy monitoring. This requires further detailed research with larger longitudinal studies.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ca.	circa
CK	Clusterkopfschmerz
CNBD	Korneale Nervenfaserverzweigungsdichte
CNFA	Fläche der Hornhautnervenfasern
CNFD	Korneale Nervenfaserdichte
CNFL	Korneale Nervenfaserlänge
CNFW	Breite der Hornhautnervenfasern
CTBD	absolute Verzweigungsdichte
DCF	Dendritische Zelle mit Nervenfaserkontakt
DCP	Dendritische Zelle ohne Nervenfaserkontakt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
HRT III	Heidelberg Retina Tomograph III
ICHD-3	Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage
IHS	International Headache Society/ internationale Kopfschmerzgesellschaft
IQA	Interquartilsabstand
KKM	konfokale korneale Mikroskopie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NCF	Nichtdendritische Zellen mit Nervenfaserkontakt
NCP	Nichtdendritische Zellen ohne Nervenfaserkontakt
µm	Mikrometer
RCM	Rostock Cornea Module
TN	Trigeminusneuralgie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Trigeminusneuralgie	2
1.1.1	Definition und Epidemiologie	2
1.1.2	Klinik und Diagnostik	2
1.1.3	Pathophysiologie	5
1.1.4	Therapie	6
1.2	Clusterkopfschmerz	9
1.2.1	Definition und Epidemiologie	9
1.2.2	Klinik und Diagnostik	10
1.2.3	Pathophysiologie	13
1.2.4	Therapie	13
1.3	Migränekopfschmerz	16
1.3.1	Definition und Epidemiologie	16
1.3.2	Klinik und Diagnostik	17
1.3.3	Pathophysiologie	19
1.3.4	Therapie	20
1.4	Die Kornea	21
1.5	Konfokale Korneamikroskopie	24
1.6	Ziele der Arbeit	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Studiendesign und Setting	26
2.2	Ethikvotum	26
2.3	Studienteilnehmer	26
2.4	Die konfokale Korneamikroskopie	30
2.4.1	Vorbereitungen	30
2.4.2	Methodik der konfokalen Korneamikroskopie	30
2.4.3	Untersuchungsablauf der konfokalen Korneamikroskopie	31
2.5	Datenauswertung	33
2.6	Datenbank	38

2.7	Statistische Analyse	39
2.8	Mitwirkung	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Patienten mit Trigeminusneuralgie	40
3.1.1	Das Patientenkollektiv	40
3.1.2	Patienten mit Trigeminusneuralgie versus Kontrollprobanden	41
3.1.3	Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten	44
3.1.4	Subgruppenanalysen	45
3.2	Patienten mit Clusterkopfschmerz.....	47
3.2.1	Das Patientenkollektiv	47
3.2.2	Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Kontrollprobanden	48
3.2.3	Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten	51
3.2.4	Longitudinaler Vergleich	52
3.3	Patienten mit Migräne	54
3.3.1	Das Patientenkollektiv	54
3.3.2	Patienten mit Migränekopfschmerz versus Kontrollprobanden	54
3.3.3	Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten	57
3.3.4	Subgruppenanalyse: Vergleich der Patienten mit und ohne Aura ..	58
4	Diskussion	62
4.1	Symmetrischer Verlust von kornealen Nervenfasern bei TN-Patienten	63
4.2	Korneale Veränderungen bei Clusterkopfschmerzpatienten	65
4.3	Die Rolle der KKM bei Migräne	66
4.4	Limitationen der Studie.....	69
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	70
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	71
6	Anhang	84
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	84
6.2	Tabellenverzeichnis	84

1 Einleitung

Kopfschmerz gehört zu einer der weitverbreitetsten und häufigsten Erkrankungen in Deutschland sowie weltweit. Man geht davon aus, dass ca. 60 Prozent der deutschen Bevölkerung unter paroxysmalen oder chronischen Kopfschmerzen leiden. Frauen sind häufiger betroffen. Zudem hat sich gezeigt, dass in Deutschland Bewohner urbaner Gegenden eher betroffen sind als ländlich lebende Bewohner (2). Mittlerweile werden in der international akzeptierten Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) der *International Headache Society* (IHS) über 250 verschiedene Kopfschmerzarten unterschieden. Am weitaus häufigsten treten dabei Migräne oder Kopfschmerzen vom Spannungstyp auf, die auch in Kombination vorkommen können. In einer Forschung zur globalen Krankheitslast von 2019 galt der Migränekopfschmerz als einer der häufigsten Krankheitsbilder überhaupt (3). Seltener sind andere primäre Kopfschmerzarten wie Trigeminusneuralgien, Clusterkopfschmerzen und andere trigemino-autonome Kopfschmerzen.

Die Diagnosestellung sowie differenzialdiagnostische Abgrenzung der unterschiedlichen Kopf- und Gesichtsschmerzunterformen (wie beispielsweise Kopfschmerz vom Spannungstyp, episodische oder chronische trigeminoautonome Cephalgie, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerz, *new daily persistent headache*, episodische oder chronische Migräne) erweist sich häufig als problematisch. Sie stützt sich insbesondere auf die subjektive Anamnese und klinische Symptomatik der Patienten, ohne dass objektive diagnostische Maßnahmen bzw. Surrogatparameter Anwendung finden (4). Je nach Erkrankungsform unterscheiden sich die therapeutischen Maßnahmen allerdings maßgebend, sodass die richtige Diagnosestellung fundamental ist. Darüber hinaus fehlt es in der Praxis an Parametern bzw. Verfahren, die beispielsweise die Schwere der Erkrankung objektivierbar machen können oder die Wirkung einer Therapie überwachen können. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit einer leicht verwendbaren Methode zur objektiven Bewertung verschiedener Kopfschmerzformen. Des Weiteren sollte diese Methode im besten Fall therapierelevante Informationen zu Schweregrad, Verlauf und Reaktion auf Therapien liefern können. Die konfokale Korneamikroskopie

(KKM) könnte in diesem Kontext ein aussichtsreiches Verfahren darstellen. Denn die Methodik visualisiert die kornealen Nervenfasern sowie Zellinfiltrate. Die kornealen Nervenfasern, die ihren Ursprung im Nervus (N.) ophthalmicus des N. trigeminus haben (5), könnten in den Kopfschmerzunterformen, bei denen eine Beteiligung des N. trigeminus vermutet wird, verändert sein. Zudem könnten möglicherweise Abweichungen auf zellulärer Ebene existieren. In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf den folgenden Kopfschmerzentitäten: Trigeminusneuralgie, Clusterkopfschmerz und Migräne. Bei diesen drei Unterformen wird jeweils eine trigeminale Beteiligung angenommen (6–8).

1.1 Trigeminusneuralgie

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Trigeminusneuralgie (TN) ist ein extrem starker Gesichtsschmerz im Bereich des Innervationsgebietes des N. trigeminus. Die Prävalenz der Erkrankung reicht in einem systematischen Review von 0.03 % bis zu 0.3 % (9). Die Inzidenz liegt bei 12.6–26.8 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr (10, 11). Das weibliche Geschlecht ist dabei häufiger (3:2 bis \geq 2:1) betroffen als das männliche Geschlecht (9, 12–14). Grundsätzlich kann die Erkrankung in jeder Altersstufe auftreten, zeigt sich aber gehäuft im höheren Lebensalter (10). In verschiedenen Studien reichte das Alter von 37 bis 67 Jahren (9). Durchschnittlich erkrankten Betroffene mit 53–57 Jahren (14).

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Laut der Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) handelt es sich dabei um einseitige, wiederkehrende, kurze, stromschlagartige Schmerzen, die sowohl abrupt einsetzen als auch enden. Die Schmerzen halten in der Regel wenige Sekunden bis zwei Minuten an. Es treten bis zu 100 Attacken pro Tag auf. Die Ausbreitung des Schmerzes kann sich zwischen den Betroffenen unterscheiden, beschränkt sich aber immer auf einen oder mehrere Äste des Trigeminusnervs im Gesicht (4). Überwiegend sind der Nervus maxillaris (V2) und der Nervus mandibularis (V3) involviert. Je nach Studie ist bei ca. 17–35 %

der Patienten der Ast V2 allein betroffen und bei ca. 19–30 % der Ast V3, in Kombination sind V2 und V3 in ca. 20–33 % der Fälle betroffen. Seltener ist allein der Nervus ophthalmicus (V1) mit ca. 1–5 % involviert. Es wird auch über die kombinierte Betroffenheit von V1+V2 (ca. 10 %) sowie aller drei Nervenäste (ca. 1–13 %) berichtet. In wenigen Fällen wurde eine beidseitig betroffene Neuralgie festgestellt (15–18). Die charakteristischen Schmerzattacken werden in der Regel durch bestimmte Reize hervorgerufen, können im Verlauf aber auch spontan auftreten (4). Typische sogenannte Trigger sind beispielsweise leichte Berührungen des Gesichts, Sprechen, Essen/Kauen, Zähneputzen, Waschen des Gesichts, Haare kämmen, Rasieren, Naseputzen, Trinken oder ein kühler Luftzug (15, 19, 20). Der Krankheitsverlauf zeigt sich in der Regel progredient.

Die Diagnose der TN ist rein durch die Anamnese und Klinik festzustellen. Die Diagnosekriterien gemäß ICHD-3 sind in Tabelle 1 dargestellt.

A.	Wiederkehrende paroxysmale unilaterale Gesichtsschmerzattacken im/in den Versorgungsbereich(en), die einen Ast oder mehrere Äste des N. trigeminus betreffen, ohne Ausstrahlung darüber hinaus, die die Kriterien B und C erfüllen.
B.	Der Schmerz weist alle der folgenden Charakteristika auf: 1. Dauer zwischen einem Sekundenbruchteil bis zu 2 Minuten 2. starke Intensität 3. stromstoßartige, einschießende, stechende oder scharfe Qualität
C.	Vorangegangene harmlose Reize im betroffenen Versorgungsbereich des N. trigeminus
D.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Trigeminalneuralgie gemäß ICHD-3 (4)

Die Erkrankung kann sich ohne einen ersichtlichen Grund entwickeln oder auf der anderen Seite ursächlich auf eine andere diagnostizierte Erkrankung zurückzuführen sein. Wegweisend für die Detektion möglicher Ursachen sind dabei bildgebende Verfahren. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich dabei als erster Schritt etabliert

(21). Folglich wird gemäß der aktuellen Klassifikation der IHS zwischen verschiedenen Unterformen der TN unterschieden (4):

- Die klassische TN: Vorliegen einer in der MRT oder während eines operativen Verfahrens nachgewiesenen neurovaskulären Kompression inkl. morphologischer Veränderungen in der Nervenwurzel; keinen anderen erkennbaren Grund.
- Die sekundäre TN: mit nachgewiesener Grunderkrankung, welche bekanntlich ursächlich für die Neuralgie sein kann. Vielfach zeigen sich sensible Veränderungen in der klinischen Untersuchung.
- Idiopathische TN: keine Ursache ersichtlich. Unauffällige Befunde in MRT und elektrophysiologischen Tests.

Insbesondere bei Patienten, bei denen eine klassische oder idiopathische TN unwahrscheinlich erscheint (z.B. jüngere Patienten unter 45 Jahren oder bei beidseitiger TN), ist die Durchführung einer MRT zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache indiziert (22, 23). Die Unterscheidung der verschiedenen Unterformen hat insbesondere therapeutische Relevanz in Bezug auf die Auswahl und Invasivität der Therapie.

Neben den beschriebenen charakteristischen Schmerzattacken kann es zudem auch zu anhaltenden Schmerzen mittlerer Intensität innerhalb der betroffenen trigeminalen Nervenabschnitte kommen. Demzufolge werden gemäß ICHD-3 sowohl die idiopathische als auch die klassische TN formal unterteilt in eine rein paroxysmale TN oder in eine TN mit Dauerschmerz (4).

Differentialdiagnostisch kommen einige andere Kopf- und Gesichtsschmerzerkrankungen in Betracht (24), die in der Regel rein klinisch und anamnestisch abzugrenzen sind. Unter anderem ist an folgende Differenzialdiagnosen zu denken:

- Die Trigemineusneuropathie als häufigste Differentialdiagnose zur TN: Bei der schmerzhaften Neuropathie steht allerdings ein nahezu anhaltender Schmerz von drückender, brennender oder nadelstichartiger Natur im Vordergrund. Interferierende anfallsartige

Attacken können ebenfalls vorkommen, sind aber nicht die führende Schmerzsymptomatik (21, 25).

- das SUNCT/SUNA Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing/short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms) mit seinen charakteristischen autonomen Begleiterscheinungen (22);
- der idiopathische persistierende Gesichtsschmerz mit unterschiedlich lokalisierten/diffusen, in der Regel konstant anhaltenden, dumpf bohrenden Schmerzen, oft nach zahnärztlichen Interventionen (21, 22, 26);
- die postherpetische Neuralgie mit sich zugetragener Herpesinfektion in der Anamnese (22).
- Migräne, die sich vorrangig orofazial manifestiert (21)
- Myoarthropathische Schmerzen mit Lokalisation im Bereich der Kaumuskulatur und der Kiefergelenke (21)
- Gesichtsschmerzen, die u.a. auf Erkrankungen der Zähne, des Parodontium, der Glandulae salivariae oder der Karotiden zurückzuführen sind. Hier ist eine interdisziplinäre Vorstellung angeraten (21).

1.1.3 Pathophysiologie

In der Literatur wird schon seit vielen Jahren über das neurovaskuläre Kompressionssyndrom diskutiert. Bereits 1934 wurden Gefäß-Nerven Kontakte als Ursache für die TN beschrieben (27). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt und werden weiterhin diskutiert. Es gibt übereinstimmende Anhaltspunkte dafür, dass eine Komprimierung des trigeminalen Nervs oder anhaltende Pulsationen in der Nähe der Wurzeintrittsstelle im Kleinhirnbrückenwinkel durch ein Gefäß bzw. Tumor zu pathologischen Veränderungen führen und somit ursächlich für die Erkrankung sein können (14, 28–31). Die Datenlage deutet darauf hin, dass es zu fokalen Demyelinisierungen der primären Trigemini-Afferenzen in diesem Bereich kommt, die als zugrunde liegender Pathomechanismus angesehen

werden können (28). Als Folge dieser Verletzungen wird eine Übererregbarkeit der Axone und die Auslösung von ektopten Impulsen vermutet. Es entstehen ephaptische Verbindungen, welche sich über die Signalübertragung der sensiblen auf nozizeptive Fasern als Schmerz äußern (6, 14, 28). Es wird für wahrscheinlich gehalten, dass eine ephaptische Erregung zwischen demyelinisierten A β - und A δ -Fasern die Schmerzauslösung durch Trigger wie beispielsweise Berührungen im Innervationsgebiet erklärt (14, 21, 32). Man vermutet im Bereich der Wurzeintrittsstelle eine besondere Druckempfindlichkeit der trigeminalen Nervenfasern, da sich dort die Übergangszone von der peripheren Schwann-Zellen-Myelinisierung zur zentralen Oligodendroglia-Myelinisierung befindet (14, 33). Im fortschreitenden Prozess sind auch axonale Schäden nicht auszuschließen, welche ursächlich für einen späteren schwer therapierbaren Dauerschmerz sein können (34). In den überwiegenden Fällen ist die Arteria cerebelli superior das Gefäß, das ursächlich für die nervale Komprimierung ist. Oft trägt eine Vene ebenfalls zur Kompression bei, seltener ist eine Vene aber das alleinige komprimierende Gefäß. Ferner ist in wenigen Fällen die Arteria cerebelli anterior inferior oder andere kleinere, nicht näher bezeichnete Arterien oder Venen verantwortlich für die Komprimierung (35). Bei der symptomatischen TN geht man von einem ähnlichen pathophysiologischen Mechanismus wie bei der klassischen TN aus. Auch hier treten teilweise pathologische Nervenkompressionen aufgrund von Raumforderungen wie beispielsweise Akustikusneurinome, Meningeome, Aneurysmen oder Metastasen im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels auf. Ebenfalls kann die Multiple Sklerose Ursache für eine symptomatische TN sein. Es wird vermutet, dass es hierbei unter anderem durch Plaque zu Veränderungen an der Myelinscheide im Bereich der Trigeminalswurzel kommt, die die charakteristischen Schmerzen auslösen (28, 36, 37).

1.1.4 Therapie

Die Therapieoptionen sind multimodal und richten sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Ursache sowie den individuellen Bedürfnissen der Patienten. Die S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von September 2012 hatte Gültigkeit bis September 2016. Eine Neufassung ist nun

im Dezember 2023 erschienen (21). Die TN sollte zunächst immer medikamentös behandelt werden. Zu beachten ist, dass einige Medikamente innerhalb dieses Verwendungszweckes keine Zulassung besitzen und daher off-label eingesetzt werden. Chirurgische oder interventionelle Eingriffe kommen dann in Frage, wenn die pharmakologischen Optionen kontraindiziert sind oder es zu einer Therapieresistenz im Verlauf kommt (38).

1. Medikamentöse Therapie:

- Als medikamentöse Basistherapie sind Antikonvulsiva wie Carbamazepin oder in Deutschland off-label eingesetzt Oxcarbazepin Mittel der 1. Wahl. Wenn möglich sollte eine Monotherapie erfolgen. Empfohlen wird eine langsame Aufdosierung bis zur Schmerzfreiheit oder bis Nebenwirkungen nicht weiter akzeptiert werden können (21, 22, 38, 39).
- Als Mittel der 2. Wahl stehen peroral Gabapentin, Pregabalin, Baclofen, Phenytoin, Topiramal, Lamotrigin sowie Lidocain intranasal/intraoral zur Verfügung. Die Mittel der zweiten Wahl sind erst bei mangelnder Wirkung bzw. fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit von Mitteln der 1. Wahl indiziert. Bei ausreichender Verträglichkeit, aber unzureichendem Effekt der Mittel der ersten Wahl, kann eine Kombinationstherapie mit Mitteln der zweiten Wahl erfolgen (21, 22, 38, 39).
- Als Akuttherapie kann Carbamazepin als Suspension oder bei deutlicher Verschlimmerung der Attacken Phenytoin i.v., Lidocain intranasal/intraoral, Lokalanästhetikum s.c. im Trigemimusgebiet, Pimozid p.o., Sumatriptan s.c. und Lidocain i.v. eingesetzt werden. Lacosamid i.v. als Mittel der 3. Wahl stellt eine vielversprechende Alternative zu Phenytoin dar, es bedarf aber noch weiterer Studien (21, 22, 38, 39).
- Gängige Schmerzmittel wie nichtsteroidale Antiphlogistika sind in der Regel bei TN wirkungslos. Opiate sind nur unzureichend wirksam und werden nicht empfohlen (21, 22, 38, 39).

- Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie kann im Verlauf nachlassen, sodass gegebenenfalls eine invasive Therapie als notwendig erachtet wird (21, 22, 38, 39).

2. Invasive Behandlungsansätze (21, 22, 38, 39):

- Mikrovaskuläre Dekompression (nach Jannetta): Im Falle eines Gefäß-Nerven-Kontaktes wird per subokzipitaler Kraniotomie das komprimierende Gefäß mobilisiert und verlagert und alloplastisches Material eingefügt, um den Nerv zu entlasten. Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten bei 96% der Patienten postoperativ eine initiale Schmerzfreiheit (40) und eine gepoolte Rezidivrate von 9,6 % (41).
- Perkutane Verfahren: Destruktion am Ganglion Gasseri, um die Schmerzsignale zu blockieren. Der Zugang erfolgt über das Foramen ovale unter bildgebender Kontrolle (42).
 - i. Radiofrequenz-Thermokoagulation
 - ii. Glycerinrhizolyse
 - iii. Ballonkompression

3. Nicht-invasive Verfahren (21, 22, 38, 39):

- Radiochirurgische Therapie: Hirnstammnahe hochdosierte stereotaktische Bestrahlung gezielt auf den N. trigeminus gerichtet durch Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger (43).
- Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS): Durch elektrische Impulse werden Schmerzsignale blockiert (bislang bei TN wenig untersucht) (44).

4. Botulinumtoxin-Injektionen (21, 22, 38, 39):

- Botulinumtoxin wird in bestimmten Fällen direkt in die betroffenen Gesichtsmuskeln injiziert, um Schmerzen zu reduzieren.
- Es liegen mehrere Forschungsarbeiten vor, die eine gute Wirksamkeit bestätigen, sodass es in der neuen Leitlinie zur

TN der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Mittel der 2. Wahl zur Langzeittherapie eingestuft wurde (21).

1.2 Clusterkopfschmerz

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Definition

Der Clusterkopfschmerz (CK) gehört dem Kreis der trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen an und wird gemäß IHS als primäre Kopfschmerzerkrankung klassifiziert (4). Demnach ist der Kopfschmerz das Leitsymptom und es liegen keine strukturellen Veränderungen bzw. Läsionen im zentralen Nervensystem vor. Charakteristisch für die Erkrankung sind einseitige, starke, Attacken-artige Schmerzen im Bereich einer Gesichtshälfte. Punctum maximum liegt dabei im Bereich der Orbita. Wesentlich ist zudem eine parallel zum Schmerz auftretende, ipsilaterale, autonome Begleitsymptomatik. Bedeutend und namensgebend für die Erkrankung sind symptomatische Episoden (Cluster) von in der Regel einigen Wochen (inside bout), die sich mit Phasen der Symptomfreiheit (outside bout) abwechseln. Unterteilt wird die Erkrankung in eine episodische und eine chronische Verlaufsform (45).

Epidemiologie

In der Literatur geht man auf Grundlage unterschiedlicher epidemiologischer Studien in Europa von einer 1-Jahres-Prävalenz von ungefähr 0.1–0.2 % aus (53 Personen pro 100 000 Einwohnern bis zu einer Person pro 500 Einwohnern) (7, 45–48). Die Inzidenz liegt bei 2–12.5 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr (11, 48). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, es wird von einem Verhältnis von ungefähr 3:2 bis 3:1 ausgegangen (7, 11, 45). Die letzten Jahrzehnte werden verhältnismäßig immer mehr Frauen mit CK diagnostiziert, sodass das genaue Geschlechterverhältnis fraglich ist (7, 49, 50). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30 Jahren (51). Möglich ist ein Erkrankungsbeginn aber in jedem Alter, wobei ein Erkrankungsbeginn in jungen Jahren eher eine Seltenheit darstellt.

Genetik

Es zeigt sich eine familiäre Häufung, Verwandte ersten Grades haben ein bis zu 18-mal höheres Risiko an CK zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung. Dieser Aspekt deutet auf eine genetische Komponente hin. Der genaue Vererbungsmechanismus ist noch unklar, auf molekulargenetischer Ebene zeigt sich noch weiterer Forschungsbedarf (7, 46).

1.2.2 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose des CK wird rein anamnestisch und klinisch anhand der charakteristischen Symptomatik gestellt. Zwischen den Clusterattacken zeigen die Patienten keine neurologischen Auffälligkeiten. Die Diagnosekriterien gemäß IHS sind in Tabelle 2 dargestellt. Typischerweise leiden die Patienten unter streng einseitigen Kopfschmerzen stärkster Intensität, die als qualvoll vernichtend beschrieben werden. Sie halten unbehandelt 15 Minuten bis 3 Stunden an. Durchschnittlich treten 2–4 Attacken pro Tag auf. Lokalisiert sind die Schmerzen insbesondere im Bereich der Orbita (peri-/fronto-/retro-orbital), supraorbital oder temporal mit potenzieller Ausstrahlung in beispielsweise Stirn, Kiefer, Ohr etc. In der Regel ist immer dieselbe Kopfseite betroffen, nur in seltenen Fällen kann die Seite auch wechseln. Parallel zu den Attacken tritt mindestens ein ipsilaterales autonomes Begleitsymptom auf, das sich unterschiedlich äußern kann: Lakrimation, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Chemose, ein unvollständiges Horner-Syndrom mit Ptose und/oder Miose, konjunktive Injektionen, Augenlidödem, Hyperhydrose oder eine Rötung im Stirn- oder Gesichtsbereich sowie ein Völlegefühl im Ohr sind möglich (4, 45, 52). Daneben kann es auch zu Symptomen einer Aura sowie Übelkeit, Phono- und Photophobie kommen (53), differentialdiagnostisch ist an eine Migräne zu denken. Ein Teil der Betroffenen berichtet über einen anhaltenden Dauerkopfschmerz außerhalb der Attacken von schwächerer Intensität, der partiell auch okzipital lokalisiert ist. Dieser Schmerz ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert, so litten in einer Studie Patienten mit anhaltenden Schmerzen häufiger an chronischem CK, zeigten eine suboptimale

Beschwerdelinderung auf Sumatriptan, litten unter Allodynien und hatten eine Erkrankungsdauer von 15 Jahren und länger (54).

Im Gegensatz zu Migränepatienten sind die betroffenen Patienten während einer Clusterkopfschmerzattacke agitiert und ruhelos. Zielloses Umherlaufen, was als *pacing around* bezeichnet wird oder Schaukeln des Oberkörpers (*rocking*) sowie Konzentrationsschwierigkeiten und Reizbarkeit sind typisch (45, 52). Die Attacken treten häufig (ca. 80 %) zu bestimmten Tageszeiten auf, oft plötzlich aus dem Schlaf heraus, wie beispielweise kurz nach Schlafbeginn oder früh morgens. Die Attacken können spontan auftreten, sie können aber auch durch bestimmte Trigger ausgelöst werden, darunter fallen beispielsweise Alkoholkonsum (insbesondere Bier), Wetterveränderungen, Nitroglycerin, histamin- oder nitrathaltige Lebensmittel und starke Gerüche (4, 45, 53, 55, 56).

Man unterscheidet eine episodische von einer chronischen Verlaufsform. Bei der häufiger vorkommenden Form des episodischen CK treten die Attacken gebündelt während Phasen von einigen Wochen bis wenigen Monaten auf (per Definition der aktuellen IHS-Kriterien für mindestens 7 Tage bis maximal unbehandelt ein Jahr). Diese Episoden, auch *bout* genannt, treten bei einem Teil der Betroffenen gehäuft im Frühjahr und Herbst auf. Außerhalb der Clusterepisoden sind die Patienten für mindestens 3 Monate beschwerdefrei. Diese inaktiven Episoden können Monate bis Jahre anhalten. Im Durchschnitt treten 1–2 Episoden pro Jahr auf, während dieser Zeit treten bis zu 8 Attacken täglich auf. Bei der chronischen Verlaufsform, unter der 10–15 % der Clusterpatienten leiden, haben die Betroffenen per Definition über mindestens ein Jahr lang keine längeren Phasen der Schmerzfreiheit/Remission (wenn überhaupt, dann weniger als 3 Monate). Es lassen sich keine klassischen Clusterepisoden mehr erkennen, die Patienten können fast täglich Attacken erleiden. Der Kopfschmerz kann bei Erkrankungsbeginn direkt in chronischer Form vorliegen, dies wird als primär chronischer CK bezeichnet. Geht ein zunächst episodischer CK in die chronische Verlaufsform über, dann nennt man ihn sekundär chronischen CK. Es gibt auch Fälle, bei denen sich ein chronischer Verlauf zu einem episodischen Verlauf entwickelt (4, 7, 57). Der

vorbeschriebene anhaltende, leichte Kopfschmerz zwischen den Attacken tritt häufiger bei Patienten mit chronischem als episodischem CK auf (58).

A.	Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen.
B.	Schwere oder sehr schwere unilaterale orbitale, supraorbitale und/oder temporale Schmerzen von 15–180 Minuten Dauer (unbehandelt).
C.	Entweder eines oder beide der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • 1. mind. 1 Symptom ipsilateral zum Schmerz: <ul style="list-style-type: none"> a) konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation b) nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe c) Ödem des Augenlides d) Stirn- und Gesichtsschwitzen e) Miose und/oder Ptose • 2. Das Gefühl von Ruhelosigkeit oder Agitation
D.	Attacken-Frequenz von einer Attacke alle 2 Tage bis 8/Tag.
E.	Nicht besser durch eine andere ICHD-3 Diagnose erklärbar.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien des Cluster-Kopfschmerz gemäß ICHD-3 (4)

Weitere Diagnostik wie bildgebende Verfahren mittels der Computertomographie oder des MRT's zum Ausschluss eines sekundären Kopfschmerzes sind unter Umständen indiziert. Bei Auffälligkeiten in der Erhebung des neurologischen Zustands, bei ungewöhnlicher Anamnese, bei Erkrankungsbeginn in einem höheren Alter oder bei plötzlichen Veränderungen in Bezug auf die Symptomatik oder das Therapieansprechen bei vorbekanntem CK, ist die Indikation für weiterführende Diagnostik gegeben. Weitere, je nach Symptomatik und Anamnese gegebenenfalls notwendige diagnostische Maßnahmen, sind unter anderem eine Augenuntersuchung, eine Neurographie und eine Liquorpunktion (59).

Beim CK haben die betroffenen Patienten zum Teil eine sehr hohe Anfallshäufigkeit von stärksten Attacken, sodass die Erkrankung erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität nimmt. Dies kann sogar so weit führen, dass Patienten suizidale Gedanken entwickeln (56). Die Diagnosestellung gestaltet

sich derweil immer noch schwierig, so wird bei der Erstvorstellung oftmals nicht die richtige Diagnose gestellt (56, 60).

Insbesondere dann, wenn die Clusterkopfschmerzpatienten unter Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit leiden, eine episodische Verlaufsform oder ein junges Erkrankungsalter aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Diagnose verspätet gestellt wird (58).

1.2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des CK ist bislang noch nicht abschließend geklärt und verstanden, es bedarf noch weiterer Forschung. Die bisherigen Daten lassen auf eine multifaktorielle Pathogenese schließen. Die Vermutung liegt nahe, dass sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem involviert ist. Man geht von komplexen Interaktionen des Hypothalamus, der schmerzverarbeitenden Hirnareale, des Parasympathikus sowie des trigeminovaskulären Systems aus (52).

1.2.4 Therapie

Ziel ist es, die Intensität und Häufigkeit der Attacken zu vermindern. Heilbar ist die Erkrankung des CK nicht. Man unterscheidet zwischen der Akuttherapie der einzelnen Attacken und einer Dauertherapie zur Prophylaxe bzw. zur Minderung der Attackenhäufigkeit und ihrer Intensität. Die 2015 überarbeitete S1 Leitlinie der DGN hatte Gültigkeit bis Mai 2020 und ist derzeit in Überarbeitung (59).

Die Akuttherapie

- Die Inhalation von reinem Sauerstoff (ca. 12 l/min) über eine non-rebreather Maske über 15 Minuten zu Beginn einer Attacke. In ca. 78 % der Fälle kann damit nebenwirkungsfrei eine Attacke beendet werden und sollte daher als erstes erprobt werden (61). Eine mögliche Kontraindikation bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung muss beachtet werden (61).
- Sumatriptan s.c. oder Zolmitriptan nasal als Mittel der ersten Wahl zeigen in Studien gute und schnelle Wirksamkeit (62–64). Kontraindikationen

bestehen bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten. Im Vergleich zeigte sich Sumatriptan s.c. wirksamer als Zolmitriptan intranasal (65).

- Sumatriptan nasal oder Lidocain Nasenspray in das ipsilaterale Nasenloch werden von der deutschen Gesellschaft für Neurologie als Mittel der zweiten Wahl empfohlen.
- Die topische Anwendung des Lidocains zeigt längst nicht bei allen Patienten Erfolge, wenn die Therapie aber anschlägt, dann sind die Betroffenen in der Regel in wenigen Minuten schmerzfrei (66). Ähnlich verhält es sich bei der Therapie mittels Sauerstoffs. Diese zwei Formen der Attackenkupierung zeigen ein äußerst geringes Nebenwirkungspotenzial, sodass jedem CK-Patient ein Therapieversuch empfohlen wird (45).
- Triptane bewirken wie Sauerstoff eine Gefäßverengung und verhindern darüber hinaus die Ausschüttung entzündungsfördernder Botenstoffe.
- Aufgrund der kurzen Attackendauer zeigen sich Triptane in oraler Form und dem damit einhergehenden verzögerten Wirkeintritt als nicht geeignet (65).

Die Dauertherapie/Prophylaxe

- In der Regel besteht stets die Indikation zur prophylaktischen Therapie.
- Aufgrund des verlangsamten Wirkbeginns einiger Substanzen, wird die Therapie für gewöhnlich in der Eindosierung mit einem schnell wirksamen Medikament kombiniert.
- Mittel der ersten Wahl sind Calciumantagonisten wie Verapamil, dieses wird schrittweise aufdosiert. Die Wirkung zeigt sich effektiv und die Nebenwirkungen sind mild (67). Dennoch müssen kardiale Kontraindikationen und Nebenwirkungen beachtet werden, Elektrokardiogramm-Kontrollen vor Therapiebeginn und bei Aufdosierung sind obligat (68).
- Eine zusätzliche Gabe von Glucocorticoiden, Ergotamin oder lang wirksamen Triptanen (Naratriptan, Frovatriptan) kann als überbrückende Maßnahme bis zum Wirkungseintritt von Verapamil dienen oder auch als

Monotherapie bei erfahrungsgemäß nur kurzzeitigen Clusterepisoden eingesetzt werden (59).

- Mittel der zweiten Wahl sind Lithium oder Topiramate. Zur Vermeidung einer Lithiumvergiftung sind regelmäßige Kontrollen der Blutwerte (inkl. Leber-, Nieren-, Schilddrüsenwerte sowie Elektrolyte) erforderlich. Lithiumcarbonat beginnt nach ungefähr ein bis zwei Wochen zu wirken. Insbesondere bei chronischem CK zeigt es Effektivität (69). Bei der episodischen Form ist die Studienlage uneindeutig. Eine ältere Studie konnte keine Überlegenheit von Lithium gegenüber einem Placebo herausstellen (70). In einer jüngeren Studie zeigte sich Lithium auch bei der episodischen Verlaufsform effektiv (71). In einer Doppelblindstudie zum Vergleich von Verapamil und Lithium bei chronischem CK, erwiesen sich beide Substanzen als wirksam, jedoch verursachte Verapamil weniger Nebenwirkungen und hatte eine kürzere Latenzzeit (72). Ausgeprägte Nebenwirkungen können sowohl bei Lithiumcarbonat (insbesondere Muskelschmerzen, Zunahme des Gewichts, Koordinationsstörungen) als auch bei Topiramate (kognitive Defizite, depressive Verstimmungen, Parästhesien, veränderter Geschmack) der Grund für eine Dosislimitierung sein (45). Topiramate sollte zur Vermeidung bzw. Kontrolle unerwünschter Nebenwirkungen langsam aufdosiert werden. Es ist bislang in Deutschland für diesen Behandlungsanlass nicht zugelassen. Empfohlen wird es als zweite Wahl, sollten Verapamil und Lithium aufgrund von Kontraindikationen, Ineffektivität oder der unerwünschten Nebenwirkungen nicht (mehr) in Frage kommen (73).
- Methysergid zeigte sich als Prophylaxe ebenfalls effektiv. Aufgrund ernstzunehmender Nebenwirkungen, insbesondere einer Fibrose, wurde empfohlen, die Therapie auf maximal drei Monate zeitlich zu begrenzen. Der Wirkstoff ist in Deutschland schon länger nicht mehr verfügbar (59).
- Bei Therapieversagen der vorbeschriebenen Substanzen, kommen noch weitere Optionen mit niedrigerer Evidenz in Betracht, wie beispielsweise unter anderem Valproinsäure, Gabapentin, Melatonin, Clomifen, Warfarin, Baclofen (45, 52, 73).

- bei episodischem CK ist Galcanezumab als monoklonaler Antikörper gegen das „*calcitonin gene-related peptide*“ eine neue Therapieoption. Bezüglich der Langzeitwirkungen bedarf es noch weiterer Forschung (73, 74).

Weitere Verfahren

- Eine okzipitale Nervenblockade mittels Injektion eines langwirksamen Steroids und eines lokalen Anästhetikums im Bereich des Hauptastes des N. occipitalis major hat sich als eine effektive Übergangsbehandlung bis zum vollen Wirkeintritt der prophylaktischen Medikation herausgestellt (45, 75, 76).
- Stimulationsverfahren: Experimentelle Verfahren, bei denen mittels Elektroden der N. occipitalis major oder das Ganglion sphenopalatinum in der Fossa pterygopalatina stimuliert wird (77, 78).
- Nicht-invasive Vagusstimulation: transkutane Stimulation des Nervus vagus mittels eines extern platzierten Stimulators (45, 79, 80)
- Operative Maßnahmen als letzte Option, falls sich die vorgenannten Therapieoptionen als frustan herausstellen und nach Ausschluss eines symptomatischen CK. Operative Verfahren tragen ein hohes Risiko für bleibende Schäden und Nebenwirkungen, gleichzeitig ist ein Nutzen nicht garantiert. Oftmals kann nach initialer Beschwerdeminderung die Symptomatik auch wieder zurückkehren (45).

1.3 Migränekopfschmerz

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Definition

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung mit häufigen, starken und den Alltag einschränkenden Kopfschmerzen. Die Migräne wird zu den primären Kopfschmerzerkrankungen gezählt. Gemäß ICHD-3 werden zwei Haupttypen unterschieden: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura (4). Eine Aura ist charakterisiert durch temporäre, reversible, fokale neurologische Symptome. Eine Aura muss dabei nicht bei jeder Kopfschmerzattacke auftreten, Betroffene

können sowohl Kopfschmerzen mit als auch ohne Aura haben (4). Andererseits besteht die Möglichkeit, dass Auren in jeglicher Form auch ohne den typischen Kopfschmerz auftreten. Des Weiteren wird anhand der Anfallshäufigkeit zwischen einer episodischen und einer chronischen Form der Migräne unterschieden. Gemäß der IHS wird dann von einer chronischen Migräne gesprochen, wenn 15 oder mehr Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum von mindesten 3 Monaten auftreten und davon an mindestens 8 Tagen die charakteristischen Merkmale des Migränekopfschmerzes vorliegen (4).

Epidemiologie

Die Migräne zählt global zu einer der häufigsten Krankheitsbilder überhaupt. Dies konnte bereits in zahlreichen epidemiologischen Forschungsarbeiten belegt werden. Man geht von, dass über eine Billionen Menschen weltweit von Migräne betroffen sind und die 1-Jahres Prävalenz bei ungefähr 15 % liegt. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Laut der DGN liegt die Punktprävalenz der Frauen bei 20 % und die der Männer bei 8 % (81). Bezüglich der Inzidenz zeigen sich in verschiedenen Studien unterschiedliche Angaben. Die Inzidenz variiert ungefähr von 8 bis 23 pro 1000 Personenjahre (82, 83). Am häufigsten sind Personen zwischen 35 und 39 Jahren betroffen (84). Oftmals beginnt die Erkrankung nach der Pubertät (85).

1.3.2 Klinik und Diagnostik

Charakteristisch für die Klinik der Migräne sind laut ICHD-III meist einseitig lokalisierte, pulsierende Kopfschmerzen von moderater bis schwerer Schmerzintensität, die rezidivierend auftreten. Die Schmerzen können 4 bis 72 Stunden anhalten. Sie treten in Kombination mit typischen Begleiterscheinungen auf. Solche Begleiterscheinungen sind gekennzeichnet von Übelkeit und/oder Erbrechen, Photo- und Phonophobie. Häufig ziehen sich die Betroffenen während der Attacken zurück und vermeiden körperliche Aktivitäten, um eine Aggravation der Beschwerden zu umgehen (4). Tabelle 3 listet die diagnostischen Kriterien einer Migräne gemäß ICHD-3 auf.

A.	Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
B.	Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C.	Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D.	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura gemäß ICHD-3 (4)

Gemäß ICHD-3 zeigt sich eine Aura klinisch als eine kurzzeitige, einseitige neurologische Störung, die vollständig reversibel ist. Charakteristisch sind visuelle, sensorische oder andere neurologische Symptome. Die Anfälle entwickeln sich typischerweise langsam. In den überwiegenden Fällen folgen auf die Aura Kopfschmerzen oder Migränesymptome (4). Tabelle 4 zeigt die diagnostischen Kriterien der Migräne mit Aura gemäß ICHD-3.

A.	Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen
B.	Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome: <ol style="list-style-type: none"> 1. visuell 2. sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. motorisch 5. Hirnstamm 6. retinal
C.	Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf 3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv 6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten
D.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien der Migräne mit Aura gemäß ICHD-3 (4)

1.3.3 Pathophysiologie

Das Verständnis über die Pathophysiologie hat sich durch immer weiterführende Forschungen in den letzten Jahren bis Jahrzehnten rasant weiterentwickelt. Laut Charles (2018) wird die Migräne nicht mehr nur als eine vaskuläre Kopfschmerzerkrankung gesehen, sondern als eine komplexe, variable Störung der Funktion des Nervensystems betrachtet (86). Die genaue Pathophysiologie ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Eine wahrscheinliche Erklärung liefern Diener et al. (2017). Diese gehen davon aus, dass genetische Veranlagungen eine entscheidende Rolle spielen. Denn genetische Mutationen können zu Unregelmäßigkeiten in den Ionenkanälen von Neuronen führen, was wiederum die Erregbarkeit der Nervenzellen beeinflusst. Die Aktivierung bestimmter Hirnstammstrukturen spielt dabei eine Schlüsselrolle, darunter das

periaquäduktale Grau, der Nucleus dorsalis raphe und der Locus coeruleus. Diese Regionen spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Schmerzen und neurovaskulären Prozessen. Die Aktivierungen dieser Strukturen führt zu einer Stimulation autonomer Nervenfasern, die über den Nervus trigeminus zu den Gefäßen der Dura mater und der Hirnbasis führen. Dort kommt es zur Freisetzung vasodilatatorischer Neuropeptide, darunter vasoaktives intestinales Peptid und Calcitonin Gene-Related Peptide. Diese Peptide bewirken eine Erweiterung der Blutgefäße, was wiederum die Aktivierung afferenter freier trigeminaler Fasern verstärkt. Die wahrgenommene Gefäßpulsation führt schließlich zu einem pulsierenden Kopfschmerz (87, 88).

1.3.4 Therapie

Die Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne sowie das Vorhandensein von Aura-Symptomen haben eine Auswirkung auf die Therapieentscheidung.

Es wird zwischen einer Akuttherapie und einer prophylaktischen Therapie unterschieden.

Die Akuttherapie (81, 88):

- Gemäß der aktuellen Leitlinie wird eine stufenweise Akuttherapie empfohlen. Die Devise lautet, die Attacken möglichst früh und hochdosiert zu behandeln.
- Es sollte mit nicht-steroidalen Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen oder einer Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein begonnen werden.
- Bei unzureichender Wirksamkeit oder Kontraindikationen können Triptane als spezifische Akuttherapie eingesetzt werden. Diese sollten nicht schon bei einer Aura eingenommen werden, sondern erst beim Einsetzen der Kopfschmerzsymptomatik.
- Neue Substanzen wie CGPR-Antagonisten gewinnen einen immer größeren Stellenwert und sind insbesondere für Patienten zu erwägen, die auf andere Therapieoptionen nicht ansprechen, so ebenfalls Serotonin-1F-Rezeptoragonisten.

- Bei begleitender Übelkeit ist eine antiemetische Therapie sinnvoll.
- Nicht-medikamentöse Maßnahmen können die externe transkutane Stimulation des N. trigeminus sowie ein Vasokonstriktionstraining darstellen.

Die Prophylaktische Therapie (81, 88):

Die Auswahl richtet sich nach dem individuellen Patientenprofil inklusive Vorerkrankungen und Bedürfnissen. Eine Indikation besteht unter anderem dann, wenn die Attacken 3-mal pro Monat oder häufiger auftreten, wenn die Migräneattacken besonders lange anhalten oder die Attackenfrequenz zunimmt. Ziel ist eine deutliche Reduzierung der Anfallshäufigkeit sowie der Dauer und Schwere der Attacken.

Eine gute Evidenz liegt für folgende Substanzen vor:

- Betablocker (insb. Metoprolol und Propranolol)
- Flunarizin
- Valproinsäure (Off-Label)
- Amitriptylin
- Topiramat
- CGRP-Antikörper (bei ≥ 4 Migränetagen/Monat)
- Bei chronischer Migräne: Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A (OnabotulinumtoxinA)

Daneben sind weitere allgemeine Maßnahmen mit einer Lebensstiländerung von elementarer Bedeutung. Dazu gehören u. a. Entspannungsverfahren, ein regelmäßiger Schlafrhythmus, moderater Ausdauersport, eine ausgewogene Ernährung, Ruhe, Vermeidung von Stress und Akupunktur. In der akuten Attackensituation kann eine Reizabschirmung sowie Kühlen von Schläfen und Stirn helfen.

1.4 Die Kornea

Um die Funktionsweise der KKM nachvollziehen zu können, ist es erforderlich, sich über die Strukturen und Zusammensetzung der Kornea im Klaren zu sein. Die Kornea ist die physiologisch glasklare, anteriore Einheit des Auges und

spielt eine entscheidende Rolle bei der Lichtbrechung und dem Schutz der inneren Augenstrukturen. Ihr Aufbau wird in mehrere Schichten aufgeteilt, die jeweils bestimmte Funktionen haben. Von ventral nach dorsal zeigt sich der Aufbau der Kornea wie folgt (89–92):

1. Das vordere Kornealepithel (*Epithelium corneae*): Die äußerste Schicht ist ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, das ungefähr 50 µm dick ist. Es besteht aus 5–6 kernhaltigen Schichten, die wiederum in drei Zonen abgegrenzt werden können. Oberflächlich polygonale Superfizialzellen, darunter kleinere, einheitliche, intermediäre Flügelzellen und zuletzt noch kleinere Basalzellen (93). Das Epithel schützt vor äußeren Einflüssen und trägt zur Lichtbrechung bei. In ihr verlaufen freie Nervenendigungen. Diese afferenten Fasern verlaufen über die *Nervi ciliares longi* und *Radix sensoria ganglii ciliaris* zum *Nervus ophthalmicus*, der seinen Ursprung im *Nervus trigeminus* hat (94). Die Fasern des Nervenplexus sind unmyelinisiert.
2. Bowman-Membran (*Lamina limitans anterior*): eine klare Schicht, die aus zellfreien, kreuzenden Kollagenfasern besteht. Sie ist nur circa 12 µm dünn. Sie ist lichtmikroskopisch nicht darstellbar. Ihre Aufgabe besteht darin, strukturellen Halt zu geben. Darüber hinaus spielt sie eine Rolle bei der Transmission des Lichts.
3. Stroma (*Substantia propria*): ist die dickste Schicht (das Stroma nimmt 90 % der Hornhaut ein), je nach Lokalisation variiert die Dicke zwischen 0.5 mm und 1.0 mm. Sie besteht aus Lamellen parallel angeordneter kollagener Fasern sowie Fibroblasten, Keratozyten, Proteoglykane und Wasser. Die regelmäßige Anordnung der Kollagenfasern verleiht der Hornhaut ihre Transparenz. Die Schicht ist entscheidend für die Festigkeit und Struktur der Hornhaut.
4. Descemet-Membran (*Lamina limitans posterior*): Die Basalmembran des hinteren Epithels fungiert als Barriere zwischen dem Stroma und dem Endothel. Sie ist 3–10 µm dick, besteht aus Kollagen und ist sehr elastisch und robust. Lichtmikroskopisch ist sie nicht sichtbar.
5. Das hintere Kornea-Endothel (*Endothelium corneae*): Die innerste Schicht besteht aus einem einschichtigen Plattenepithel, das für den

Flüssigkeitshaushalt der Hornhaut verantwortlich ist, indem es überschüssiges Wasser aus dem Stroma pumpt. (89–92)

Abbildung 1 verdeutlicht, wie sich die kornealen Gewebeschichten auf zellulärer Ebene mittels der KKM darstellen lassen.

Die spezielle Anordnung der Kollagenfasern und die Transparenz der verschiedenen Schichten ermöglichen eine klare Sicht und spielen eine entscheidende Rolle für die optischen Eigenschaften der Kornea und ihrer Fähigkeit, Licht zu brechen. Die Kornea hat keine Blutgefäße. Sie wird von einem aus Tränenflüssigkeit bestehenden Tränenfilm überzogen und über die Tränenflüssigkeit und Kammerwasser versorgt (91, 92). Aufgrund der fehlenden Vaskularisation ist die Kornea nicht imstande, eine endogene Immunreaktion zu initiieren (89).

Die Kornea ist eines der Gewebe im menschlichen Körper mit der größten nervalen Versorgung. Die Fasern des subbasalen Nervenplexus verlaufen in der Bowman-Membran parallel zur Oberfläche, sie liegen also zwischen dem äußeren Epithel und dem Stroma (95). Diese unmyelinisierten Nervenfasern verlaufen strahlenförmig von der Peripherie zur zentralen Kornea und strahlen dann in einen distalen, inferior gelegenen Wirbel-artigen Komplex aus (96). Die Nervenfasern können mittels der KKM abgebildet werden.

Auf Höhe des subbasalen Nervenplexus können dendritische Zellen mittels der KKM in ihrer unreifen und reifen Form nachgewiesen werden. Auf dem Weg zur Reifung bilden sie Ausläufer aus und werden in der KKM-Untersuchung immer deutlicher sichtbar (97). Langerhanszellen sind solche dendritischen Zellen (98), sie haben einen Durchmesser von ca. 12–15 μm (99). Als Zellen des Immunsystems werden sie bei Kontakt mit Fremdartigen aktiviert (100), migrieren von der Limbusregion zu den angrenzenden Lymphknoten und initiieren dort eine Immunreaktion. Man findet sie also verstärkt in der Limbusregion und weniger im Zentrum (89, 99).

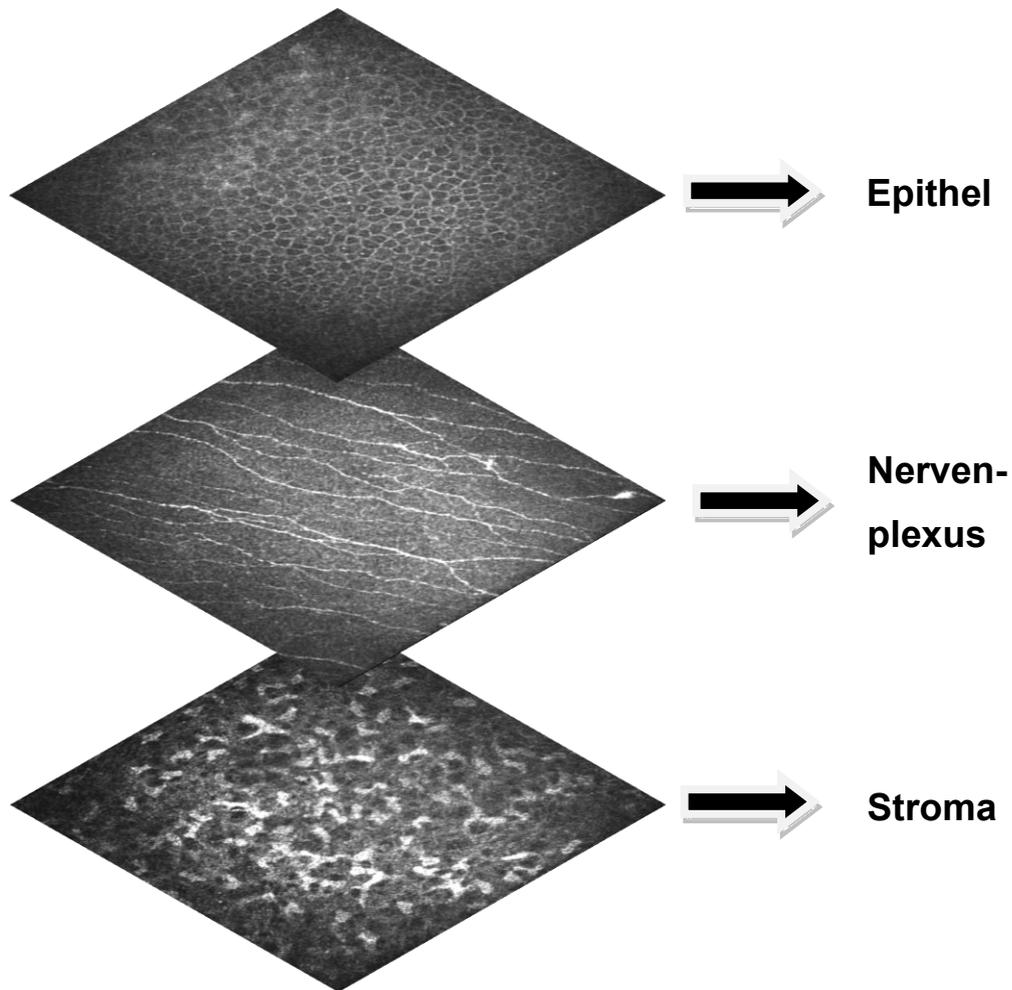


Abb. 1: Korneale Gewebeschichten auf zellulärer Ebene

Es werden mittels der KKM von uns aufgenommene Bilder verschiedener Gewebeschichten dargestellt. Superficial zeigt sich das Epithel in einer Tiefe von ca. 30 µm, darunter der subbasale Nervenplexus in einer Tiefe von ca. 62 µm und darunter das Stroma in einer Tiefe von ca. 300 µm.

1.5 Konfokale Korneamikroskopie

Unter der KKM versteht man eine intravitale, mikroskopische Methode zur Untersuchung der Hornhaut, sie ermöglicht die Visualisierung der kornealen Nervenfasern des Nervus ophthalmicus aus dem Nervus trigeminus sowie kornealer Zellinfiltrate. Die KKM zeichnet sich durch ihre Nicht-Invasivität, Schnelligkeit, gute Tolerierbarkeit und Reproduzierbarkeit aus (101–103), weist eine hohe diagnostische Validität auf (104) und bietet automatisierte Auswertungsprotokolle (105–107). Die KKM wird bereits erfolgreich bei

verschiedenen Erkrankungen angewendet (108–111) und ist als Standardverfahren zur Small-fiber Diagnostik bei Diabetes mellitus etabliert (104, 112). Die Bedeutung der Ergebnisse wurde zusätzlich in experimentellen Modellen nachgewiesen (113). Des Weiteren ermöglicht diese Untersuchung die quantitative Bestimmung von Langerhanszellen in der Hornhaut, dabei differenzierten vorbestehende Studien die Zellen in eine reife Form mit dendritischen Ausläufern und in eine unreife Form ohne Dendriten (99, 114).

1.6 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mittels der KKM zu untersuchen, ob korneale Veränderungen im subbasalen Nervenplexus bei Patienten mit episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz (episodische oder chronische Migräne, Clusterkopfschmerz sowie Trigeminusneuralgie) vorliegen und falls dies zutrifft, diese Veränderung näher zu spezifizieren.

Indem Patienten, welche an episodischen oder chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen mit trigeminaler Beteiligung leiden, mit geeigneten gesunden Kontrollprobanden verglichen werden, soll geprüft werden, inwiefern Unterschiede hinsichtlich der kornealen Nervenfasern und zellulärer Infiltrate bestehen. So soll die Frage geklärt werden, ob sich dadurch möglicherweise Surrogatparameter identifizieren lassen. Solche Surrogatparameter wären in der klinischen Praxis von hoher Bedeutung. So könnte die KKM als diagnostisches Verfahren zur objektiven Differenzierung der Kopfschmerzunterformen und als Surrogatparameter für eine primär- oder sekundärprophylaktische Behandlung eingesetzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Setting

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine nicht-invasive, nicht-interventionelle, nicht-therapeutische, prospektive Fall-Kontroll-Studie. Es wurden Patienten mit episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz mittels der KKM untersucht und die Ergebnisse mit denen von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Studie wurde durch die Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität/des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Sie entstand in Zusammenarbeit mit der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen. Ein Gerät der KKM befand sich jeweils am Standort der Klinik für Augenheilkunde in Düsseldorf sowie der Klinik für Neurologie in Essen. Die einzelnen Untersuchungen der KKM fanden dort zwischen Oktober 2016 und Juni 2018 statt.

2.2 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde am 01.04.2016 durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter dem Aktenzeichen 5431R genehmigt. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung. Ebenfalls lag das positive Ethikvotum des Universitätsklinikums Essen unter der Studiennummer 16-6929-B0 vor.

2.3 Studienteilnehmer

Es wurden Patienten mit den folgenden drei Formen von episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz in die Untersuchung eingeschlossen:

- klassische oder idiopathische Trigeminusneuralgie
- episodischer oder chronischer Clusterkopfschmerz
- episodische oder chronische Migräne

Die untersuchten Probanden waren alle Patienten des westdeutschen Kopfschmerzzentrums, dieses gehört zur Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen. Die Rekrutierung erfolgte zum einen telefonisch

und über persönliche Anschreiben, dabei wurden die Probanden rein zufällig aus der bestehenden Patientendatenbank des Kopfschmerzzentrums ausgewählt. Zum anderen wurden Aushänge bzw. Plakate in den Räumlichkeiten des westdeutschen Kopfschmerzzentrums angebracht und darüber hinaus wurden die Patienten bei ihrer ambulanten Vorstellung im Kopfschmerzzentrum bzw. im Rahmen der fünftägigen tagesklinischen Behandlung rekrutiert. Gesunde Kontrollpersonen wurden über Aushänge auf dem Gelände des Universitätsklinikums Düsseldorf und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gesucht. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger und unentgeltlicher Basis. Vor der Untersuchung wurden alle Patienten sowohl schriftlich als auch persönlich über die Studie informiert und aufgeklärt. Es wurden nur erwachsene Teilnehmer eingeschlossen, die einwilligungsfähig waren und die entsprechende Einwilligungserklärung zur Studie sowie zur Nutzung der Daten für wissenschaftliche Verwendungszwecke und zur Publikation der Daten unterschrieben hatten. Jeder Teilnehmer hatte zu jedem Zeitpunkt die Option, die Einwilligung zu widerrufen oder die Teilnahme abubrechen.

Die Bestätigung der Diagnose der Patienten mit episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz erfolgte gemäß den aktuellen IHS-Kriterien (ICHD-3).

Vor der Untersuchung wurden anamnestische Daten mittels eines Fragebogens erhoben, die beispielsweise Symptome, Nebendiagnosen, Erkrankungsverlauf, Ansprechen und Verträglichkeit von Therapien sowie ophthalmologische Auffälligkeiten beinhalteten. Zudem wurden weitere klinische und paraklinische Befunde aus den Patientenakten erhoben.

Insgesamt wurden 111 Patienten und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert.

Es wurden bestimmte Kriterien festgelegt, die zu einem Ausschluss aus der Studie beziehungsweise der weiteren Datenauswertung führten. Darunter zählten eine Verletzung oder Operation an der Kornea, sekundäre TN, Diabetes mellitus und Polyneuropathie. Einen Überblick über die Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien verschafft Tabelle 5.

Einschlusskriterien

- Patienten mit episodischem oder chronischem Kopf- und Gesichtsschmerz: episodische oder chronische Migräne, Trigeminusneuralgie, episodischer oder chronischer Clusterkopfschmerz gemäß den aktuellen IHS-Kriterien (ICHD-3)
- Gesunde Kontrollprobanden ohne ophthalmologische oder neurologische Erkrankung
- Alter ab 18 Jahren
- Einverständniserklärung einwilligungsfähiger Probanden

Ausschlusskriterien

- Minderjährige oder nicht-einwilligungsfähige Personen
- Keine Einverständniserklärung vorhanden
- Verletzungen oder Operationen an der Kornea
- Erkrankungen, die die Kornea betreffen
- Polyneuropathien
- Diabetes mellitus

Abbruchkriterien

- Widerruf der Einwilligung
- Ablehnung der Teilnahme
- Mangelnde Anzahl an KKM-Bildern mit ausreichend guter Qualität
- Untersuchung der KKM wird nicht toleriert

Tabelle 5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss sowie Abbruch der Studie

Von den rekrutierten Patienten mussten vorab zwei Patienten ausgeschlossen werden, bei denen sich gemäß ICHD-3 keine eindeutige Diagnose des Kopf- oder Gesichtsschmerzes zuordnen ließ. Drei Probanden fielen aufgrund ihrer Vorerkrankungen für die Gruppe der Kontrollen weg. Von insgesamt 15 rekrutierten TN-Patienten wurden zwei Patienten mit Diabetes mellitus und zwei Patienten mit Polyneuropathie gemäß der Ausschlusskriterien exkludiert. Bei den insgesamt 45 rekrutierten Clusterpatienten wurden 9 Patienten ausgeschlossen (Gründe dafür waren: Diagnose gemäß ICHD-3 nicht bestätigt; zwei Patienten mit Augenerkrankungen, die u.a. die Kornea betrafen; Diabetes

mellitus; zwei Patienten mit Polyneuropathie; Hornhautverletzung; Augenoperation an der Kornea und ein Patient, der aufgrund von extremem Blinzeln die Untersuchung der KKM nicht tolerierte und die Teilnahme abbrach). Bei insgesamt 38 Migränepatienten lagen bei acht Patienten Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien vor: Augenoperation, Diabetes mellitus, Minderjährigkeit, zwei Patienten mit entsprechender Augenerkrankung sowie ein Patient, der ebenfalls aufgrund des Blinzeln die Untersuchung der KKM abbrechen musste. Zudem fielen für die weitere Auswertung zwei Migränepatienten weg, bei denen die KKM-Untersuchung eine zu geringe Anzahl an Bildern mit ausreichend guter Qualität hervorbrachte.

So wurde letztendlich die folgende Anzahl an Teilnehmern für die vorliegende Studie inkludiert:

- 11 Trigeminusneuralgie-Patienten
- 36 Clusterkopfschmerzpatienten (davon 9 Patienten im Follow-up)
- 30 Migränepatienten

Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung gibt Tabelle 6.

Diagnose	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert Alter	Median Alter
		(männlich : weiblich)	in Jahren	in Jahren
TN	11	4 : 7	56.62	58.43
Cluster	36	29 : 7	44.34	44.07
Migräne	30	5 : 25	40.14	41.42

Tabelle 6: Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

Neben 10 eigens gemessenen Kontrollen, lagen die Daten der KKM von 95 gesunden Kontrollprobanden vor, die an der Universität Manchester in Großbritannien untersucht wurden und für die vorliegende Studie genutzt werden durften (Nord Manchester Ethik Komitee). Die Kontrollen unterzogen sich dort einer Blutuntersuchung und wurden zum Ausschluss einer Neuropathie umfassend neurologisch und neurophysiologisch untersucht. Letzteres war der Grund, warum in der vorliegenden Arbeit ausschließlich der Datensatz aus Manchester als Kontrollgruppe diente.

2.4 Die konfokale Korneamikroskopie

2.4.1 Vorbereitungen

Probanden, die Interesse zeigten und gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet waren, wurden zunächst mittels der Patienteninformation und einem ausführlichen Gespräch über den Studienablauf aufgeklärt. Wenn alle offenen Fragen geklärt waren und weiterhin eine Teilnahme gewünscht war, wurde die Einwilligungserklärung erläutert, vollständig unterzeichnet und die Person in die Studie eingeschlossen. Es wurde ein Termin zur konfokalen Korneauntersuchung ausgemacht. Mittels eines Fragebogens wurde die Anamnese und klinische Daten erhoben. Bestand der Verdacht auf ophthalmologische Auffälligkeiten oder Augenerkrankungen, welche als Störfaktor auf die KKM Befunde Einfluss nehmen könnten, wurde zunächst eine ophthalmologische Abklärung empfohlen oder es erfolgte ein Ausschluss von der Studie. Sodann konnte mit der konfokalen Korneauntersuchung begonnen werden.

2.4.2 Methodik der konfokalen Korneamikroskopie

Sowohl an dem Standort Düsseldorf als auch Essen stand ein Heidelberg Retinal Tomograph III (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) mit einem Rostock Cornea Module (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) zur Verfügung. Es handelt sich dabei um ein kompaktes ophthalmologisches Gerät. Die Kombination aus dem Heidelberg Retinal Tomograph III und dem Rostock Cornea Module (HRT III RCM) ermöglicht eine präzise und nicht-invasive Visualisierung der kornealen Strukturen. Mittels einer konfokalen Scanning-Laser-Mikroskopie können hochauflösende Bilder der Kornea und weiterer äußerer Augenstrukturen (beispielsweise der Bindehaut oder des Limbus) gemacht werden (90). Die Scantiefe kann individuell eingestellt werden und ermöglicht so eine detaillierte In-vivo-Beurteilung der einzelnen kornealen Schichten von Epithel bis Endothel. Sowohl Hornhautzellen und -strukturen sowie Keratozyten und Details des subbasalen Nervenplexus können dargestellt werden (90). Eine Berechnung der

endothelialen Zelldichte ist möglich. Das Aufnahme­feld ist bis zu 400 x 400 µm groß.

Je nach Anwendungsfall kann der Aufnahmemodus individuell eingestellt werden. Drei verschiedene Aufnahmemodi werden unterschieden (115):

- Section Scan (Einzelbild):
Einzelbildaufnahme beliebiger Strukturen der Hornhaut. Die Scantiefen kann individuell eingestellt werden.
- Volume Scan (Tiefenscan):
Serie von aufeinanderfolgenden Bildern der Hornhautebenen (in 2-µm-Schritten), Dauer: 6 Sekunden. Scantiefe beim Start frei wählbar. Einzelbilder extrahierbar. Nützlich zum Detektieren von Schichten/Strukturen.
- Sequence Scan (Film):
Filmsequenz (1–30 Bilder pro Sekunde). Die Scantiefe ist frei wählbar. Ermöglicht die dynamische Untersuchung bedeutender Bereiche. Größere Areale abdeckbar durch kleinste, feinste laterale Bewegungen während der Sequenz. Bis zu 100 Bilder pro Sequenz. Einzelbilder extrahierbar.

2.4.3 Untersuchungsablauf der konfokalen Korneamikroskopie

Der Untersuchungsablauf ist angelehnt an die Methodik von Tavakoli et al. (116) sowie an eine vorangegangene Forschungsarbeit von Stettner, Hinrichs et al. (117, 118). Zu Beginn der Untersuchung musste darauf geachtet werden, dass eine Refraktion von +12 Dioptrien am HRT III eingestellt war.

Für jedes Auge wurde jeweils eine sterile einzelverpackte Plastik­kappe (TomoCap, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) genutzt. Die Kappe dient als Schutzhülle, denn sie vermeidet einen direkten Kontakt des Auges mit der Objektivlinse, ermöglicht aber gleichzeitig einen sterilen, rotationsfreien Kontakt zwischen Hornhaut und Objektiv des HRT III. Zwischen Objektiv und der TomoCap kam eine ausreichend große, blasenfreien Menge an Visc-Ophtal (Dr. Winzer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland) oder GenTeal

Gel (Alcon Deutschland GmbH, Freiburg, Deutschland), um eine Gelbrücke aufzubauen. Denn nur so ist die Erzeugung von Bildern möglich.

Die Kamera wurde auf die tiefste Position abgesenkt und vollständig nach hinten positioniert. Lokale Betäubungstropfen (0,4% Benoxinate Hydrochloride) wurden unmittelbar vor der Untersuchung in beide Augen verabreicht. Eine Befeuchtung der Augen erfolgte mit Visc-Ophtal oder GenTeal Augengel. Der Teilnehmer wurde gebeten eine angenehme Position einzunehmen und das Kinn auf die dafür vorgesehene Kinnstütze des Geräts abzulegen sowie die Stirn gegen die entsprechende Stirnstütze anzulehnen. Der Tisch war höhenverstellbar und konnte individuell an den Probanden angepasst werden. Zur Fixierung der Augen der Probanden stand eine weiße Lichtquelle in ca. 25 cm Entfernung an dem KKM-Gerät zur Verfügung, die auf die Höhe der optischen Achse des Probanden eingestellt wurde.

Das HRT-Gerät verfügt zusätzlich über eine schwenkbare Kamera, mit der die Positionierung der Linse auf dem Auge während der Untersuchung überwacht werden kann. Ein Live-Bild dieser Kamera wird auf den Monitor übertragen. Diese Kamera wurde auf die Seite des zu untersuchenden Auges geschwenkt und in einem Winkel von 90 Grad zur Linse ausgerichtet. An dem kleinen Rad der Kamera kann der Fokus und somit die Schärfe des Bildes adjustiert werden. Der Fokus des Objektivs sollte nun auf die Vorderfläche der TomoCap gerichtet werden. Dies erreicht man, indem man das Rad am Objektiv justiert, bis eine weiße Fläche auf dem Monitor erscheint. Der Fokusbereich sollte dabei zwischen -150 und +150 Mikrometern liegen. Ist der Fokus auf die Vorderfläche der TomoCap eingestellt, kann die Fokusposition auf den Standardwert Null μm zurückgesetzt werden. Um die Aufnahme des ersten Bildes auf der Hornhaut zu erleichtern, kann die Fokusposition nun auf +50 μm eingestellt werden. Dies stellt sicher, dass unmittelbar intrakorneale Strukturen dargestellt werden, sobald die TomoCap Kontakt zur Kornea aufgebaut hat.

Der Proband wurde gebeten während der gesamten Untersuchung die weiße Lichtquelle zu fixieren. Das KKM-Objektiv wurde entsprechend dem Auge des Teilnehmers ausgerichtet. Zur optimalen Zentrierung sollte der rote Punkt des Lasers genau auf den vorderen Pol der Hornhaut ausgerichtet sein. Anschließend wurde das Objektiv der laser-scannenden Kamera kontrolliert an

das zu untersuchende Auge herangeführt, bis auf dem Monitor ein Kontakt der TomoCap mit der Kornea zu sehen war. Bildeten sich Kompressionsartefakte in den generierten Bildern, so war dies ein Zeichen, dass das Objektiv wieder ein wenig zurück gezogen werden sollte, um Druck von der Kornea zu nehmen.

Mittels der Feinjustierung wurde die Tiefe so eingestellt, dass der subbasale Nervenplexus fokussiert wurde. Zum Einsatz kam dann der vorbeschriebene Sequenz-Mode, der bis zu 100 Bilder pro Sequenz aufnehmen kann. Der Sequenz-Mode wurde so oft durchgeführt, bis der Untersucher subjektiv den Eindruck hatte, dass genug Bilder mit der angeforderten Qualität erzeugt wurden. Es wurde darauf geachtet, ein möglichst umfangreiches Bild des subbasalen Nervenplexus abzubilden, indem unterschiedliche Lokalisationen untersucht wurden. Für komparable Bilder lag der Fokus dabei auf dem oberen lateralen Quadranten der Kornea, da die Hornhautnervenfasern dort annähernd vertikal verlaufen und somit in der KKM-Untersuchung dort am längsten dargestellt werden (119).

Nach Abschluss der Untersuchung erhielten die Patienten den Hinweis, zunächst auf ein Reiben der Augen zu verzichten, um möglichen Traumata unter der noch bestehenden Lokalanästhesie vorzubeugen (118).

2.5 Datenauswertung

Bildauswahl

Die Gesamtanzahl der erzeugten Bilder eines einzelnen Auges variierte ungefähr von 200 bis 1000 Bildern. Neben Bildern mit abgebildeter Nervenfaserschicht, wurden auch Bilder mit Epithel oder Stroma erzeugt. Zudem zeigten einige Bilder sowohl Nervenfasern als auch Epithel- oder Stromazellen; auch waren Anschnitte gleich mehrerer Schichten möglich. Sämtliche Bilder wurden überprüft und lediglich die Bilder in die engere Auswahl genommen, die lediglich die Nervenfaserschicht zeigten. Bilder, die Stroma, Epithel oder Kompressionsartefakte enthielten, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es wurde zudem auf eine einwandfreie Qualität und einen größtmöglichen Kontrast der Bilder Wert gelegt. Beispiele für Bilder mit Druckartefakten oder Anschnitte anderer Schichten zeigt Abbildung 2. Die Bilder in der engeren Auswahl wurden nun genauestens auf Übereinstimmungen

geprüft. Eine mehrfache Analyse genau derselben Lokalisation sollte vermieden werden. In einer vorangegangenen Studie wurde empfohlen, eine Mittelung von mindestens 5 Bildern von unterschiedlichen kornealen Lokalisationen zu verwenden. Dies trägt dazu bei, die Reproduzierbarkeit zu steigern und ist unerlässlich für die Erfassung von klinisch aussagekräftigen Daten (120). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Mindestanzahl von 6 Bildern und ein Maximum von 20 Bildern pro Auge für die Analyse der kornealen Nervenfasern festgelegt.

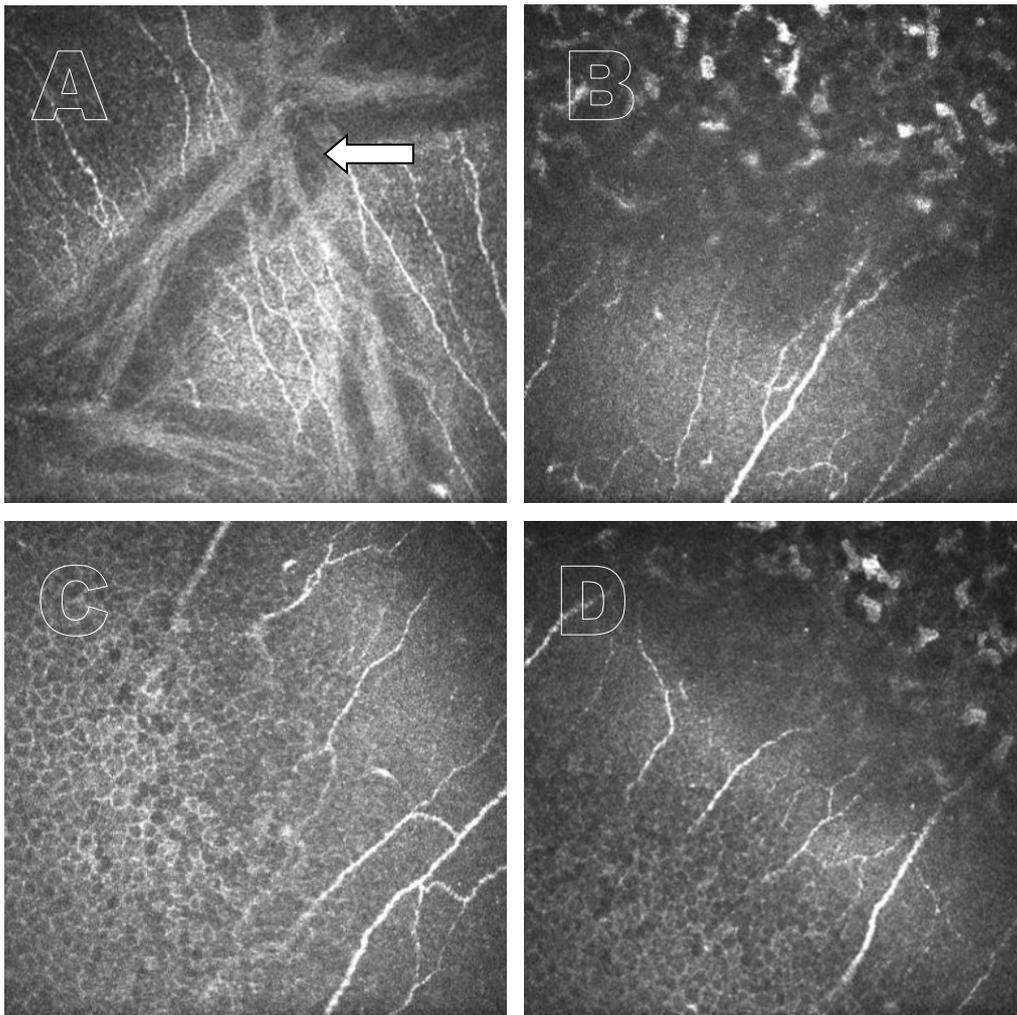


Abb. 2: Bildauswahl

Die Abbildung veranschaulicht Bilder, die von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Sie zeigten Kompressionsartefakte (A), Anschnitte von Stroma (B), von Epithel (C) oder sowohl von Stroma als auch Epithel (D).

Das automatische Auswertungsprogramm ACCMetrics

Zur automatisierten Quantifizierung der Hornhautinnervation wurde die Analysesoftware ACCMetrics (ACCMetrics Image Analysis tool, Universität

Manchester, Großbritannien, Version Juni 2015) mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Rayaz Malik genutzt. Das Programm hat in den letzten Jahren sowohl in der Forschung als auch in der Praxis immer mehr an Bedeutung gewonnen. Es handelt sich hierbei um ein empfindliches Werkzeug, das die kornealen Nervenfasern in KKM-Bildern identifizieren und charakterisieren kann. Es hat sich gezeigt, dass die Leistung des Programms ähnlich der Leistung der manuellen Quantifizierung ist, die jeweils erhobenen Parameter korrelierten signifikant. Darüber hinaus liegen die Ergebnisse bei der automatisierten Methode im Vergleich deutlich schneller vor und die Reproduzierbarkeit ist verbessert (106, 121). Durch das Programm ACCMetrics können objektive Messungen realisiert werden, die Zuverlässigkeit zwischen verschiedenen Beurteilern gesteigert und Inkonsistenzen beseitigt werden (122). Dies erleichtert die Erlangung vergleichbarer Ergebnisse in verschiedenen Forschungseinrichtungen bzw. Kliniken. Das automatisierte Verfahren hat ermöglicht, dass die KKM praktikabel in der Praxis und klinischen Forschung angewendet werden kann. Die Methode hat sich bereits bei Krankheitsbildern durchgesetzt. Es ist ein zuverlässiges, objektives und reproduzierbares automatisches Verfahren, um beispielsweise diabetische Neuropathien zu erkennen (107).

Die automatische Quantifizierung der Nervenfasern erfolgt in einem zweistufigen Prozess:

- (1) Es erfolgt eine Verbesserung der Bildqualität und die Identifizierung der Nervenfasern durch das Herausfiltern von Hintergrundstrukturen wie Rauschen und darunterliegendes Bindegewebe.
- (2) Anschließend werden die morphometrischen Parameter gemessen. Während dieser Quantifizierung werden sämtliche Endpunkte und Verzweigungspunkte der erkannten Nervenfasern herausgefiltert. Daraus wird eine Konnektivitätskarte generiert. Indem die Abschnitte in der Karte dann miteinander verbunden werden, kann eine Kategorisierung in Hauptnerven oder Nervenäste erfolgen (107, 122).

Abbildung 3 zeigt ein Beispielbild der Auswertung mittels ACCMetrics.

Folgende Parameter werden mittels ACCMetrics extrahiert:

- *Corneal nerve fibre density (CNFD)* = Anzahl an Hauptnerven/mm² (Anzahl/mm²)
- *Corneal nerve branch density (CNBD)* = Anzahl der Aufzweigungen zwischen den Hauptnerven und den Nervenabzweigungen pro mm² (Anzahl/mm²)
- *Corneal nerve fibre length (CNFL)* = totale Länge aller Nervenfasern und Äste (mm/mm²)
- *Corneal nerve fibre total branch density (CTBD)* = absolute Verzweigungsdichte, absolute Anzahl an Verzweigungspunkten (Anzahl/mm²)
- *Corneal nerve fibre area (CNFA)* = die gesamte Fläche der Hornhautnervenfasern ((μm^2) bzw. mm²/mm²)
- *Corneal nerve fibre width (CNFW)* = die durchschnittliche Breite der Hornhautnervenfasern ((μm) bzw. mm/mm²)

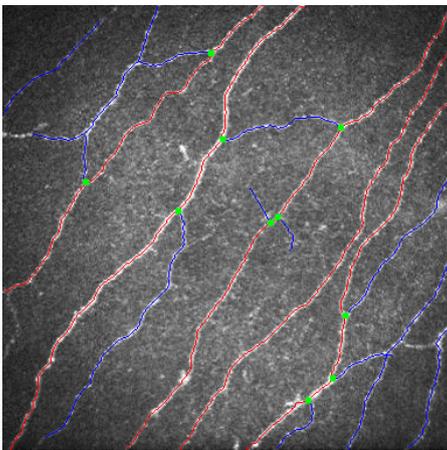


Abb. 3: Bildauswertung mittels ACCMetrics

Das Bild zeigt die automatische Auswertung der Nervenfasern mittels ACCMetrics. In rot sind die Hauptnervenfasern dargestellt, in blau die Nervenäste und in grün die Nervenfaserverzweigungspunkte.

Analyse der Zellinfiltration

Die Auswertung der kornealen Zellinfiltration erfolgte rein manuell. Hierfür wurden pro Auge 6 Bilder analysiert. Die Bilder stammten aus dem Pool der bereits für die Nervenfaserquantifizierung verwendeten Bilder. In einer vorangegangenen Forschungsarbeit zur konfokalen kornealen Mikroskopie bei

Patienten mit immunvermittelten Neuropathien wurden die Zellen anhand ihrer Morphologie bereits in vier Kategorien eingeteilt (117, 118).

Zunächst wurde zwischen dendritischen und nicht-dendritischen Zellen unterschieden. Längliche (aktivierte) Zellen wurden als dendritische Zellen bezeichnet. Eine Zellausziehung war dann als Dendrit zu werten, wenn die Länge mindestens $\frac{1}{3}$ des Zellquerschnitts maß. Nur Zellen mit deutlichen dendritischen Ausläufern oder sehr länglicher bzw. deformierter Form wurden als dendritische Zellen gewertet. Ein Längs-zu-Quer-Quotient von über 2 galt als Anhaltspunkt. Dendritische Zellen zeigten Anzeichen einer Zellaktivierung. Des Weiteren wurden die Zellen in nervennahe und periphere Zellen unterteilt. Als nervennah wurden die Zellen dann bezeichnet, wenn ein unmittelbarer Kontakt zu einem Nerven erkennbar war. Lag keinerlei Nervenfaserkontakt vor, wurden die Zellen als peripher deklariert.

Dementsprechend wurden morphologisch vier Zellkategorien definiert:

- *Nondendritic cells without fiber contact (NCP)* = **Nicht-dendritische periphere Zellen** (ohne Nervenfaserkontakt/nervenfern)
- *Nondendritic cells with fiber contact (NCF)* = **Nicht-dendritische nervennahe Zellen** (mit Nervenfaserkontakt/nervennah)
- *Dendritic cells without fiber contact (DCP)* = **Dendritische periphere Zellen** (ohne Nervenfaserkontakt/nervenfern)
- *Dendritic cells with fiber contact (DCF)* = **Dendritische nervennahe Zellen** (mit Nervenfaserkontakt/nervennah)

Zusätzlich wurde die Summe der Zellen berechnet (*Total cell number*) = DCF+DCP+NCF+NCP. In der Abbildung 4 werden die vier verschiedenen Zellkategorien veranschaulicht.

Die manuelle Zellauszählung der einzelnen Zellkategorien erfolgte mit Hilfe des Programms „Image J“ (Version 1.51f, Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National

Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA). Die jeweilige Summe der ausgezählten Zellen musste mit dem Vergrößerungsfaktor 5,812939 multipliziert werden, um die entsprechende Anzahl pro mm² zu erhalten.

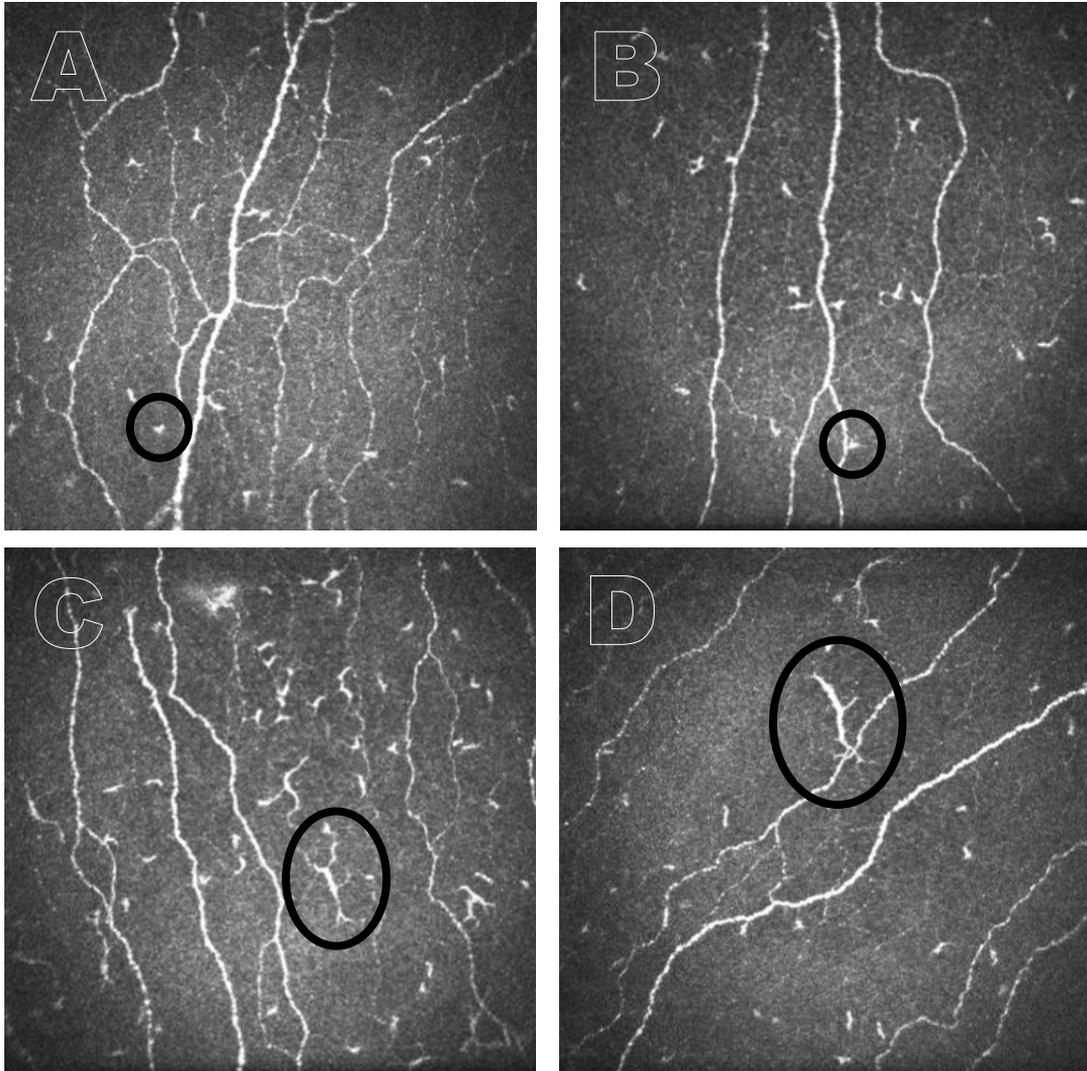


Abb. 4: Beispiele für die vier Zellkategorien

Das Bild zeigt jeweils eingekreist eine nicht-dendritische Zelle ohne Nervenfaserkontakt (A), eine nicht-dendritische Zelle mit Nervenfaserkontakt (B), eine dendritische Zelle ohne Nervenfaserkontakt (C) und eine dendritische Zelle mit Nervenfaserkontakt (D).

2.6 Datenbank

Es erfolgte eine pseudonymisierte Datensicherung in Exceltabellen (Microsoft® GmbH, München, Deutschland). Die Abbildungen wurden mittels SPSS Statistics 20 (IBM) erstellt und bearbeitet.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS Statistics 20 (IBM) durchgeführt. Für jeden Datensatz erfolgte eine deskriptive Statistik. Mittelwert, Standardabweichung (SD) und 95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert wurden berechnet. Vor der weiteren statistischen Auswertung erfolgte eine Überprüfung der vorliegenden Daten auf Normalverteilung. Bei nicht normalverteilten Daten wurden Unterschiede in den KKM-Parametern zwischen Kopf- bzw. Gesichtsschmerzpatienten und Kontrollen mittels zweiseitigem Mann-Whitney *U* Test untersucht. Die Analyse von Abweichungen zwischen Subgruppen erfolgte auf die gleiche Weise. Zweiseitige nichtparametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob Unterschiede in den KKM-Parametern zwischen der ipsilateralen und der kontralateralen Kornea der Kopf- und Gesichtsschmerzpatienten vorliegen. Lag Normalverteilung vor, wurden t-Tests für zwei unabhängige Stichproben bzw. für verbundene Stichproben durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von <0.05 wurde festgelegt. Zudem wurde die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen angewendet. Probanden mit fehlenden Daten wurden aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse mittels Boxplots dargestellt, die das 1. Quartil, den Median, das 3. Quartil sowie potenzielle Ausreißer visualisieren.

2.8 Mitwirkung

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie und der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Zudem entstand die Arbeit in Vernetzung und Dialog mit Prof. Malik von der Universität Manchester in Großbritannien, der mit seiner Expertise auf dem Gebiet der KKM mit Rat zur Seite stand.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten mit Trigeminusneuralgie

3.1.1 Das Patientenkollektiv

Elf Patienten mit TN wurden mit elf altersentsprechenden gesunden Kontrollprobanden verglichen. Dabei lag das Median Alter des Patientenkollektivs bei 58.43 [Interquartilsabstand (IQA) 48.63–62.43] Jahren, während es in der Kontrollgruppe bei 58.53 (IQA 48.56–62.77) Jahren lag. Bei den Patienten mit TN variierte der betroffene Nerv (V1-V3); zum Teil lag ein Gefäß-Nerven Kontakt vor (siehe Tabelle 7).

Merkmale der Patienten		TN (<i>n</i> = 11)
Median Alter in Jahren (IQA):		58.43 (48.63–62.43)
Geschlecht:	männlich	4 (36 %)
	weiblich	7 (64 %)
Betroffene Seite:	rechts	3 (27 %)
	links	8 (73 %)
	beidseits	0 (0 %)
Betroffener Nerv:	V1	4 (36 %)
	V2	11 (100%)
	V3	5 (45 %)
Gefäß-Nerven Konflikt:		6 (55 %)
Median Dauer der diagnostizierten TN in Jahren (IQA):		5.97 (2.50–10.04)

Tabelle 7: Merkmale der Trigeminusneuralgie-Patienten

Merkmale der elf Patienten mit Trigeminusneuralgie (TN). Aufgezeigt sind die absolute Anzahl mit Prozentangabe oder der Median mit Interquartilsabstand (IQA). Modifiziert nach Lee et al. (1)

3.1.2 Patienten mit Trigeminusneuralgie versus Kontrollprobanden

In der Auswertung zeigten sich die Nervenfaserverparameter, korneale Nervenfaserdichte (CNFD) und korneale Nervenfaserlänge (CNFL), signifikant niedriger in der ipsilateralen Kornea der Patienten mit TN im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Mittelwerte der weiteren Nervenfaserverparameter waren in der Gruppe der Patienten mit TN nicht signifikant verändert im Vergleich zu der Gruppe der Kontrollprobanden. Bezüglich der Zelldichte zeigte sich in keiner Zellreihe ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit TN und der Kontrollgruppe (Tabelle 8 und Abbildung 5).

	Kontrollgruppe (n = 11)	TN (n = 11)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	31.15 ± 4.27	22.41 ± 5.69	<i>P</i> < 0.01
CNBD (Anzahl/mm ²)	41.23 ± 15.04	27.89 ± 19.08	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	18.06 ± 2.45	13.61 ± 3.58	<i>P</i> < 0.05
CTBD (Anzahl/mm ²)	56.94 ± 17.96	43.09 ± 29.76	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0061 ± 0.0011	0.0057 ± 0.0021	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.81 ± 1.22	19.80 ± 0.51	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	5.26 ± 4.08	7.31 ± 7.56	n.s.
NCF (Anzahl/mm ²)	3.34 ± 3.84	4.14 ± 3.22	n.s.
DCP(Anzahl/mm ²)	5.79 ± 4.98	15.24 ± 14.01	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	15.01 ± 14.58	16.03 ± 17.31	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	29.39 ± 22.94	42.72 ± 37.51	n.s.

Tabelle 8: Ergebnisse der KKM von Kontrollpersonen im Vergleich zu TN-Patienten

Die erhobenen Werte der Kontrollpersonen werden mit den Werten der ipsilateralen, schmerz betroffenen Seite bei Patienten mit Trigeminusneuralgie (TN) verglichen. Die Ergebnisse werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0,05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt. Modifiziert nach Lee et al. (1).

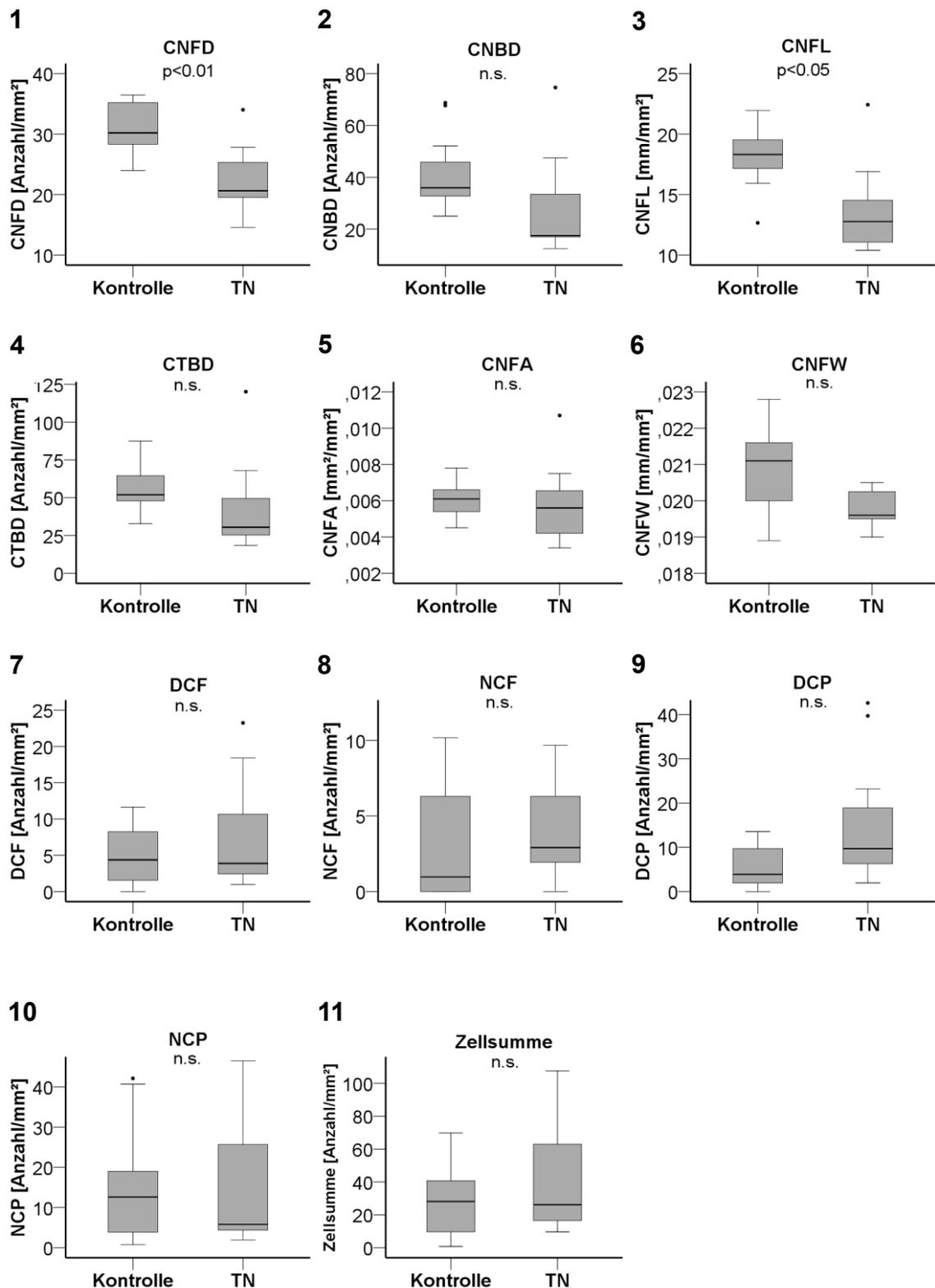


Abb. 5: KKM bei Trigemineuralgie-Patienten

Vergleich der ipsilateralen Kornea der Trigemineuralgie-Patienten (TN; $n = 11$) mit gesunden Kontrollprobanden ($n = 10$). Dargestellt ist der Box-Plot der kornealen Nervenfaserdichte (CNFD) (1), Verzweigungsdichte (CNBD) (2), korneale Nervenfaserlänge (CNFL) (3), Gesamtverzweigungsdichte (CTBD) (4), korneale Nervenfaserfläche (CNFA) (5), korneale Nervenfaserbreite (CNFW) (6) sowie der dendritischen nervennahen Zellen (DCF) (7), der

nichtdendritischen nervennahen Zellen (NCF) (8), der dendritischen peripheren Zellen (DCP) (9), der nichtdendritischen peripheren Zellen (NCP) (10) und der Anzahl der Gesamtzellen (Zellsumme) (11). *P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

3.1.3 Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten

Des Weiteren wurde die ipsilaterale Kornea mit der kontralateralen Seite der Patienten mit TN verglichen. Sowohl die Parameter für die Nervenfasern als auch für die dendritischen Zellen zeigten sich dabei vergleichbar (siehe Tabelle 9).

	TN ipsilateral (n = 11)	TN kontralateral (n = 11)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	22.41 ± 5.69	21.70 ± 7.81	n.s.
CNBD (Anzahl/mm ²)	27.89 ± 19.08	27.41 ± 16.63	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	13.61 ± 3.58	12.98 ± 4.06	n.s.
CTBD (Anzahl/mm ²)	43.09 ± 29.76	40.02 ± 22.76	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0057 ± 0.0021	0.0052 ± 0.0017	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	19.80 ± 0.51	19.86 ± 0.69	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	7.31 ± 7.56	5.37 ± 5.33	n.s.
NCF (Anzahl/mm ²)	4.14 ± 3.22	2.99 ± 2.58	n.s.
DCP (Anzahl/mm ²)	15.24 ± 14.01	14.27 ± 11.19	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	16.03 ± 17.31	12.68 ± 10.60	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	42.72 ± 37.51	35.32 ± 22.18	n.s.

Tabelle 9: Ergebnisse der KKM von der ipsi- und kontralateralen Kornea der TN-Patienten
Die Ergebnisse werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt. Modifiziert nach Lee et al. (1).

3.1.4 Subgruppenanalysen

In einer Subgruppenanalyse wurde untersucht, inwieweit die klinische Beteiligung des Nervus ophthalmicus (V1) zu Unterschieden in den Ergebnissen der konfokalen Korneamikroskopie führt. Es konnte kein Unterschied zwischen TN-Patienten mit (*n* = 4) und ohne (*n* = 7) klinischer Beteiligung des V1 festgestellt werden (siehe Tabelle 10).

	TN mit Beteiligung von V1 (<i>n</i> = 4)	TN ohne Beteiligung von V1 (<i>n</i> = 7)	<i>P</i> -Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	20.33 ± 4.07	23.59 ± 6.42	n.s.
CNBD (Anzahl/mm ²)	26.72 ± 14.92	28.56 ± 22.22	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	12.62 ± 2.07	14.17 ± 4.26	n.s.
CTBD (Anzahl/mm ²)	41.73 ± 20.45	43.87 ± 35.57	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0055 ± 0.0015	0.0059 ± 0.0025	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.03 ± 0.46	19.67 ± 0.52	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	8.24 ± 7.97	6.78 ± 7.91	n.s.
NCF (Anzahl/mm ²)	5.09 ± 4.43	3.60 ± 2.55	n.s.
DCP (Anzahl/mm ²)	24.46 ± 19.35	9.97 ± 7.14	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	24.95 ± 20.72	10.93 ± 14.19	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	62.73 ± 51.18	31.28 ± 24.80	n.s.

Tabelle 10: Ergebnisse der TN-Patienten mit und ohne Beteiligung von V1

Die Ergebnisse der konfokalen Korneamikroskopie von der ipsilateralen Kornea der Patienten mit TN mit und ohne klinische Beteiligung von V1 werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt. Modifiziert nach Lee et al. (1).

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden TN-Patienten mit (*n* = 6) und ohne (*n* = 5) Gefäß-Nerven-Kontakt miteinander verglichen. Dabei konnte kein Unterschied für die ipsilateralen KKM-Parameter zwischen den beiden Untergruppen detektiert werden (siehe Tabelle 11).

	TN mit Gefäß- Nerven-Kontakt (n = 6)	TN ohne Gefäß- Nerven-Kontakt (n = 5)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	23.12 ± 3.00	21.55 ± 8.25	n.s.
CNBD (Anzahl/mm ²)	26.93 ± 14.23	29.06 ± 25.57	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	13.24 ± 2.49	14.05 ± 4.88	n.s.
CTBD (Anzahl/mm ²)	38.85 ± 20.28	48.18 ± 40.50	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0054 ± 0.0017	0.0061 ± 0.0027	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.03 ± 0.45	19.52 ± 0.46	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	4.68 ± 6.78	10.46 ± 7.91	n.s.
NCF (Anzahl/mm ²)	2.91 ± 3.57	5.62 ± 2.21	n.s.
DCP (Anzahl/mm ²)	12.92 ± 13.77	18.02 ± 15.37	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	12.27 ± 13.22	20.54 ± 22.00	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	32.78 ± 36.27	54.64 ± 39.33	n.s.

Tabelle 11: Ergebnisse der TN-Patienten mit und ohne Gefäß-Nerven-Kontakt

Die Ergebnisse der konfokalen Korneamikroskopie von der ipsilateralen Kornea der Patienten mit TN mit und ohne Gefäß-Nerven-Kontakt werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt. Modifiziert nach Lee et al. (1).

3.2 Patienten mit Clusterkopfschmerz

3.2.1 Das Patientenkollektiv

Es wurden 36 Patienten mit CK mit 36 gleichaltrigen gesunden Kontrollprobanden verglichen. Das Alter der CK-Patienten ($M = 44.34$, $SD = 10.83$) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollprobanden ($M = 44.61$, $SD = 10.91$); $t(70) = -0.11$, $p = 0.914$, zweiseitig getestet. Zuvor wurde mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Der Altersmedian des

Patientenkollektivs betrug 44.07 (IQA 38.91 – 49.38) Jahre und in der Kontrollgruppe 45.99 (IQA 38.69 – 50.98) Jahre (siehe Tabelle 12).

Merkmale der Patienten		Cluster (<i>n</i> = 36)
Median Alter in Jahren (IQA):		44.07 (38.91 – 49.38)
Geschlecht:	männlich	29 (80.56 %)
	weiblich	7 (19.44 %)
Betroffene Seite:	rechts	15 (41.67 %)
	links	15 (41.67 %)
	wechselnd	6 (16.67 %)
Inside/outside bout:	inside	20 (55.56 %)
	outside	16 (44.44 %)
Verlaufsform:	Episodisch	26 (72.22 %)
	chronisch	10 (27.78 %)
Median Dauer des diagnostizierten Clusters in Jahren (IQA):		8.88 (3.82 – 15.40)

Tabelle 12: Merkmale der Clusterkopfschmerz Patienten

Die Merkmale der 36 Patienten mit Clusterkopfschmerz werden als absolute Anzahl mit Prozentangabe oder als Median mit Interquartilsabstand (IQA) aufgezeigt.

3.2.2 Patienten mit Clusterkopfschmerz versus Kontrollprobanden

Die ipsilaterale, vom Schmerz betroffene Seite wurde mit den gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es konnte eine Verminderung von kornealen Nervenfaserverparameter bei Patienten mit CK festgestellt werden. Die statistische Analyse ergab, dass sich folgende Nervenfaserverparameter in der ipsilateralen Kornea der Patienten mit CK im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant reduziert zeigten (siehe Abb. 6):

- CNFD (Kontrollen: *Mdn* = 31.14, *M* = 30.89, *SD* = 7.10; Cluster: *Mdn* = 25.33, *M* = 24.77, *SD* = 6.83; *U* = 348.00, *z* = -3.38, *p* = <0.01, 2-seitig)
- CNFL (Kontrollen: *Mdn* = 18.21, *M* = 17.87, *SD* = 3.14; Cluster: *Mdn* = 14.73, *M* = 14.39, *SD* = 3.61; *U* = 308.00, *z* = -3.83, *p* = <0.001, 2-seitig)

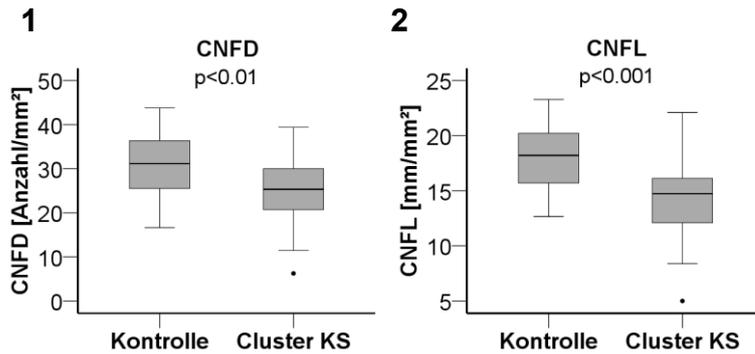


Abb. 6: Korneale Nervenfaserparameter bei Clusterkopfschmerzpatienten

Vergleich der ipsilateralen Kornea der Clusterkopfschmerzpatienten (Cluster KS; $n = 36$) mit gesunden Kontrollprobanden (Kontrolle, $n = 36$). Dargestellt ist der Box-Plot der kornealen Nervenfaserdichte (CNFD) (1) und der korneale Nervenfaserlänge (CNFL) (2). P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

Darüber hinaus stellte sich heraus, dass die ipsilaterale Kornea der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden vermehrt korneale Zellen aufwies. Die Zelldichte der dendritischen Zellen zeigte sich sowohl peripher als auch nervennah erhöht und auch die nicht aktivierten Zellen zeigten sich nervennah bei den Patienten mit CK im Vergleich zu den Kontrollprobanden gehäuft (siehe Abb. 7):

- NCF (Kontrollen: $Mdn = 3.10$, $M = 4.36$, $SD = 4.73$; Cluster: $Mdn = 5.33$, $M = 9.93$, $SD = 11.11$; $U = 411.00$, $z = -2.68$, $p < 0.05$, 2-seitig),
- DCF (Kontrollen: $Mdn = 2.62$, $M = 5.50$, $SD = 7.11$; Cluster: $Mdn = 7.75$, $M = 13.89$, $SD = 15.95$; $U = 368.00$, $z = -3.16$, $p < 0.01$, 2-seitig),
- DCP (Kontrollen: $Mdn = 4.12$, $M = 8.70$, $SD = 13.14$; Cluster: $Mdn = 10.66$, $M = 17.65$, $SD = 19.05$; $U = 360.50$, $z = -3.24$, $p < 0.01$, 2-seitig),
- Zellsumme (Kontrollen: $Mdn = 25.19$, $M = 35.84$, $SD = 36.69$; Cluster: $Mdn = 46.02$, $M = 68.65$, $SD = 69.79$; $U = 396.00$, $z = -2.84$, $p < 0.05$, 2-seitig).

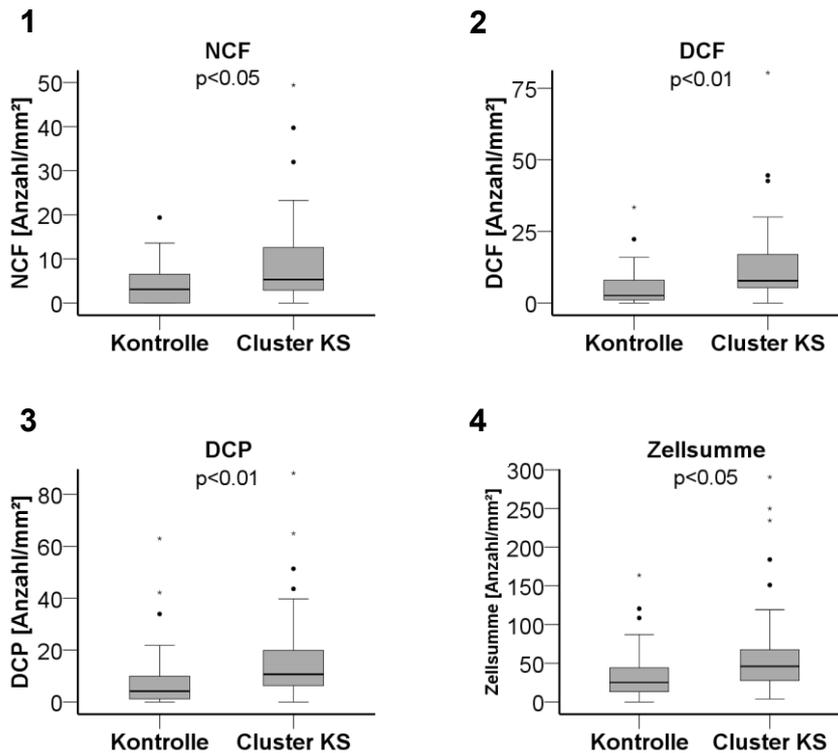


Abb. 7: Korneale Zellinfiltrate bei Clusterkopfschmerzpatienten

Vergleich der ipsilateralen Kornea der Clusterkopfschmerzpatienten (Cluster KS; $n = 36$) mit gesunden Kontrollprobanden (Kontrolle, $n = 36$). Dargestellt ist der Box-Plot der nicht-dendritischen nervennahen Zellen (NCF) (1), der dendritischen nervennahen Zellen (DCF) (2), der dendritischen peripheren Zellen (DCP) (3) sowie der Anzahl der Gesamtzellen (Zellsumme) (4). P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 8 zeigt Bilder mit Beispielaufnahmen der KKM von Clusterpatienten im Vergleich zu Kontrollprobanden. Bei Betrachtung der Bilder fallen die reduzierten kornealen Nervenfasern sowie die vermehrte Zellinfiltration des Clusterkopfschmerzpatienten im Vergleich zu dem gesunden Kontrollprobanden auf.

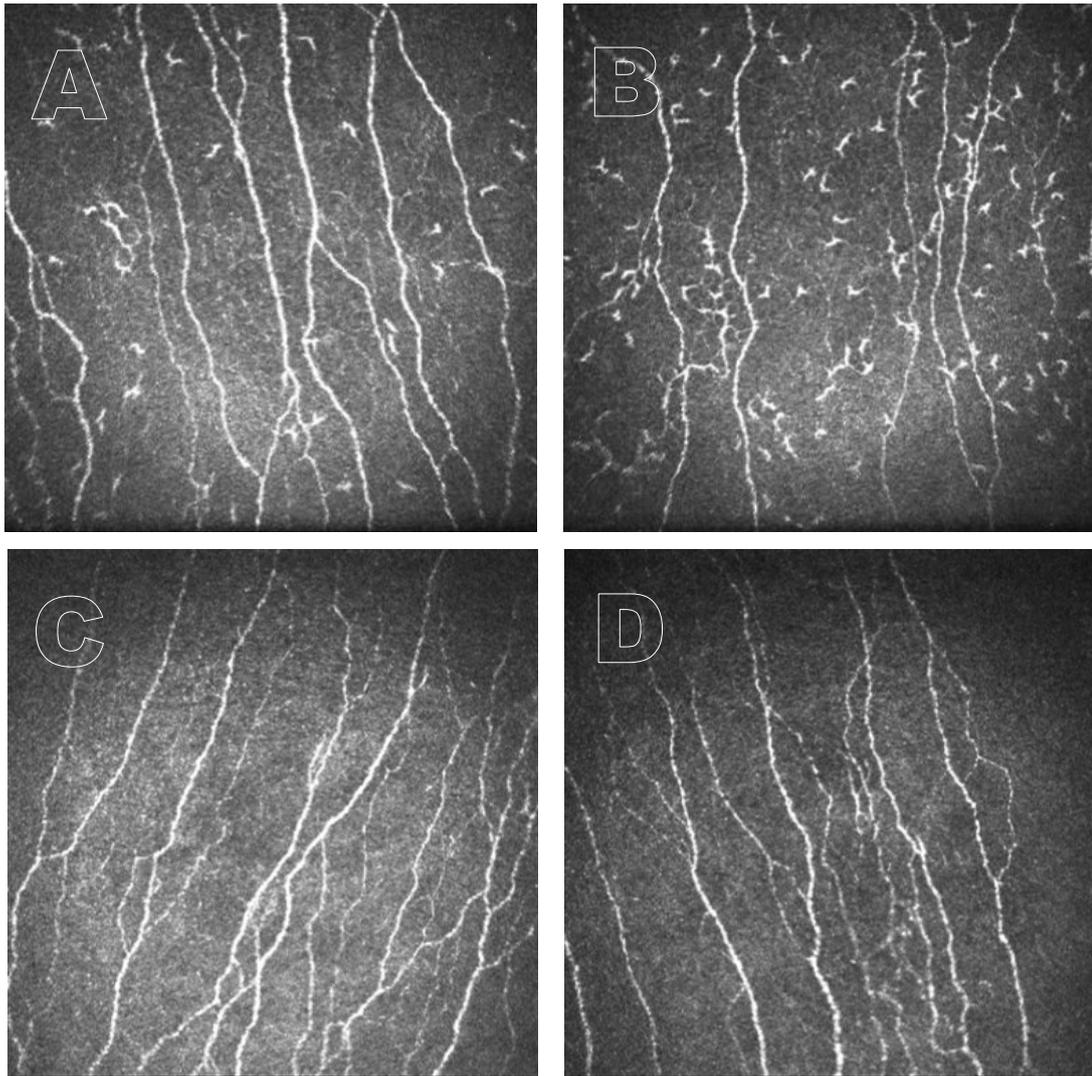


Abb. 8: Beispiel Aufnahmen der KKM von Clusterpatienten im Vergleich zu Kontrollen

Die KKM-Aufnahmen zeigen reduzierte korneale Nervenfasern und vermehrte Zellinfiltration in der ipsilateralen (A) und kontralateralen (B) Kornea von einem Clusterkopfschmerzpatienten im Vergleich zu dem linken (C) und rechten (D) Auge eines gesunden Kontrollprobanden.

3.2.3 Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten

Zum Vergleich der ipsilateralen mit der kontralateralen Kornea der Patienten mit CK wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen die betroffene Seite wechselte, beziehungsweise in der Vergangenheit gewechselt hatte. So wurden 29 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, bei denen in den Clusterepisoden immer nur dieselbe Seite von Schmerz betroffen war. Hierbei zeigte die Analyse, dass die kornealen Nervenfasernparameter und die Zelldichte zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Kornea vergleichbar waren

(ipsilateral vs. Kontralateral, p-Werte nach Bonferroni korrigiert: CNFD: $p = 1.000$, CNBD: $p = 1.000$, CNFL: $p = 1.000$, CTBD: $p = 1.000$, CNFA: $p = 1.000$, CNFW: $p = 1.000$, NCP: $p = 1.000$, NCF: $p = 1.000$, DCF: $p = 1.000$, DCP: $p = 0.649$, Zellsomme: $p = 1.000$).

3.2.4 Longitudinaler Vergleich

Bei neun Patienten mit CK wurde die KKM ein zweites Mal durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen erster und zweiter Messung lag im Median bei 4.77 (IQA 4.02 – 5.54) Monaten. Dabei war ein Patient bei beiden Messungen *outside bout*, ein Patient jeweils *inside bout* sowie sieben Patienten bei der ersten Messung *inside bout* und bei der zweiten Messung *outside bout*. Beim Vergleich der ipsilateralen Kornea zwischen erster und zweiter Messung konnte kein signifikanter Unterschied in den Parametern festgestellt werden (1. Messung versus 2. Messung ipsilateral, p-Werte nach Bonferroni korrigiert: CNFD: $p = 1.000$, CNBD: $p = 1.000$, CNFL: $p = 1.000$, CTBD: $p = 1.000$, CNFA: $p = 1.000$, CNFW: $p = 1.000$, NCP: $p = 0.693$, NCF: $p = 1.000$, DCF: $p = 1.000$, DCP: $p = 1.000$, Zellsomme: $p = 1.000$). Auch beim Vergleich der kontralateralen Kornea der Patienten ($n = 6$, bei drei Patienten waren beide Seiten betroffen) wurde kein Unterschied der Parameter zwischen den beiden Messzeitpunkten detektiert (1. Messung versus 2. Messung kontralateral, p-Werte nach Bonferroni korrigiert: CNFD: $p = 1.000$, CNBD: $p = 1.000$, CNFL: $p = 1.000$, CTBD: $p = 1.000$, CNFA: $p = 1.000$, CNFW: $p = 1.000$, NCP: $p = 1.000$, NCF: $p = 1.000$, DCF: $p = 1.000$, DCP: $p = 1.000$, Zellsomme: $p = 1.000$).

Des Weiteren sollte untersucht werden, inwieweit es zu Veränderungen der kornealen Parameter in Abhängigkeit von einer bestehenden Clusterepisode beziehungsweise deren Absenz kommt. So wurde in einer Subgruppenanalyse die Kornea der sieben Patienten longitudinal untersucht, die sich bei der ersten Messung *inside bout* befanden und bei der zweiten Messung *outside bout*. Die letzte Clusterattacke lag dabei mindestens sechs Wochen zurück. Sowohl die Nervenfaserverparameter als auch die kornealen Zellparameter zeigten sich zwischen den beiden Messungen auf der ipsilateralen Kornea vergleichbar. Ebenfalls wurde in der statistischen Analyse kein Unterschied der

kontralateralen Kornea ($n = 5$) zwischen *inside bout* (1. Messung) und *outside bout* (2. Messung) festgestellt (siehe Abb. 9).

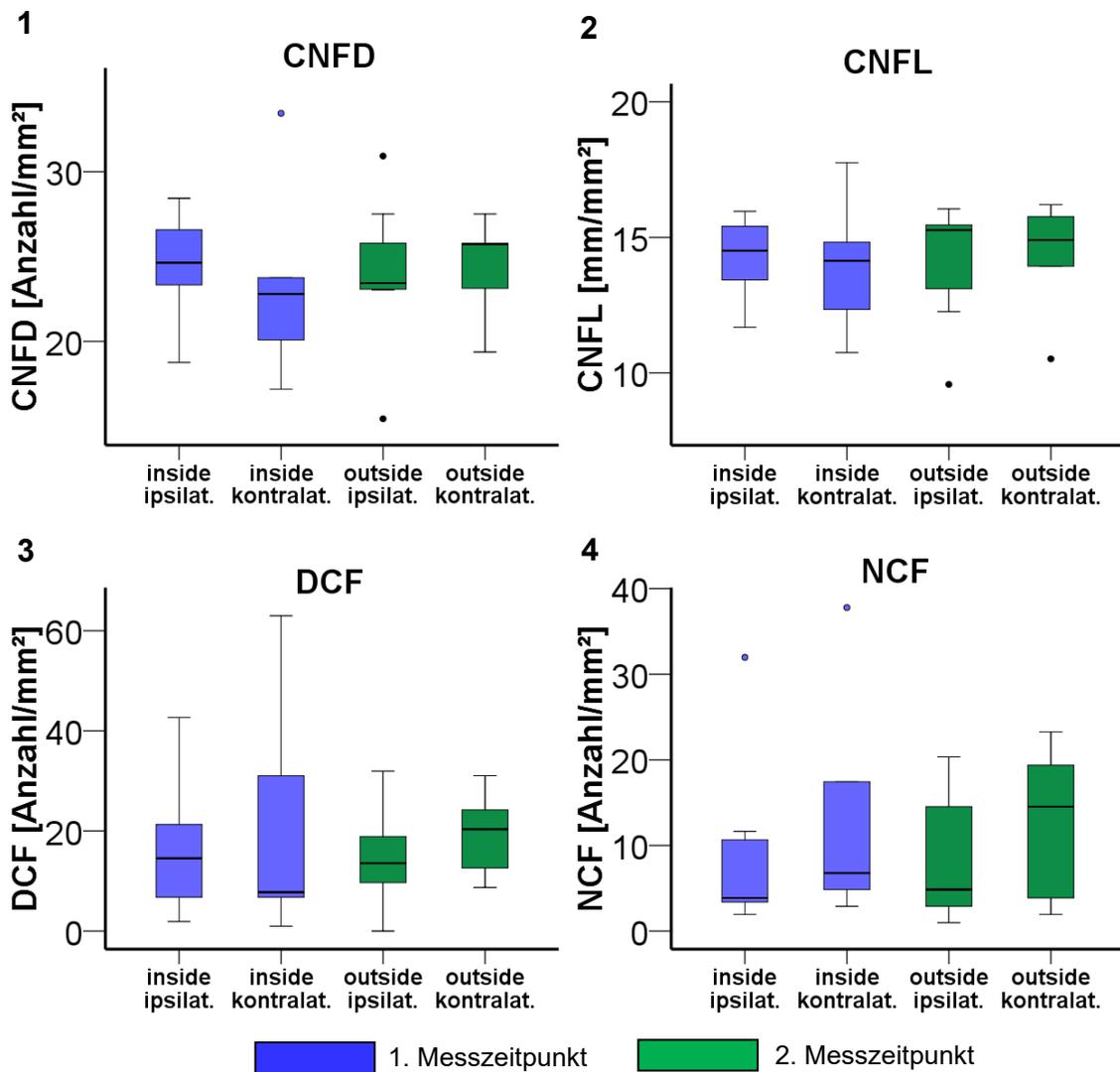


Abb. 9: KKM von Clusterpatienten *inside* versus *outside* bout

Vergleich der ipsilateralen (ipsilat., $n = 7$) und kontralateralen (kontrat., $n = 5$) Kornea von Clusterkopfschmerzpatienten innerhalb (*inside*; 1. Messzeitpunkt) und außerhalb (*outside*, 2. Messzeitpunkt) einer Clusterepisode. Dargestellt ist der Box-Plot für die korneale Nervenfaserdichte (CNFD) (1) und die korneale Nervenfaserlänge (CNFL) (2), die dendritischen nervennahen Zellen (DCF) und die nicht-dendritischen nervennahen Zellen (NCF) (4).

3.3 Patienten mit Migräne

3.3.1 Das Patientenkollektiv

Es wurden 30 Patienten mit Migränekopfschmerz mit einer gesunden, altersangepassten Kontrollgruppe von ebenfalls 30 Probanden verglichen. Das Alter der Migränepatienten ($M = 40.14$, $SD = 11.89$) war in der statistischen Analyse mit dem Alter der Kontrollprobanden vergleichbar ($M = 40.42$, $SD = 12.26$); $t(58) = -0.09$, $p = 0.928$, zweiseitig getestet. Zuvor konnte mittels Shapiro-Wilk Test Normalverteilung angenommen werden. Das Median Alter des Patientenkollektivs betrug 41.42 (29.45 – 51.40) Jahre und in der Kontrollgruppe 41.68 (IQA 29.80 – 51.85) Jahre (siehe Tabelle 13).

Merkmale der Patienten		Migräne ($n = 30$)
Median Alter in Jahren (IQA):		41.42 (29.45 – 51.40)
Geschlecht:	männlich	5 (16.67 %)
	weiblich	25 (83.33 %)
Schmerzlokalisierung:	Rechte Seite	2 (6.67 %)
	Linke Seite	4 (13.33 %)
	einseitig (rechts/links)	19 (63.33 %)
	beidseits/holozephal	15 (50 %)
Verlaufsform:	episodisch	17 (56.67 %)
	chronisch	13 (43.33 %)
Median Dauer der diagnostizierten Migräne in Jahren (IQA):		4.66 (0.22 – 15.54)
Median Dauer seit Symptombeginn in Jahren (IQA):		20.35 (9.57 – 29.85)

Tabelle 13: Merkmal der Patienten mit Migränekopfschmerz

Die Merkmale der 30 Patienten mit Migränekopfschmerz werden als absolute Anzahl mit Prozentangabe oder als Median mit Interquartilsabstand (IQA) aufgezeigt.

3.3.2 Patienten mit Migränekopfschmerz versus Kontrollprobanden

Zum Vergleich der Migränepatienten mit gesunden Kontrollprobanden wurde als ipsilaterale Kornea die Seite der Patienten genommen, die stärker oder öfter

von Migränekopfschmerz betroffen war; waren beide Seiten gleichermaßen betroffen, wurde die rechte Kornea der Patienten zur Analyse hinzugezogen. Bei Testung auf Normalverteilung konnte für die kornealen Nervenfaserverparameter Normalverteilung angenommen werden, für die kornealen Zellparameter lag diese dagegen nicht vor. In der statistischen Analyse stellte sich heraus, dass Migränepatienten im Vergleich zu Gesunden eine Reduktion von kornealen Nervenfaserverparameter sowie eine Infiltration kornealer Zellen aufwiesen. Die Nervenfaserverparameter CNFD und CNFL zeigten sich im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant reduziert. Zudem wies die Kornea der betroffenen Patienten sowohl peripher als auch nervennah signifikant mehr dendritische Zellen auf (siehe Tabelle 14 und Abb. 10).

	Kontrollgruppe (n = 30)	Migräne (n = 30)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	30.70 ± 6.86	24.85 ± 8.02	<i>P</i> < 0.05
CNBD (Anzahl/mm ²)	43.40 ± 19.81	32.76 ± 17.79	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	17.80 ± 3.32	14.22 ± 4.26	<i>P</i> < 0.01
CTBD (Anzahl/mm ²)	61.48 ± 26.53	45.93 ± 24.51	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0064 ± 0.0018	0.0060 ± 0.0021	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.96 ± 1.18	20.25 ± 0.92	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	5.16 ± 6.06	14.08 ± 16.73	<i>P</i> < 0.05
NCF (Anzahl/mm ²)	3.51 ± 5.07	6.75 ± 8.07	n.s.
DCP (Anzahl/mm ²)	7.73 ± 12.84	18.73 ± 25.12	<i>P</i> < 0.01
NCP (Anzahl/mm ²)	16.43 ± 17.10	20.77 ± 21.05	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	32.84 ± 37.93	60.33 ± 56.73	n.s.

Tabelle 14: Ergebnisse der KKM von Kontrollpersonen im Vergleich zu Migränepatienten

Die erhobenen Werte der Kontrollpersonen werden mit den Werten der ipsilateralen, schmerz betroffenen Seite bei Patienten mit Migränekopfschmerz verglichen. Die Ergebnisse

werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt.

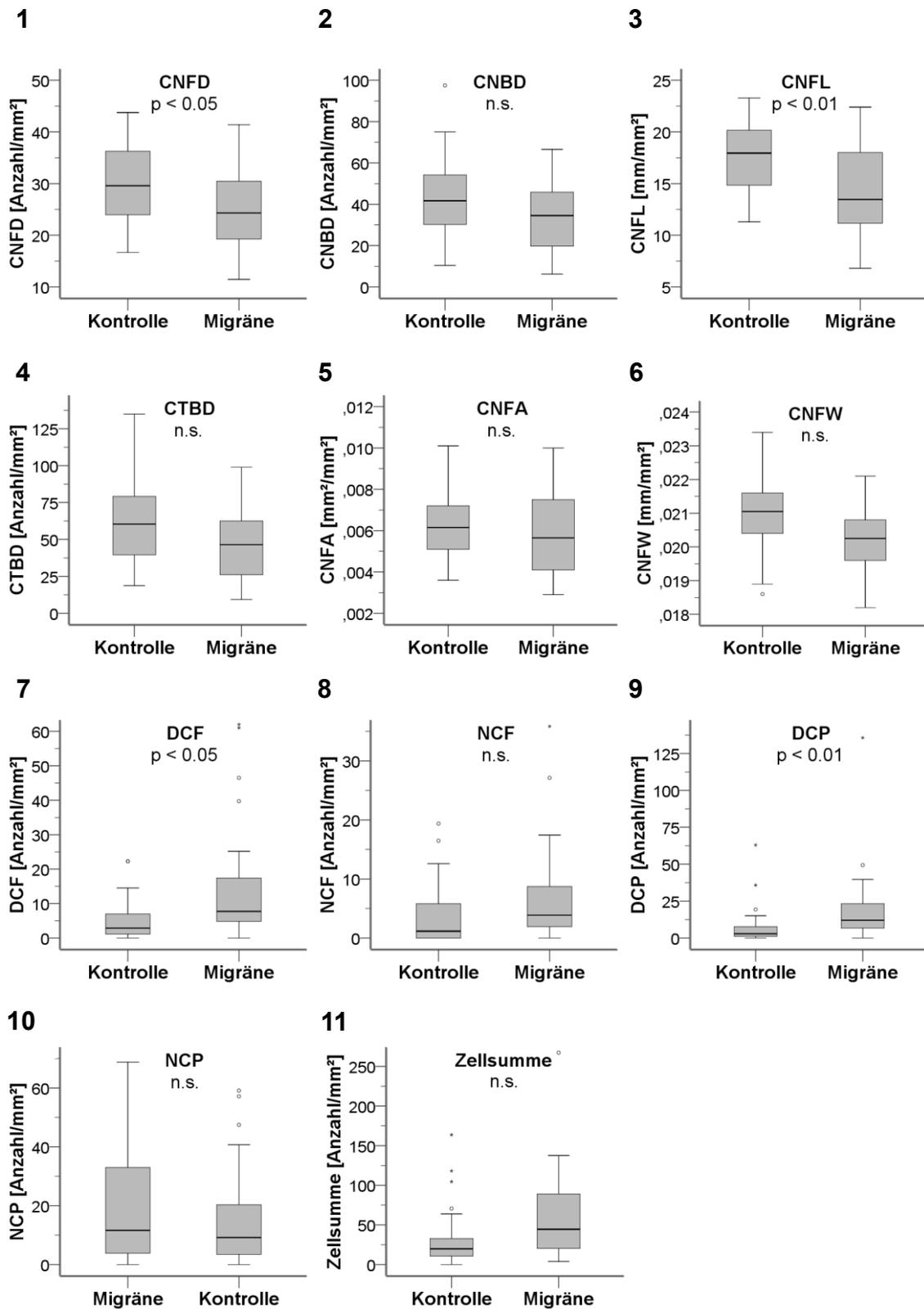


Abb. 10: KKM bei Migränepatienten

Vergleich der ipsilateralen Kornea der Migränekopfschmerzpatienten (*n* = 30) mit gesunden

Kontrollprobanden ($n = 30$). Dargestellt ist der Box-Plot der kornealen Nervenfaserdichte (CNFD) (1), Verzweigungsdichte (CNBD) (2), korneale Nervenfaserlänge (CNFL) (3), Gesamtverzweigungsdichte (CTBD) (4), korneale Nervenfaserfläche (CNFA) (5), korneale Nervenfaserbreite (CNFW) (6) sowie der dendritischen nervennahen Zellen (DCF) (7), der nichtdendritischen nervennahen Zellen (NCF) (8), der dendritischen peripheren Zellen (DCP) (9), der nichtdendritischen peripheren Zellen (NCP) (10) und der Anzahl der Gesamtzellen (Zellsumme) (11). P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

3.3.3 Ipsilaterale versus kontralaterale Kornea der Patienten

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern sich die erhobenen Parameter zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Kornea der Migränepatienten unterscheiden. Als ipsilaterale Seite wurde die stärker oder häufiger vom Migränekopfschmerz betroffene Seite angesehen. Als kontralaterale Seite wurde die weniger stark oder nicht von Migräne betroffene Seite definiert. Die erhobenen Werte zeigten sich in der statistischen Analyse zwischen den beiden Seiten vergleichbar. Die kontralaterale Seite wies tendenziell etwas höhere Werte in den Parametern für die Nervenfasern und Zelldichte auf als die ipsilaterale Seite. Signifikante Unterschiede ergaben sich dabei nicht (siehe Tabelle 15).

	Migräne ipsilateral (n = 30)	Migräne kontralateral (n = 30)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	24.85 ± 8.02	26.59 ± 7.36	n.s.
CNBD (Anzahl/mm ²)	32.76 ± 17.79	36.06 ± 16.78	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	14.22 ± 4.26	15.04 ± 4.06	n.s.
CTBD (Anzahl/mm ²)	45.93 ± 24.51	50.47 ± 23.94	n.s.
CNFA (µm ² /mm ²)	5.95 ± 2.06	6.12 ± 1.92	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.25 ± 0.92	20.34 ± 0.93	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	14.08 ± 16.73	14.47 ± 15.06	n.s.
NCF (Anzahl/mm ²)	6.75 ± 8.07	8.27 ± 12.74	n.s.
DCP(Anzahl/mm ²)	18.73 ± 25.12	20.28 ± 30.08	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	20.77 ± 21.05	21.22 ± 28.79	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	60.33 ± 56.73	64.23 ± 72.41	n.s.

Tabelle 15: Ergebnisse der ipsi- und kontralateralen Kornea der Patienten mit Migräne

Die Ergebnisse der KKM werden als Mittelwert, Standardabweichung und P-Wert (P-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt.

3.3.4 Subgruppenanalyse: Vergleich der Patienten mit und ohne Aura

Insgesamt 10 Patienten litten unter einer Migräne mit Aura. Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um Unterschiede zwischen Migränepatienten mit Aura ($n = 10$) und ohne Aura ($n = 20$) zu detektieren. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Nervenfaserverparameter im Bereich der ipsilateralen Kornea festgestellt werden. In Hinblick auf die Zellinfiltration zeigten sich in der Gruppe ohne bestehende Aura signifikant höhere Zahlen an nicht-dendritischen und dendritischen nervennahen Zellen sowie eine erhöhte Gesamtanzahl an kornealen Zellen. Die peripheren nicht-dendritischen und dendritischen Zellen waren in der Gruppe der Migränepatienten ohne Aura zwar tendenziell

vermehrt, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe, der Patienten mit Aura (Tabelle 16 und Abb. 11).

	Migräne mit Aura (n = 10)	Migräne ohne Aura (n = 20)	P-Wert
CNFD (Anzahl/mm ²)	22.39 ± 7.41	26.08 ± 8.20	n.s.
CNBD (Anzahl/mm ²)	28.35 ± 17.29	34.97 ± 18.06	n.s.
CNFL (mm/mm ²)	12.76 ± 4.00	14.96 ± 4.29	n.s.
CTBD (Anzahl/mm ²)	39.08 ± 20.29	49.36 ± 26.17	n.s.
CNFA (mm ² /mm ²)	0.0053 ± 0.0012	0.0063 ± 0.0023	n.s.
CNFW (µm/mm ²)	20.32 ± 1.13	20.22 ± 0.82	n.s.
DCF (Anzahl/mm ²)	3.88 ± 2.33	19.18 ± 18.50	<i>P</i> < 0.01
NCF (Anzahl/mm ²)	2.13 ± 2.62	9.06 ± 8.91	<i>P</i> < 0.05
DCP(Anzahl/mm ²)	9.59 ± 11.51	23.30 ± 28.88	n.s.
NCP (Anzahl/mm ²)	12.79 ± 20.47	24.75 ± 20.67	n.s.
Zellsumme (Anzahl/mm ²)	28.39 ± 34.41	76.29 ± 59.55	<i>P</i> < 0.05

Tabelle 16: Vergleich von Migränepatienten mit und ohne Aura

Die Ergebnisse der konfokalen Korneamikroskopie von der ipsilateralen Kornea der Patienten mit Migräne mit und ohne Aura werden als Mittelwert, Standardabweichung und *P*-Wert (*P*-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied) dargestellt.

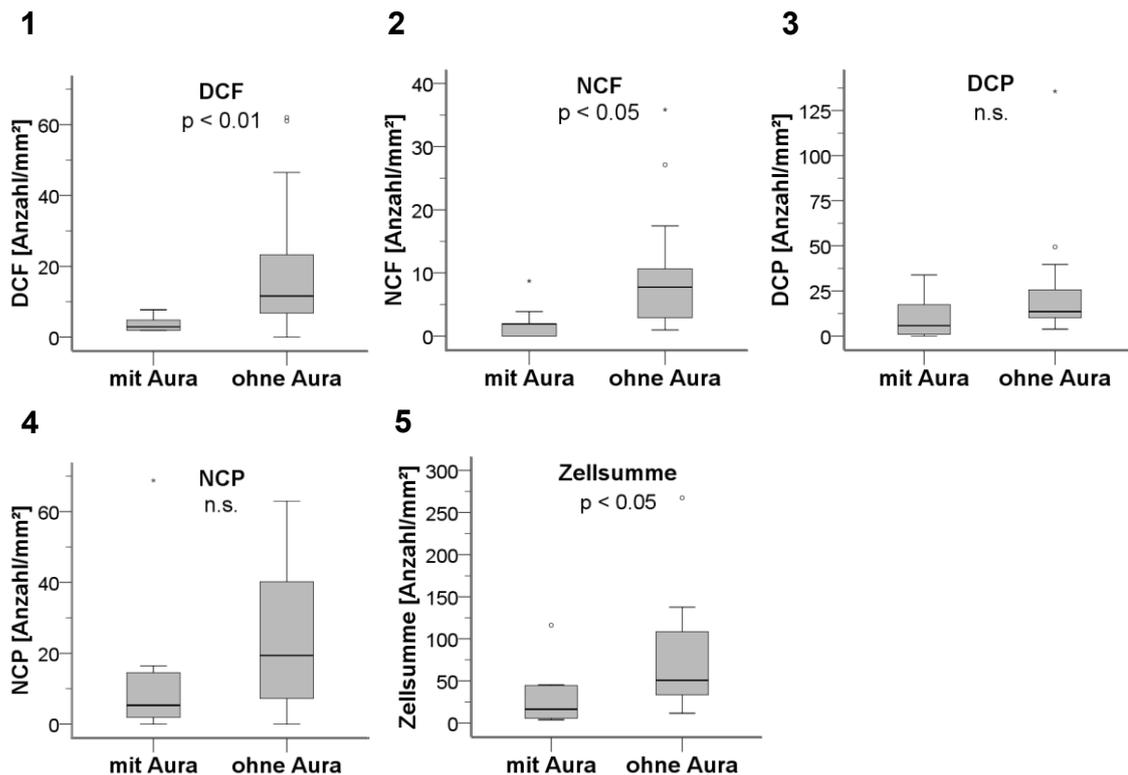


Abb. 11: KKM bei Migränepatienten mit und ohne Aura, ipsilaterale Seite

Vergleich der ipsilateralen Kornea der Migränekopfschmerzpatienten mit Aura ($n = 10$) und ohne Aura ($n = 20$). Dargestellt ist der Box-Plot der dendritischen nervennahen Zellen (DCF) (1), der nichtdendritischen nervennahen Zellen (NCF) (2), der dendritischen peripheren Zellen (DCP) (3), der nichtdendritischen peripheren Zellen (NCP) (4) und der Anzahl der Gesamtzellen (Zellsumme) (5). P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

Ebenfalls wurde die kontralaterale Seite, die weniger oder nicht von Schmerz betroffen war, zwischen Migräne Patienten mit ($n = 10$) und ohne Aura ($n = 20$) verglichen. Die erhobenen Daten zeigten sich zwischen den Gruppen vergleichbar. Zwar waren die Zellzahlen sowie die Nervenfaserverparameter mit Ausnahme von CNFW in der Untergruppe der Patienten ohne Aura tendenziell ebenfalls höher, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Abb. 12).

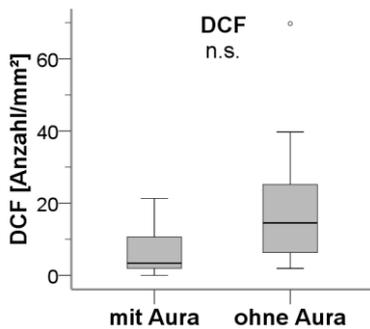


Abb. 12: DCF bei Migränepatienten mit und ohne Aura, kontralaterale Seite

Vergleich der kontralateralen Kornea der Migränekopfschmerzpatienten mit Aura ($n = 10$) und ohne Aura ($n = 20$). Dargestellt ist der Box-Plot der dendritischen nervennahen Zellen. P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied.

Es erfolgte ein paarweiser Vergleich zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite in den Untergruppen [mit ($n = 10$) bzw. ohne Aura ($n = 20$)]. In beiden Untergruppen unterschieden sich die erhobenen kornealen Parameter zwischen den beiden Seiten jeweils nicht signifikant voneinander (siehe Abb. 13).

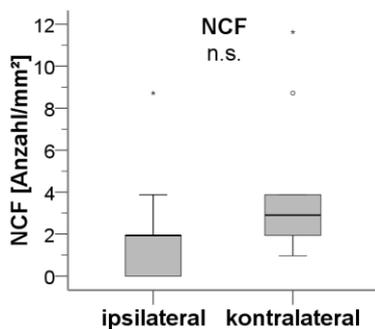


Abb. 13: Ipsi- versus kontralaterale Seite bei Migränepatienten mit Aura

Vergleich der ipsilateralen mit der kontralateralen Kornea der Migränekopfschmerzpatienten mit Aura ($n = 10$). Dargestellt ist der Box-Plot der nicht-dendritischen nervennahen Zellen. P -Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant; n.s. – kein signifikanter Unterschied

4 Diskussion

Kopfschmerzen zählen zu den am weitesten verbreiteten und häufigsten Erkrankungen weltweit. Es lassen sich zahlreiche Kopfschmerzunterformen kategorisieren. Ein großer Teil leidet unter Migränekopfschmerzen. Seltenerer Formen sind der Clusterkopfschmerz und die Trigeminusneuralgie (11, 13, 18, 48, 123). Allen drei Formen ist gemein, dass die Betroffenen unter stärksten Schmerzen leiden, die das alltägliche Leben und allgemein die Lebensqualität massiv einschränken können (124). Die Diagnosen werden vorrangig anhand der Anamnese und Klinik des Patienten gestellt. Objektive diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens fehlen. Nicht selten werden die Kopfschmerzkrankungen erst spät, falsch oder unterdiagnostiziert (28). Dies kann verheerende Auswirkungen haben, denn die Diagnosestellung ist maßgebend für die richtige Therapie, die sich je nach Kopfschmerzform wesentlich unterscheidet. Daher existiert ein ungemeines Interesse an einem diagnostischen Verfahren, das zur Diagnosestellung der Kopfschmerzart oder zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie beitragen kann. Die KKM stellt eine rasche, nicht-invasive, in-vitro Methode dar. Sie wird verwendet, um Aussagen über korneale Nervenfasern treffen zu können. Bei verschiedenen peripheren Neuropathien konnte im Bereich der Kornea axonale Degeneration identifiziert werden (108, 109, 117, 125–128). Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der kornealen Nervenfasern sowie der kornealen Zellinfiltration bei den drei Kopfschmerzarten Trigeminusneuralgie, Clusterkopfschmerz und Migräne, bei denen eine trigeminale Beteiligung angenommen wird. Unseres Wissens nach existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien, bei denen bei Patienten mit aktiver TN oder CK eine Untersuchung der KKM durchgeführt wurde. Demnach erfolgte erstmalig die Untersuchung des subbasalen Nervenplexus sowie der kornealen Zellinfiltration mittels der KKM bei TN- und CK-Patienten. Zur Beurteilung des subbasalen Nervenplexus bei Patienten mit Migränekopfschmerz lagen zu Beginn der Arbeit ebenfalls kaum Daten vor. In den vergangenen Jahren wurde diesbezüglich aber an Forschungsarbeit geleistet, Näheres hierzu weiter unten. Unserer Erkenntnis nach wurden in dieser Arbeit aber erstmalig die kornealen Nervenzellinfiltrate bei Migränekopfschmerz-Patienten anhand morphologischer

Unterscheidungsmerkmale differenziert und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen.

4.1 Symmetrischer Verlust von kornealen Nervenfasern bei TN-Patienten

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit TN im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl auf der ipsilateralen als auch der kontralateralen Kornea eine signifikant geringere korneale Nervenfaserdichte (CNFD) und korneale Nervenfaserlänge (CNFL) aufwiesen. Die weiteren kornealen Nervenfaserverparameter unterschieden sich nicht. Auch hinsichtlich der kornealen Zellinfiltration konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Ein Vergleich von TN-Patienten mit und ohne Beteiligung des Nervus ophthalmicus (V1) konnte keine signifikanten Differenzen detektieren. Ebenso unterschieden sich die TN-Patienten mit und ohne Gefäß-Nerven Konflikt sowohl in den Parametern der kornealen Hautnerven als auch in denen der kornealen Zellen nicht voneinander.

Die Erniedrigung der kornealen Nervenfaserdichte und -länge bei Patienten mit TN weist auf einen axonalen Nervenschaden hin. Die Tatsache, dass sich die Parameter CNFD und CNFL zwischen der ipsilateralen Seite und der kontralateralen Kornea nicht voneinander unterschieden, sondern sich in gleichem Maße verringert zeigten, wirft Fragen auf. Eine eindeutige Erklärung lässt sich nicht finden. Anhand unserer Beobachtungen ist anzunehmen, dass der Verlust kornealer Nervenfasern keinen Aufschluss und keine Vorhersage zu den neuralgischen Schmerzen bei TN geben kann. Der nachgewiesene Untergang der kornealen Nervenfasern lässt sich als Kennzeichnung für periphere Neurodegeneration bei TN deuten (1).

Das Erkrankungsbild der postherpetischen Neuralgie weist eine ähnliche Symptomatik auf und ist daher differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Obwohl die Ätiologie der postherpetischen Neuralgie deutlich von der der TN abweicht, lassen sich bezüglich der vorbeschriebenen Befunde Parallelen in der Forschung finden. In einer früheren Studie von Truini et al. (129) an Patienten mit postherpetischer Neuralgie fehlten bei zwei von zehn Patienten auch auf der nicht betroffenen Seite die durch C-Faser-Stimulation bedingten

laserinduzierten Potenziale. Auch ein leichter Verlust epidermaler Nervenfasern auf der nicht betroffenen Seite war zu verzeichnen. Diese Tatsache sowie weitere frühere Beobachtungen in der Forschung deuten darauf hin, dass die Pathophysiologie der neuralgischen Schmerzen einen bilateralen Mechanismus beinhaltet mit subklinischer Beteiligung der afferenten Bahnen auf der nicht betroffenen Seite (1, 130, 131).

Frühere Untersuchungen durch Dhillon et al. (132) mit 11 Patienten, die sich einer Ballonkompression des Trigeminusganglions bei TN unterzogen, stellten Hornhauthypästhesien auf der operierten Seite fest, während die Hornhautnervenfaserdichte des subbasalen Nervenplexus der operierten Seite der gegenüberliegenden Seite ähnelte. Vergleicht man die Werte der kornealen Nervenfasern mit denen von gesunden Kontrollprobanden (133), so zeigen sich die Hornhautnervenfasern der operierten TN Patienten beidseitig verkürzt. Währenddessen kam es bei zehn TN-Patienten, die sich einer mikrovaskulären Dekompression unterzogen, zu keinerlei Hypästhesien, aber ebenfalls zu einer Verringerung der Länge der Hornhautnervenfasern (132), sowohl auf der ipsilateralen als auch der kontralateralen Kornea im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (133). Dies deutet darauf hin, dass die Auswirkungen auf die Hornhautnerven bei TN weitreichender und globaler sind und sich unabhängig von operativen Eingriffen zeigen. Tatsächlich konnte die vorliegende Studie zeigen, dass der Verlust von Hornhautnerven bei TN-Patienten unabhängig davon besteht, ob ein Nervengefäßkonflikt vorliegt oder V1 klinisch beteiligt war oder nicht (1).

Biopsiestudien an TN-Patienten untermauern die Befunde der vorliegenden Arbeit. So entnahmen Rappaport et al. bei 12 TN-Patienten Biopsien der Nervenwurzel im Rahmen chirurgischer Eingriffe und untersuchten diese elektronen-mikroskopisch. Sie konnten Zonen mit Demyelinisierung, axonaler Degeneration und Axonverlust feststellen. Die Befunde von eng aneinander liegenden demyelinisierten Axonen unterstützen pathophysiologische Theorien der Schmerzentstehung durch ektopische Elektrogenese und ephatische Übertragungen (134). Lutz et al. stellten in einer Studie mittels Diffusionstensor-Bildgebung fest, dass sich die fraktionierten Anisotropiewerte in der vulnerablen Zone des Trigeminusganglions auf der ipsilateralen Seite im Vergleich zur

kontralateralen Seite deutlich niedriger zeigten (135). Daneben zeigten Obermann et al. bei TN-Patienten verlängerte Latenzen und reduzierte Amplituden im nozizeptiven Blinzelreflex sowie schmerzbedingte evozierte Potenziale auf der symptomatischen Seite im Vergleich zur nicht-symptomatischen Seite (136).

4.2 Korneale Veränderungen bei Clusterkopfschmerzpatienten

36 Clusterkopfschmerzpatienten wurden mit einer genauso großen Anzahl gesunder, gleichaltriger Kontrollprobanden verglichen. Es stellte sich heraus, dass bei den CK-Patienten die korneale Nervenfaserdichte sowie die korneale Nervenfasernlänge signifikant vermindert war. Wie auch schon bei der Gruppe der TN-Patienten zeigten sich die Parameter für die kornealen Nervenfasern zwischen der von Schmerz betroffenen Seite und der kontralateralen Kornea vergleichbar.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die ipsilaterale Kornea der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden vermehrt korneale Zellen aufwies. Die Gesamtanzahl der kornealen Nervenzellen war im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant erhöht. Bei der morphologischen Differenzierung der Zellen zeigte sich die Zelldichte der dendritischen Zellen sowohl peripher als auch nervennah erhöht und auch die nicht aktivierten Zellen zeigten sich nervennah bei den Patienten mit CK im Vergleich zu den Kontrollprobanden gehäuft. Beim Vergleich der von Schmerz betroffenen Seite mit der kontralateralen Seite konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zellparameter erfasst werden.

Betrachtet man die gängigen Datenbanken, so lässt sich so gut wie keine vergleichbare Forschungsarbeit finden. Meiner Erkenntnis nach ist dies die erste Arbeit, die korneale Veränderungen auf Höhe des subbasalen Nervenplexus bei CK-Patienten nachweist.

Ähnliche korneale Veränderungen konnten bei anderen Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus (111, 137) und immunvermittelten Neuropathien dargestellt werden (117). In einer Studie von O'Neill et al. (2019)

an 17 Patienten mit Burning-Mouth-Syndrom waren die Dichte und Länge der Hornhautnervenfasern geringer und die Langerhans-Zelldichte höher als bei Kontrollpersonen (138).

Unsere Beobachtungen deuten pathophysiologisch auf eine beidseitige periphere Neurodegeneration bei Patienten mit CK hin. Obwohl die Symptomatik des CK von streng einseitigen Schmerzen charakterisiert ist, zeigen sich die kornealen Veränderungen erstaunlicherweise auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite vergleichbar. Dies lässt eine generalisierte Komponente der CK vermuten, die nicht nur zu strukturellen Veränderungen auf der vom Schmerz betroffenen Seite führt. Bereits diskutiert wird eine mögliche sekundäre Beeinträchtigung der unmyelinisierten Fasern durch oxidativen Stress, Makrophagen und anderen Zellen des Immunsystems (118, 139). Die KKM stellt darüber hinaus eine so sensitive Methode dar, dass sie korneale Neurodegeneration vor dem Auftreten einer entsprechenden Symptomatik detektieren kann. So konnten Tavakoli et al. (2010) bei Diabetes mellitus Patienten, deren sensorische und elektrophysiologische Untersuchungen noch im Normbereich waren, bereits reduzierte Hornhautnervenparameter feststellen (140).

Im longitudinalen Vergleich der CK-Patienten zeigten sich die Parameter stabil und ohne signifikante Unterschiede. Darüber hinaus konnte in einem Subgruppenvergleich gezeigt werden, dass sich die erhobenen Werte des kornealen Nervenplexus innerhalb und außerhalb einer Clusterepisode nicht unterscheiden. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass es sich dabei um dauerhafte, zum Teil strukturelle Veränderungen handelt, die unabhängig von den Kopfschmerzepisoden sind. Eine dauerhafte Zellinfiltration, auch in Attacken-freien Phasen, spricht für konstante Immunreaktionen.

4.3 Die Rolle der KKM bei Migräne

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass Migränepatienten im Vergleich zu Gesunden eine Reduktion von kornealen Nervenfasernparameter sowie eine Infiltration kornealer Zellen aufweisen. Die Nervenfasernparameter CNFD und CNFL zeigten sich im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant reduziert.

Zudem wies die Kornea der betroffenen Patienten sowohl nervenfern als auch nervennah signifikant mehr dendritische Zellen auf.

Beim Vergleich der stärker vom Migränekopfschmerz betroffenen Augenseite mit der weniger oder nicht betroffenen Kornea konnten keine Unterschiede in den erhobenen Parametern des subbasalen Nervenplexus festgestellt werden. In einer Subgruppenanalyse stellte sich heraus, dass Migränepatienten ohne Aura im Vergleich zu Patienten mit Aura signifikant höhere Zahlen an nicht-dendritischen und dendritischen nervennahen Zellen sowie eine erhöhte Gesamtanzahl an kornealen Zellen aufwiesen.

Die vorliegenden Ergebnisse werden teilweise durch vorangegangene Forschungsarbeiten unterstützt. So untersuchten Kinard et al. 2015 in den USA 19 Patienten mit chronischer Migräne mittels der KKM, dabei war CNFD verglichen mit einer Kontrollgruppe signifikant niedriger. CNFL zeigte sich bei den Patienten mit chronischer Migräne ebenfalls verringert, aber ohne dass der Unterschied zu den gesunden Kontrollen signifikant war (141). Shetty et al. konnten zeigen, dass insbesondere Patienten mit photophober Migräne signifikant niedrigere Werte in den Parametern CNFL, CNBD, CTBD und CNFA aufwiesen im Vergleich zu Migräne Patienten ohne Photophobie oder gesunden Kontrollen. Im Vergleich der Migränepatienten ohne Photophobie mit den Kontrollprobanden wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (142). Allerdings waren in einer von Shen et al. durchgeführten Studie an zehn Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu zehn Kontrollpersonen eine signifikant höhere Nervenverzweigung und Tortuosität zu beobachten. Nicht signifikant, aber ebenfalls erhöht zeigten sich CNFD und CNFL bei den Migränepatienten. Darüber hinaus zeigte sich die Dichte der Langerhans-Zellen bei den Migränepatienten erhöht. Die Befunde ließen auf eine Nervenregeneration und -entzündung schließen (143). Guldiken et al. vermuteten als Gründe für die partiell unterschiedlichen Ergebnisse zum einen die zum Teil geringe Probandenanzahl, sowie zum anderen die Verwendung unterschiedlicher Analysemethoden zur Quantifizierung der Hornhautnervenanomalien (144). Sie untersuchten kürzlich 32 Patienten mit episodischer Migräne und 28 Patienten mit chronischer Migräne sowie 20 alters-gematchte Kontrollprobanden mittels der KKM und führten sowohl eine manuelle als auch eine automatisierte Auswertung der kornealen Nervenfasern

durch. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen waren nach manueller Auswertung CNFD, CNBD und CNFL bei den Migränepatienten signifikant erniedrigt. In der automatisierten Auswertung ließen sich signifikant niedrigere Werte für CNFD, CNBD, CNFL, CTBD, CNFA, CNFW und Fractal Dimension nachweisen. Subgruppenanalytisch war CNFD signifikant niedriger bei Patienten mit episodischer Migräne ohne Aura im Vergleich zu Patienten mit Aura. Ein Vergleich zwischen episodischer und chronischer Migräne zeigte keine Unterschiede, darüber hinaus waren die Werte unabhängig von der Erkrankungsdauer, Anzahl an Kopfschmerztagen in den letzten drei Monaten sowie der Schmerzintensität (144). Ebenfalls kürzlich untersuchten Md Isa et al. in Australien jeweils 25 Migränepatienten und gesunde Kontrollen mittels dem HRT III RCM und führten eine automatisierte Bildauswertung durch (145). Die KKM-Bilder wurden zum einen von der zentralen Kornea und zum anderen von dem unteren Wirbelbereich der Hornhaut genommen. Sie unterteilten die Patienten mit Migräne in drei Untergruppen: Patienten mit episodischer Migräne, Patienten mit chronischer Migräne und Patienten mit zuvor chronischer, jetzt episodischer Migräne. Sie stellten fest, dass Patienten mit chronischer Migräne signifikant niedrigere Werte in CNFD und CNFL des unteren Wirbelbereichs der Kornea aufwiesen im Vergleich zu Kontrollprobanden und im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne. Zwischen den anderen Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kornealen Nervenfaserverparameter von Bildern, die aus dem zentralen Bereich der Kornea stammten. Md Isa et al. folgerten daraus, dass das Ausmaß der neuropathischen Veränderungen mit der Häufigkeit der Anfälle zusammenhängen könnte. Zudem stellten sie dar, dass der untere Wirbelbereich der Kornea im Vergleich zum zentralen Bereich sensibler zu sein scheint, korneale Nervenveränderungen zu reflektieren (145). In der vorliegenden Arbeit wurden mindestens 6 bis maximal 20 Bilder von unterschiedlichen Bereichen der Kornea aufgenommen, um ein möglichst umfangreiches Bild des subbasalen Nervenplexus abbilden zu können. Für komparable Bilder lag der Fokus dabei auf dem oberen lateralen Quadranten der Kornea, da die Hornhautnervenfasern dort annähernd vertikal verlaufen und somit in der KKM-Untersuchung dort am längsten dargestellt werden (119).

Neben unserer Arbeit analysierten auch Patzko et al. (2023) die Zellinfiltration des subbasalen Nervenplexus mittels der KKM. Sie nahmen dabei aber keine morphologische Unterteilung der Zellen vor, sondern fokussierten sich rein auf die dendritischen Zellen. Sie konnten einen signifikanten Anstieg der Dichte sowie Fläche von dendritischen Zellen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden feststellen (146). Damit reihen sich die Beobachtungen in die uns vorliegenden Ergebnisse unserer Forschungsarbeit ein. Bei den dendritischen Zellen geht man im Gegensatz zu den nicht-dendritischen von reifen, aktivierten Zellen des Immunsystems aus. Darunter fallen auch die Langerhanszellen. Welche Zellen sich nun genau hinter den morphologisch zu unterscheidenden Zellen im kornealen subbasalen Nervenplexus verbergen, ist noch unbekannt.

Die Ergebnisse sprechen aber für neuroinflammatorische Prozesse in der Hornhaut von Migräne und CK-Patienten, die möglicherweise eine pathophysiologische Rolle bei der Schmerzentstehung und Modifikation im peripheren Trigeminessystem spielen (146). TN-Patienten zeigten in den uns vorliegenden Daten keine vermehrte zelluläre Infiltration. Möglicherweise konnte durch die recht kleine Patientenzahl kein signifikanter Unterschied evaluiert werden. Möglich ist aber auch, dass in der Tat keine Unterschiede zu gesunden Probanden bestehen. Hier wären in Zukunft weitere Forschung mit größeren Fallzahlen sinnvoll.

Warum Patienten ohne Aura im Vergleich zu Patienten mit Aura eine vermehrte zelluläre Infiltration aufweisen, lässt sich uns mit Hilfe des aktuellen Forschungsstandes nicht beantworten. Im Hinblick auf die KKM ließe sich hieraus aber möglicherweise ein Surrogatparameter zur diagnostischen Differenzierung zwischen Migräne Patienten mit und ohne Aura etablieren.

4.4 Limitationen der Studie

Die vergleichsweise geringe Anzahl untersuchter TN-Patienten stellt sicherlich eine Limitation der Studie dar. Inwieweit dies Einfluss auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse hat, kann nur vermutet werden.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie repräsentiert die erste uns bekannte Untersuchung, die einen Verlust kornealer Nervenfasern im subbasalen Nervenplexus bei Patienten mit anhaltender TN oder episodischem oder chronischem CK zeigt. Zudem reihen sich die vorliegenden Ergebnisse der Migräne-Patienten in ein paar wenige, kürzlich veröffentlichte Forschungsarbeiten ein, die reduzierte korneale Nervenfasernparameter bei Migränepatienten nachwies. Der mittels KKM nachgewiesene Hornhautnervenverlust kann auf eine Beteiligung des Trigeminnusnervs bei den vorgenannten Patientengruppen hinweisen. Die KKM könnte hier als nicht-invasiver sowie objektiver Marker für Neurodegeneration eingesetzt werden. Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die KKM als eine einfach umzusetzende Methode das Potential besitzt, die Diagnosestellung von Kopf- und Gesichtsschmerzformen mit trigeminaler Beteiligung zu unterstützen. Die erhobenen Werte könnten als Marker etabliert werden, um in folgenden Therapiestudien als klinisch geeigneter Parameter angewandt zu werden. Um unsere Befunde zu bestätigen und die Nützlichkeit dieser Methode als Surrogatparameter für verschiedene Kopf- und Gesichtsschmerzformen detailliert bewerten zu können, sind größere Längsschnittstudien zur KKM im Zusammenhang mit der Krankheitsausprägung und der Therapie erforderlich (1).

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lee J-I, Böcking T, Holle-Lee D, Malik RA, Kieseier BC, Hartung H-P et al. Corneal Confocal Microscopy Demonstrates Corneal Nerve Loss in Patients With Trigeminal Neuralgia. *Frontiers in neurology* 2020; 11:661. doi: 10.3389/fneur.2020.00661.
2. Straube A, Aicher B, Förderreuther S, Eggert T, Köppel J, Möller S et al. Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from 1995-2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. *J Headache Pain* 2013; 14(1):11. doi: 10.1186/1129-2377-14-11.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)* 2020; 396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
5. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2019; 73:100762. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.003.
6. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002; 18(1):4–13. doi: 10.1097/00002508-200201000-00002.
7. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018; 17(1):75–83. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
8. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* 2018; 58 Suppl 1:4–16. doi: 10.1111/head.13300.
9. Toledo IP de, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(7):570-576.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2016.02.014.
10. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006; 122(1-2):156–62. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.030.
11. Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, Mos M de, Martin CGM, Sturkenboom MCJM. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; 147(1-3):122–7. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.023.
12. Bangash TH. Trigeminal neuralgia: frequency of occurrence in different nerve branches. *Anesth Pain Med* 2011; 1(2):70–2. doi: 10.5812/kowsar.22287523.2164.

13. Mueller D, Obermann M, Yoon M-S, Poitz F, Hansen N, Slomke M-A et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011; 31(15):1542–8. doi: 10.1177/0333102411424619.
14. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol* 2020; 19(9):784–96. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.
15. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. *Curr Neuropharmacol* 2020; 18(2):109–19. doi: 10.2174/1570159X17666191010094350.
16. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54(10):1574–82. doi: 10.1111/head.12441.
17. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007; 334(7586):201–5. doi: 10.1136/bmj.39085.614792.BE.
18. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Annals of Neurology* 1990; 27(1):89–95. doi: 10.1002/ana.410270114.
19. van Kleef M, van Genderen WE, Narouze S, Nurmikko TJ, van Zundert J, Geurts JW et al. Trigeminal Neuralgia. In: van Zundert J, Hrsg. Evidence-based interventional pain medicine: According to clinical diagnoses. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012. S. 1–7.
20. Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2018; 38(6):1049–56. doi: 10.1177/0333102417721677.
21. Goßrau G., Gierthmühlen J., et al. Diagnose und Therapie der Trigeminalneuralgie, S1-Leitlinie, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Stand: 30.12.2023]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
22. Obermann M. Trigeminalneuralgie. *DGNeurologie* 2022; 5:381–4. doi: 10.1007/s42451-022-00462-7.
23. Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. (SpringerLink Bücher) [Stand: 29.12.2023].
24. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia* 2020; 40(2):129–221. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103673/>.
25. Schlereth T, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Neurologie [Stand: 30.12.2023]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.

26. Ziegeler C, Beikler T, Gosau M, May A. Idiopathic Facial Pain Syndromes—An Overview and Clinical Implications. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(6):81–7. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0006.
27. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *The American Journal of Surgery* 1934; 24(2):447–55. doi: 10.1016/S0002-9610(34)90403-7.
28. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017; 37(7):648–57. doi: 10.1177/0333102416687280.
29. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124(Pt 12):2347–60. doi: 10.1093/brain/124.12.2347.
30. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain* 2014; 155(8):1464–71. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.020.
31. Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain* 2015; 138(Pt 2):311–9. doi: 10.1093/brain/awu349.
32. Magerl W, Treede R-D. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neuroscience Letters* 2004; 361(1-3):136–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394003013818>.
33. Peker S, Kurtkaya O, Uzün I, Pamir MN. Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. *Neurosurgery* 2006; 59(2):354-9; discussion 354-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000223501.27220.69.
34. Sommer C. Patientenkarrieren. *Gesichtsschmerz und Neuralgien*. *Schmerz* 2004; 18(5):385–91. doi: 10.1007/s00482-004-0343-1.
35. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *The New England journal of medicine* 1996; 334(17):1077–83. doi: 10.1056/NEJM199604253341701.
36. Nomura T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. Trigeminal neuralgia: differentiation between intracranial mass lesions and ordinary vascular compression as causative lesions. *Neurosurg. Rev.* 1994; 17(1):51–7. doi: 10.1007/BF00309988.
37. Mousavi SH, Lindsey JW, Gupta RK, Wolinsky JS, Lincoln JA. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Association with demyelination and progression. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 74:104727. doi: 10.1016/j.msard.2023.104727.
38. Allam AK, Sharma H, Larkin MB, Viswanathan A. Trigeminal Neuralgia: Diagnosis and Treatment. *Neurologic clinics* 2023; 41(1):107–21. doi: 10.1016/j.ncl.2022.09.001.
39. Förderreuther S, et al. 58 Trigeminalneuralgie. Entwicklungsstufe: S1 In: Diener, Weimar et al. (Hrsg.) 2012 – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben

von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart. In: S. 1–11.

40. Di Carlo DT, Benedetto N, Marani W, Montemurro N, Perrini P. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia due to vertebrobasilar artery compression: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 2022; 45(1):285–94. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309748/>.
41. Chen F, Niu Y, Meng F, Xu P, Zhang C, Xue Y et al. Recurrence Rates After Microvascular Decompression in Patients With Primary Trigeminal Neuralgia and Its Influencing Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 8,172 Surgery Patients. *Frontiers in neurology* 2021; 12:738032. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659096/>.
42. Texakalidis P, Xenos D, Tora MS, Wetzel JS, Boulis NM. Comparative safety and efficacy of percutaneous approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery* 2019; 182:112–22. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.05.011.
43. Spina A, Nocera G, Boari N, Iannaccone S, Mortini P. Efficacy of Gamma Knife radiosurgery in the management of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 2021; 44(6):3069–77. doi: 10.1007/s10143-021-01507-3.
44. Weber K. Neuromodulation and Devices in Trigeminal Neuralgia. *Headache* 2017; 57(10):1648–53. doi: 10.1111/head.13166.
45. May A, Evers S, Brössner G, Jürgens T, Gantenbein AR, Malzacher V et al. Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2016; 35(03):137–51. doi: 10.1055/s-0037-1616368.
46. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *The Lancet Neurology* 2004; 3(5):279–83. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00735-5.
47. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster Headache Prevalence. Vågå Study of Headache Epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23(7):528–33. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00585.x.
48. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28(6):614–8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x.
49. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia: an international journal of headache* 1998; 18(3):138–42. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1803138.x.

50. Ekblom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2002; 22(2):94–100. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00318.x.
51. Manzoni GC, Taga A, Russo M, Torelli P. Age of onset of episodic and chronic cluster headache – a review of a large case series from a single headache centre. *J Headache Pain* 2016; 17(1):1–6. doi: 10.1186/s10194-016-0626-9.
52. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang S-J. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18006; 1–17. doi: 10.1038/nrdp.2018.6.
53. Schürks M, Kurth T, Jesus J de, Jonjic M, Roskopf D, Diener H-C. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2006; 46(8):1246–54. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00534.x.
54. Marmura MJ, Pello SJ, Young WB. Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 2010; 30(12):1531–4. doi: 10.1177/0333102410372423.
55. Malu OO, Bailey J, Hawks MK. Cluster Headache: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician* 2022; 105(1):24–32.
56. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52(1):99–113. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02028.x.
57. Favier I, Haan J, Ferrari MD. Chronic cluster headache: a review. *J Headache Pain* 2005; 6(1):3–9. doi: 10.1007/s10194-005-0142-9.
58. van Vliet JA, Eekers PJE, Haan J, Ferrari MD. Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(8):1123–5. doi: 10.1136/jnnp.74.8.1123.
59. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen [Entwicklungsstufe: S1]; 2015. Verfügbar unter: www.dgn.org.
60. Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(3):175–9. doi: 10.1046/j.1600-0404.2003.00237.x.
61. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302(22):2451–7. doi: 10.1001/jama.2009.1855.
62. Ekblom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(1):63–9. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04189.x.
63. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled,

- double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63(11):1537–42. doi: 10.1001/archneur.63.11.nct60002.
64. Ekbom K, Waldenlind E, M.D., Levi, R., Andersson B, Boivie J, Dizdar N et al. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *The New England journal of medicine* 1991; 325(5):322–6. doi: 10.1056/NEJM199108013250505.
 65. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2013(7):CD008042. doi: 10.1002/14651858.CD008042.pub3.
 66. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(2):139–43. doi: 10.1007/s11916-003-0024-2.
 67. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54(6):1382–5. doi: 10.1212/wnl.54.6.1382.
 68. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007; 69(7):668–75. doi: 10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3.
 69. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1981; 21(4):132–9. doi: 10.1111/j.1526-4610.1981.hed2104132.x.
 70. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17(6):673–5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1706673.x.
 71. Stochino ME, Deidda A, Asuni C, Cherchi A, Manchia M, Del Zompo M. Evaluation of lithium response in episodic cluster headache: a retrospective case series. *Headache* 2012; 52(7):1171–5. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02183.x.
 72. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1990; 30(7):411–7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3007411.x.
 73. Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs* 2020; 34(2):171–84. doi: 10.1007/s40263-019-00696-2.
 74. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *The New England journal of medicine* 2019; 381(2):132–41. doi: 10.1056/NEJMoa1813440.
 75. Gaul C, Roguski J, Shanib H, Totzeck A, Görlinger K, Diener HC et al. Efficacy and safety of occipital nerve blocks in cluster headache: a prospective observational study. *J Headache Pain* 2013; 14(S1). doi: 10.1186/1129-2377-14-S1-P60.

76. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10(10):891–7. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70186-7.
77. Wilbrink LA, Coo IF de, Doesborg PGG, Mulleners WM, Teernstra OPM, Bartels EC et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(7):515–25. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00101-0.
78. Fontaine D, Santucci S, Lanteri-Minet M. Managing cluster headache with sphenopalatine ganglion stimulation: a review. *Journal of Pain Research* 2018; 11:375–81. doi: 10.2147/JPR.S129641.
79. Nesbitt AD, Marin JCA, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84(12):1249–53. doi: 10.1212/WNL.0000000000001394.
80. Gaul C, Diener H-C, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016; 36(6):534–46. doi: 10.1177/0333102415607070.
81. Diener HC, Förderreuther S, Kropp P. S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *DGNeurologie* 2023; 6(3):202–22. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42451-023-00550-2>.
82. Simmonds L, Mehta D, Cheema S, Matharu M. Chapter 3 - Epidemiology of migraine. *Handb Clin Neurol* 2023; 198:31–8. doi: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00017-2.
83. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10283):1485–95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7.
84. Lars Jacob Stovner, Emma Nichols, Timothy J Steiner, Foad Abd-Allah, Ahmed Abdelalim, Rajaa M Al-Raddadi et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018; 17(11):954–76. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30322-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30322-3/fulltext).
85. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008; 28(11):1170–8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x.
86. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018; 17(2):174–82. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0.

87. Diener H-C, Gerloff C, Dieterich M, Ackermann H, Arendt G, Bach J-P, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 7., erweiterte und überarbeitete Auflage. Stuttgart: Kohlhammer; 2018. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/ebooks/2414648>.
88. Migräne - AMBOSS; 2023 [Stand: 31.12.2023]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/hi0crf?q=migr%C3%A4ne>.
89. Hornhaut; 2023 [Stand: 30.12.2023]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Hornhaut&oldid=232864808>.
90. Patel DV, McGhee CNJ. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2007; 35(1):71–88. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01423.x.
91. Grehn F. Hornhaut. In: Grehn (Hg.) 2019 – Augenheilkunde. Springer Verlag. S. 141–88.
92. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Third edition: Elsevier Health Sciences; 2010. S. 1 - 24. Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=eR0PDQAAQBAJ>.
93. Eckard A, Stave J, Guthoff RF. In vivo investigations of the corneal epithelium with the confocal Rostock Laser Scanning Microscope (RLSM). *Cornea* 2006; 25(2):127–31. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371768/>.
94. Kokot J, Wylęgała A, Wowra B, Wójcik Ł, Dobrowolski D, Wylęgała E. Corneal confocal sub-basal nerve plexus evaluation: a review. *Acta Ophthalmologica* 2018; 96(3):232–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741902/>.
95. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research* 2003; 76(5):521–42. doi: 10.1016/S0014-4835(03)00050-2.
96. Patel DV, McGhee CNJ. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(12):4485–8. doi: 10.1167/iovs.05-0794.
97. Chinnery HR, Zhang XY, Wu CY, Downie LE. Corneal immune cell morphometry as an indicator of local and systemic pathology: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2021; 49(7):729–40. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240800/>.
98. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(12):935–47. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nri2455>.
99. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(10):1056–61. doi: 10.1007/s00417-004-1075-8.
100. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392(6673):245–52. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/32588>.

101. Efron N, Edwards K, Roper N, Pritchard N, Sampson GP, Shahidi AM et al. Repeatability of measuring corneal subbasal nerve fiber length in individuals with type 2 diabetes. *Eye Contact Lens* 2010; 36(5):245–8. doi: 10.1097/ICL.0b013e3181eea915.
102. Hertz P, Bril V, Orszag A, Ahmed A, Ng E, Nwe P et al. Reproducibility of in vivo corneal confocal microscopy as a novel screening test for early diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 2011; 28(10):1253–60. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03299.x.
103. Smith AG, Kim G, Porzio M, Allen B, Koach M, Mifflin M et al. Corneal confocal microscopy is efficient, well-tolerated, and reproducible. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(1):54–8. doi: 10.1111/jns5.12008.
104. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M et al. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012; 35(4):821–8. doi: 10.2337/dc11-1396.
105. Vagenas D, Pritchard N, Edwards K, Shahidi AM, Sampson GP, Russell AW et al. Optimal image sample size for corneal nerve morphometry. *Optometry and Vision Science* 2012; 89(5):812–7. doi: 10.1097/OPX.0b013e31824ee8c9.
106. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos IN, Tavakoli M, Malik RA. Automatic analysis of diabetic peripheral neuropathy using multi-scale quantitative morphology of nerve fibres in corneal confocal microscopy imaging. *Medical Image Analysis* 2011; 15(5):738–47. doi: 10.1016/j.media.2011.05.016.
107. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Marshall A, Asghar O, Dabbah MA et al. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55(4):2071–8. doi: 10.1167/iovs.13-13787.
108. Mimura T, Amano S, Fukuoka S, Honda N, Arita R, Ochiai M et al. In vivo confocal microscopy of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Current Eye Research* 2008; 33(11):940–5. doi: 10.1080/02713680802450992.
109. Tavakoli M, Marshall A, Banka S, Petropoulos IN, Fadavi H, Kingston H et al. Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle & Nerve* 2012; 46(5):698–704. doi: 10.1002/mus.23377.
110. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CHM, Morgan P, Efron N et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 2003; 46(5):683–8. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8.
111. Petropoulos IN, Green P, Chan AWS, Alam U, Fadavi H, Marshall A et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in patients with type 1 diabetes without retinopathy or microalbuminuria. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123517. doi: 10.1371/journal.pone.0123517.

112. Zhivov A, Winter K, Hovakimyan M, Peschel S, Harder V, Schober H-C et al. Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS One* 2013; 8(1):e52157. doi: 10.1371/journal.pone.0052157.
113. Davidson EP, Coppey LJ, Yorek MA. Early loss of innervation of cornea epithelium in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats: improvement with ilepatril treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(13):8067–74. doi: 10.1167/iovs.12-10826.
114. Tavakoli M, Boulton AJM, Efron N, Malik RA. Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy. *Cont Lens Anterior Eye* 2011; 34(1):7–11. doi: 10.1016/j.clae.2010.08.007.
115. HRT3 RCM - In vivo corneal confocal microscope | Heidelberg Engineering; 2023 [Stand: 30.12.2023]. Verfügbar unter: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/hrt3-rcm/hrt3-rcm/#product-details>.
116. Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *Journal of visualized experiments* : JoVE 2011; (47). doi: 10.3791/2194.
117. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C et al. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3(2):88–100. doi: 10.1002/acn3.275.
118. Hinrichs L. Konfokale korneale Mikroskopie bei Patienten mit immunvermittelten Neuropathien: Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf; 2018. Verfügbar unter: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=47311>.
119. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental Eye Research* 2010; 90(4):478–92. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.010.
120. Kim G, Singleton JR, Mifflin MD, Digre KB, Porzio MT, Smith AG. Assessing the Reproducibility of Quantitative In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Different Corneal Locations. *Cornea* 2013; 32(10):1331–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e31829dd7f8.
121. Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Tavakoli M, Malik RA. An Automatic Tool for Quantification of Nerve Fibers in Corneal Confocal Microscopy Images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2017; 64(4):786–94. doi: 10.1109/TBME.2016.2573642.
122. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos I, Tavakoli M, Malik RA. Dual-Model Automatic Detection of Nerve-Fibres in Corneal Confocal Microscopy Images. *Medical image computing and computer-assisted intervention* 2010; 13(Pt 1):300–7. doi: 10.1007/978-3-642-15705-9_37.
123. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123 (Pt 4):665–76. doi: 10.1093/brain/123.4.665.

124. Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Practice* 2006; 6(3):153–60. doi: 10.1111/j.1533-2500.2006.00079.x.
125. Breiner A, Lovblom LE, Perkins BA, Brill V. Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients? *Diabetes Care* 2014; 37(5):1418–24. doi: 10.2337/dc13-2005.
126. Jiang M-S, Yuan Y, Gu Z-X, Zhuang S-L. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology* 2016; 100(1):9–14. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306038.
127. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenny M, Waldek S, Efron N et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle & Nerve* 2009; 40(6):976–84. doi: 10.1002/mus.21383.
128. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, Fadavi H, Gow D, Roberts ME et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Experimental Neurology* 2010; 223(1):245–50. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.033.
129. Truini A, Haanpaa M, Provitera V, Biasiotta A, Stancanelli A, Caporaso G et al. Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Frontiers in Neuroanatomy* 2015; 9:105. doi: 10.3389/fnana.2015.00105.
130. Oaklander AL, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, Meyer RA. Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Annals of Neurology* 1998; 44(5):789–95. doi: 10.1002/ana.410440513.
131. Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008; 140(3):405–10. doi: 10.1016/j.pain.2008.08.018.
132. Dhillon VK, Elalfy MS, Al-Aqaba M, Gupta A, Basu S, Dua HS. Corneal hypoesthesia with normal sub-basal nerve density following surgery for trigeminal neuralgia. *Acta Ophthalmologica* 2016; 94(1):e6-10. doi: 10.1111/aos.12697.
133. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 2015; 38(5):838–43. doi: 10.2337/dc14-2311.
134. Rappaport ZH, Govrin-Lippmann R, Devor M. An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1997; 68(1-4 Pt 1):182–6. doi: 10.1159/000099920.

135. Lutz J, Thon N, Stahl R, Lummel N, Tonn J-C, Linn J et al. Microstructural alterations in trigeminal neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict. *Journal of Neurosurgery* 2016; 124(3):823–30. doi: 10.3171/2015.2.JNS142587.
136. Obermann M, Yoon M-S, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener H-C et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007; 69(9):835–41. doi: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b.
137. Leppin K, Behrendt A-K, Reichard M, Stachs O, Guthoff RF, Baltrusch S et al. Diabetes mellitus leads to accumulation of dendritic cells and nerve fiber damage of the subbasal nerve plexus in the cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014; 55(6):3603–15. doi: 10.1167/iops.14-14307.
138. O'Neill F, Marshall A, Ferdousi M, Malik RA. Corneal Confocal Microscopy Detects Small-Fiber Neuropathy in Burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Oral Facial Pain Headache* 2019; 33(3):337–41. doi: 10.11607/ofph.2338.
139. Vermeulen M, van Oers MHJ. Relapse of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5 years after autologous stem cell transplantation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78(10):1154. doi: 10.1136/jnnp.2007.118240.
140. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, Kallinikos P, Marshall A, Finnigan J et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1792–7. doi: 10.2337/dc10-0253.
141. Kinard KI, Smith AG, Singleton JR, Lessard MK, Katz BJ, Warner JEA et al. Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache* 2015; 55(4):543–9. doi: 10.1111/head.12547.
142. Shetty R, Deshmukh R, Shroff R, Dedhiya C, Jayadev C. Subbasal Nerve Plexus Changes in Chronic Migraine. *Cornea* 2018; 37(1):72–5. doi: 10.1097/ICO.0000000000001403.
143. Shen F, Dong X, Zhou X, Yan L, Wan Q. Corneal subbasal nerve plexus changes in patients with episodic migraine: an in vivo confocal microscopy study. *Journal of Pain Research* 2019; 12:1489–95. doi: 10.2147/JPR.S196705.
144. Guldiken YC, Petropoulos IN, Malik A, Malik RA, Yüksel R, Budak F et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fiber loss in patients with migraine. *Cephalalgia* 2023; 43(5):3331024231170810. doi: 10.1177/03331024231170810.
145. Md Isa NA, Tummanapalli SS, Chiang JCB, Krishnan AV, Zagami AS, Papas EB et al. Neuropathic changes in corneal nerve endings-A potential objective biomarker for migraine frequency and response to treatment. *Headache* 2023; 63(9):1327–9. doi: 10.1111/head.14630.

146.Patzkó Á, Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G et al. Analysis of the ocular surface functional unit in episodic migraine. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023;1–8.
Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-023-06324-6>.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Korneale Gewebeschichten auf zellulärer Ebene.....	24
Abb. 2: Bildauswahl.....	34
Abb. 3: Bildauswertung mittels ACCMetrics.....	36
Abb. 4: Beispiele für die vier Zellkategorien.....	38
Abb. 5: KKM bei Trigeminusneuralgie-Patienten	43
Abb. 6: Korneale Nervenfaserverparameter bei Clusterkopfschmerzpatienten.....	49
Abb. 7: Korneale Zellinfiltrate bei Clusterkopfschmerzpatienten	50
Abb. 8: Beispiel Aufnahmen der KKM von Clusterpatienten im Vergleich zu Kontrollen.....	51
Abb. 9: KKM von Clusterpatienten <i>inside</i> versus <i>outside</i> <i>bout</i>	53
Abb. 10: KKM bei Migränepatienten	56
Abb. 11: KKM bei Migränepatienten mit und ohne Aura, ipsilaterale Seite.....	60
Abb. 12: DCF bei Migränepatienten mit und ohne Aura, kontralaterale Seite	61
Abb. 13: Ipsi- versus kontralaterale Seite bei Migränepatienten mit Aura	61

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Trigeminusneuralgie gemäß ICHD-3 (4).....	3
Tabelle 2: Diagnostische Kriterien des Cluster-Kopfschmerz gemäß ICHD-3 (4)	12
Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura gemäß ICHD-3 (4)	18
Tabelle 4: Diagnostische Kriterien der Migräne mit Aura gemäß ICHD-3 (4)	19
Tabelle 5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss sowie Abbruch der Studie.....	28
Tabelle 6: Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer	29
Tabelle 7: Merkmale der Trigeminusneuralgie-Patienten.....	40
Tabelle 8: Ergebnisse der KKM von Kontrollpersonen im Vergleich zu TN-Patienten.....	42
Tabelle 9: Ergebnisse der KKM von der ipsi- und kontralateralen Kornea der TN-Patienten.....	45
Tabelle 10: Ergebnisse der TN-Patienten mit und ohne Beteiligung von V1	46
Tabelle 11: Ergebnisse der TN-Patienten mit und ohne Gefäß-Nerven-Kontakt	47
Tabelle 12: Merkmale der Clusterkopfschmerz Patienten.....	48
Tabelle 13: Merkmal der Patienten mit Migränekopfschmerz	54
Tabelle 14: Ergebnisse der KKM von Kontrollpersonen im Vergleich zu Migränepatienten	55
Tabelle 15: Ergebnisse der ipsi- und kontralateralen Kornea der Patienten mit Migräne.....	58
Tabelle 16: Vergleich von Migränepatienten mit und ohne Aura	59

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bernd C. Kieseier bedanken, der es mir ermöglichte im Rahmen der Dissertation an so einem interessanten Thema zu forschen.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls meinem Zweitbetreuer PD Dr. med. John-Ih Lee, der durch seine stete und intensive Betreuung maßgeblich an dem Gelingen der Dissertation beigetragen hat.

Außerdem danke ich Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Mark Stettner und Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee für ihre Ideengebungen und den intellektuellen Austausch.

Ich danke Dr. med. Inga Neumann der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf für die Einarbeitung in das HRT III RCM Gerät.

Zudem danke ich den damaligen Doktorandinnen Dr. med. Lena Hinrichs und Inn Lee für die Einführung in die Thematik.

Ein Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Wüst und Frau Westphal für ihre Unterstützung.

Ich danke meiner Familie aus tiefstem Herzen, die mich immerwährend in meinen Vorhaben unterstützt und ermutigt.

Zu guter Letzt danke ich den Teilnehmern dieser Studie für ihre Bereitwilligkeit, sodass ein Gelingen der Forschungsarbeit erst ermöglicht wurde.