

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zierz)

**Liquorzytologie von Patienten mit Migräne-, Spannungskopfschmerz- und
trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung
von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stephan Stößel

geboren am 05.03.1991 in Bad Langensalza

Betreuer: Prof. (apl.) Dr. med. Malte Kornhuber

Gutachter:

Prof. (apl.) Dr. med. M. Kornhuber
Prof. Dr. med. Ch. Strauss
Prof. Dr. med. Ch. Mawrin (Magdeburg)

07.03.2017

16.01.2018

Referat

Hintergrund: Primäre Kopfschmerzen sind weit verbreitete Erkrankungen mit hohen sozialen und ökonomischen Kosten, deren Ätiologie bisher weitgehend unverstanden ist. Das Modell der neurogenen Entzündung ist im Tiermodell seit Langem etabliert. Zahlreiche Studien haben versucht, mit Hilfe radiologischer Methoden oder durch die Bestimmung von Zytokinen im Blut der Vena jugularis interna, ein Äquivalent dieser Entzündung beim Menschen zu zeigen.

Objekt: Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Vorkommen aktivierter Monozyten und mutmaßlicher Lipophagozytose im Liquor von Patienten mit Kopfschmerzerkrankungen. Es ist uns keine Studie bekannt, welche eine ähnliche Fragestellung zum Gegenstand hatte.

Methode: Es wurden 40 Patienten mit unterschiedlichen Kopfschmerzformen aus der Datenbank des Universitätsklinikums Halle aus den Jahren 2013 (März) bis 2016 (Januar) herausgesucht und die noch vorhandenen liquorzytologischen Präparate oder deren digitales Bildmaterial erneut auf das Vorhandensein von aktivierten Monozyten und ggf. Hinweisen für Lipophagozytose ausgewertet. In Fällen in denen das originale Präparat vorlag, konnte eine Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten erfolgen. Diese wurden mit den aus der Krankenakte entnommen Parametern verglichen.

Ergebnisse: Bei den 40 Patienten wurden folgende Diagnosen gestellt: Migräne mit Aura (11), Migräne ohne Aura (6), Spannungskopfschmerz (8), infektgetriggter Kopfschmerz (7) und sonstige primäre Kopfschmerzen (8). In allen 40 Fällen fanden sich aktivierte und lipophagozytoseverdächtige Monozyten im Liquorsediment. Aufgrund der geringen Stichprobe (23 quantifizierbare Fälle) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils ermittelten Parametern gezeigt werden. Es zeigten sich jedoch trotz der geringen Stichprobe Trends. Die Kopfschmerzform scheint dabei eine Rolle zu spielen. Die Präparate der Patienten mit Migräne-Aura zeigten in dieser Studie mehr lipophagozytoseverdächtige Monozyten als Patienten ohne Aurasymptomatik. Ein deutlicher Trend zeigte sich bei einem Vergleich des Alters der Patienten. Bei den Patienten über 50 Jahren nahm die Zahl der ausgezählten Monozyten mit V.a. Lipophagozytose deutlich ab. Männer wiesen eine höhere Zahl lipophagozytoseverdächtiger Monozyten auf als Frauen, nahmen aber auch durchschnittlich 7 Tage später ärztliche Hilfe in Anspruch und waren im Durchschnitt 12 Jahre jünger.

Zusammenfassung: Das Vorhandensein von aktivierten Monozyten mit V.a. Lipophagozytose im Liquor bei allen 40 untersuchten Patienten stützt die Theorie einer sog. „neurogenen Entzündung“ bei primären Kopfschmerzerkrankungen. Darüber hinaus spricht das Vorkommen dieser pathologisch veränderten Zellen mit großen ungefärbten Einschlüssen für eine stattgefundene mutmaßliche Lipophagozytose wohl im Rahmen einer neurogenen Entzündung mit Nervenfaserverdegeneration. Dieser liquorzytologische Befund passt zu Beobachtungen, die z.B. mit Fasertrakt-Bildgebung gewonnen wurden und Neurodegeneration nahelegen.

Stephan Stößel: Liquorzytologie von Patienten mit Migräne-, Spannungskopfschmerz- und trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	1
1.2 Klinische Charakteristik verschiedener Kopfschmerzformen nach IHS	3
1.2.1 Spannungskopfschmerz	3
1.2.2 Migräne ohne Aura	3
1.2.3 Migräne mit Aura	3
1.2.4 Trigeminoautonomer Kopfschmerz	4
1.3 Therapie primärer Kopfschmerzen	4
1.3.1 Therapie des Spannungskopfschmerzes	4
1.3.2 Therapie der Migräne	4
1.3.3 Therapie trigeminoautonomer Kopfschmerzen	5
1.4 Geschichtliche Entwicklung des Themas	5
1.4.1 Antike	5
1.4.2 Mittelalter	6
1.4.3 Moderne	6
1.5 Pathogenese primärer Kopfschmerzerkrankungen	7
2 Zielstellung	10
3 Patienten und Methoden	11
3.1 Patienten	11
3.2 Methoden	11
3.2.1 Patientenauswahl	11
3.2.2 Einschlusskriterien	11
3.2.3 Ausschlusskriterien	12
3.2.4 Datenerfassung aus der Krankenakte	12
3.2.5 Messung der Schmerzstärke der Patienten	13

3.2.6	Statistik	13
3.2.7	Einteilung der Patienten	13
2.2.8	Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten	14
3.2.9	Grenzwerte	15
3.2.10	Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Zusammensetzung der Patientenstichprobe	17
4.1.1	Altersverteilung	17
4.1.2	Kopfschmerztypen	17
4.1.3	Entzündungsparameter	18
4.1.4	Relevante Nebenbefunde	19
4.1.5	Krankheitsverläufe	21
4.2	Liquorbefunde	23
4.2.1	Pathologische laborchemische Befunde	23
4.2.2	Allgemeine zytologische Liquorbefunde	24
4.3.	Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten	24
4.3.1	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Kopfschmerzform	27
4.3.2	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Begleitsymptome	29
4.3.3	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer der Erkrankung	32
4.3.4	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer und Häufigkeit der Kopfschmerzen	34
4.3.5	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und dem Abstand zwischen Beginn der Kopfschmerzen und Punktion	36
4.3.6	Assoziation zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Geschlecht	37
4.3.7	Assoziation zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Patientenalter	39
4.4	Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot	41

5	Diskussion	
5.1	Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppe	42
5.2	Entzündungsparameter und Nebendiagnosen	43
5.3	Blutbildverändernde Medikamente	44
5.4	Laborchemisch erhobene Liquorparameter	44
5.5	Zytologische Liquorparameter	46
5.5.1	Konvergenzhypothese von Migräne und Spannungskopfschmerz	46
5.5.2	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten als Hinweis für Neurodegeneration?	46
5.5.3	Vergleich der Messwerte mit anderen Studienergebnissen	46
5.5.4	Modell der neurogenen Entzündung als Erklärung für lipophagozytoseverdächtige Monozyten?	47
5.5.5	Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten	48
5.5.6	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit von der Kopfschmerzform	48
5.5.7	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit von den Begleitsymptomen	49
4.5.8	Spreading Depression	49
5.5.9.	Begleitsymptome und Nervenfaservergang	50
5.5.10	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer der Kopfschmerzerkrankung	50
5.5.11	Zusammenhang zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten:und Schwere der Verläufe	51
5.5.12	Zusammenhang zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Zeitpunkt der Punktion	51
5.5.13	Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit vom Geschlecht	52
5.6	Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot	52
6	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

ALS	-	Amyotrophe Lateralsklerose
bzw.	-	beziehungsweise
cCT	-	kranielle Computertomografie
CGRP	-	Calcitonin-Gen-Related-Peptide
chron.	-	chronisch/e
COX	-	Cytochrom-c-Oxidase
CRP	-	C-reaktives Protein
CSD	-	Cortical Spreading Depression
cMRT	-	kranielle Magnetresonanztomografie
DGN	-	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DT	-	Mittlere Diffusion
epi.	-	episodisch/e
et al.	-	und Mitarbeiter
evtl.	-	eventuell
FA	-	fraktionelle Anisotropie
ggf.	-	gegebenenfalls
IHS	-	International Headache Society
IL	-	Interleukin
KS	-	Kopfschmerz/-en
LFB	-	Luxol-Fast-Blue
L-NMMA	-	NG-Monomethyl-L-Arginin
MCP-1	-	Monocyte Chemotactic Protein 1
MS	-	Multiple Sklerose
NK-1	-	Neurokinin-1
NO	-	Stickstoffmonoxid
PAS	-	Perjodsäure
NRS	-	Numeric-Rating-Scale (numerische Ratingskala)

NSAR	-	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
NFκβ	-	Neurotropic - Factor – κβ
o.g.	-	oben genannt
SAB	-	subarachnoidale Blutung
s.o.	-	siehe oben
SPECT	-	single photon emission computed tomography
SUNCT	-	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing
Sym.	-	Symptome
TGF-β1	-	Transforming Growth Factor β1
TNF-α	-	Tumornekrosefaktor α
u.a.	-	unter anderem
V.a.	-	Verdacht auf
WHO	-	World Health Organisation
z.B.	-	zum Beispiel
Z.n.	-	Zustand nach
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Spannungskopfschmerz und Migräne stellen häufige Kopfschmerzerkrankungen dar, welche zusammen 80% der Weltbevölkerung betreffen. (Yoon et al., 2012) Migräne belegt nach WHO Platz 19 derjenigen Erkrankungen, die die meisten Einbußen an Lebensqualität herbeiführen (1,4 % aller unter Einschränkung der Lebensqualität verbrachten Lebensjahre werden durch Migräne verursacht.). (Leonardi et al., 2005)

Nach einer Studie des Deutschen Kopfschmerzkonsortiums mit 10.000 Personen liegt die Prävalenz der episodischen Migräne bei 12,5 %, die des episodischen Spannungskopfschmerzes bei 11,9 %. (Yoon et al., 2012) Dabei gaben insgesamt 55,5 % der Befragten an, an episodischen Kopfschmerzen zu leiden (weniger als 15 Tage pro Monat). Die Prävalenz von allen chronischen Kopfschmerzen lag in dieser Studie bei 2,6 %, die der chronischen Migräne bei 1,1 %, die des chronischen Spannungskopfschmerzes bei 0,5%. Mischformen aus beiden Kopfschmerztypen bei 0,8%. 14,7% der von den Probanden angegebenen Kopfschmerzen, ließen sich nicht genau nach den Kriterien der IHS klassifizieren. Frauen waren häufiger als Männer, sowohl von episodischen als auch von chronischen Kopfschmerzen, betroffen. (Yoon et al., 2012)

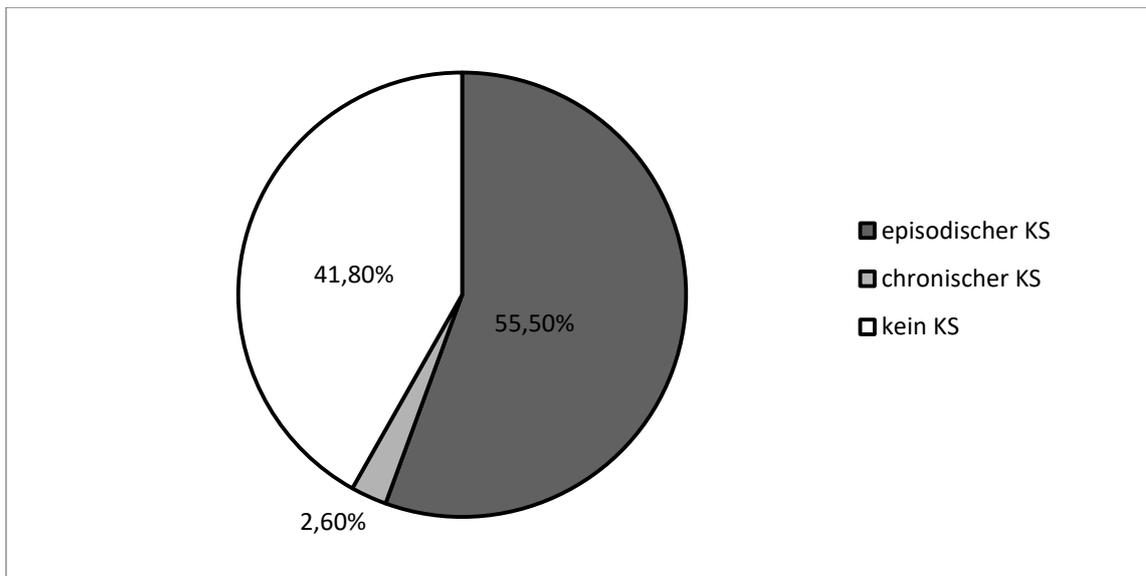


Abb. 1: Prävalenz der primären Kopfschmerzerkrankungen in Deutschland (KS = Kopfschmerz, Daten aus „Prevalence of primary headaches in Germany“). (Yoon et al., 2012)

Die direkten (durch medizinische Behandlung verursachten) Kosten pro Migränepatient in Deutschland betragen 879 Euro pro Jahr. Durch Arbeitsunfähigkeit und verminderte Produktivität am Arbeitsplatz werden indirekte Kosten von 851 Euro pro Migränepatient verursacht. (Berg and Stovner, 2005) Leider wird in der Arbeit von Berg und Stovner nicht in chronische und episodische Migräne unterschieden. Die International Headache Society betont besonders die große persönliche und sozioökologische Bedeutung der chronischen Kopfschmerzen.

Es muss davon ausgegangen werden, dass andere Kopfschmerzformen ähnliche Kosten durch Behandlung und verminderte Produktivität verursachen. Die oben geschilderte und in Abbildung 1 dargestellte hohe Prävalenz von Kopfschmerzen führt zu enormen sozioökonomischen Kosten. (Berg and Stovner, 2005) Die genaue Ätiologie dieser Erkrankungen ist unbekannt.

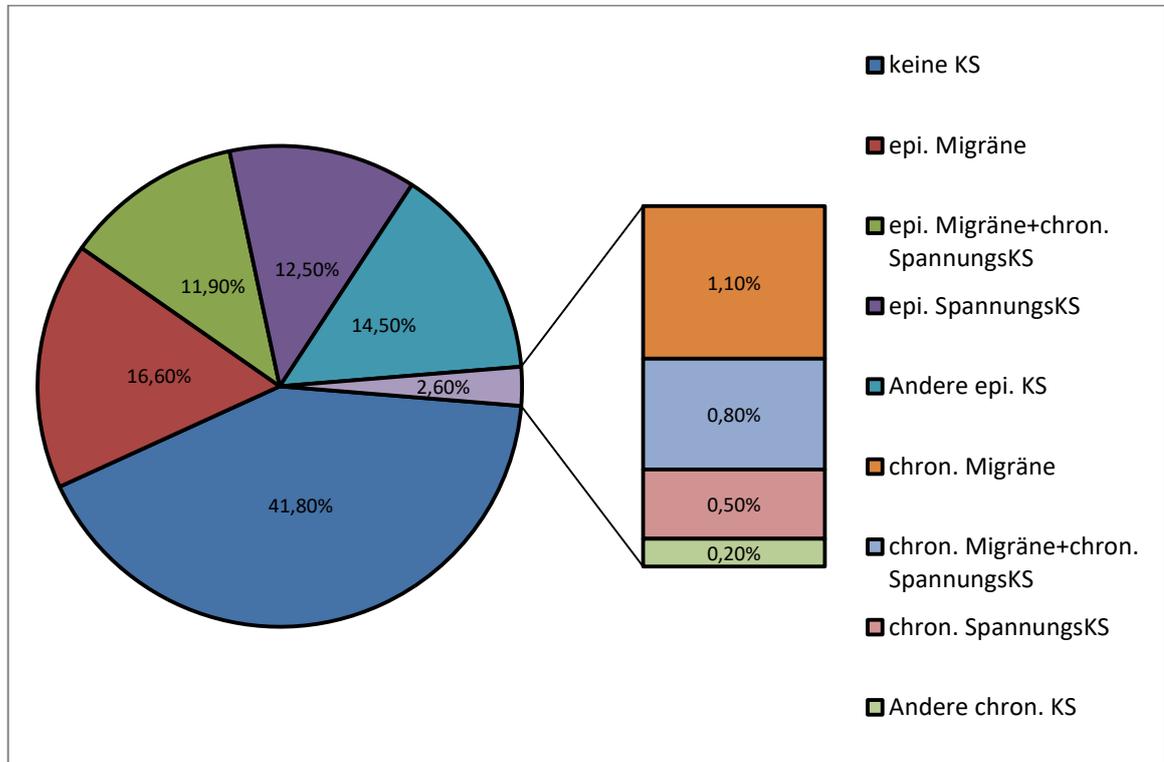


Abb. 2: Zusammensetzung der Prävalenz chronischer und episodischer Kopfschmerzen (Daten aus „Prevalence of primary headaches in Germany“, Yoon et al., 2012).

1.2 Klinische Charakteristik verschiedener Kopfschmerzformen nach IHS

1.2.1 Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz ist die am weitesten verbreitete Form des Kopfschmerzes. Die Ätiologie dieser Kopfschmerzform wirft bisher die meisten Fragen auf. Als typische Klinik wird ein bilateraler, drückender, beengender Schmerz beschrieben. Die Attacken erreichen leichte bis mittlere Schmerzstärken und dauern Stunden bis Tage. Die Schmerzen zeigen keine Zunahme bei körperlicher Aktivität. Das Auftreten von Nausea, Erbrechen, optischen Erscheinungen sowie Phono- und Photophobie, sowie ein pulsierender Charakter gelten als untypisch. Eine generelle Druckempfindlichkeit des Kopfes und eine Verspannung der Nackenmuskulatur werden als mögliche, typische Begleitphänomene beschrieben. (Headache Classification Committee, 2004)

1.2.2 Migräne ohne Aura

Diese Form der primären Kopfschmerzen ist die häufigste Form der Migräne. Die Betroffenen sind während den Attacken oft stark durch die Kopfschmerzen eingeschränkt. Typischer Weise treten einseitige, pulsierende, mittlere bis starke Kopfschmerzen auf, die sich durch körperliche Aktivität verschlechtern. Dazu können Photo- und Phonophobie hinzukommen, sowie Nausea und Erbrechen. Die Attacken dauern unbehandelt 4-72 Stunden. Um diese Diagnose stellen zu können müssen mindestens 5 Attacken stattgefunden haben, welche die oben beschriebene Charakteristik (zumindest teilweise) aufweisen und nicht durch andere Erkrankungen erklärbar sind. Analog zum Spannungskopfschmerz wird auch hier in episodische und in chronische Formen unterschieden. (Headache Classification Committee, 2004)

1.2.3 Migräne mit Aura

Die Migräne mit Aura ist eine häufige Untergruppe der Migräneerkrankungen, welche durch reversible fokale neurologische Defizite gekennzeichnet ist. Diese treten 5 bis 20 Minuten vor der Migräneattacke auf und werden als Aura bezeichnet. Sie dauern in der Regel ca. 5 bis 60 Minuten an. Zu den typischen Aurasymptomen zählen ipsilaterale visuelle Phänomene, Sprachstörungen, genauso wie Parästhesien der vom Kopfschmerz betroffenen Seite. Als visuelle Phänomene beschreiben die Betroffenen flackernde Lichter, Punkte oder Linien oder Negativsymptome wie Visus- oder Gesichtsfeldverlust. Die Aurasymptome an den Extremitäten werden als Kribbeln oder Taubheitsgefühl des entsprechenden Bereiches beklagt. Alle diese Erscheinungen sind vollständig reversibel. In den meisten Fällen entwickeln sich die Beschwerden über mehrere Minuten. Eine motorische Schwäche tritt nicht als Aurasymptom auf. Die Aura ist abzugrenzen von Prodromi oder Vorwarnsymptomen, welche bis zu 2 Tage vor der Attacke auftreten können. Hierzu zählen: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Übelkeit, verschwommen Sehen, vermehrtes Gähnen, Blässe, beginnende Licht- und Lärmempfindlichkeit, sowie Nackensteifigkeit. Diese Prodromi können ebenfalls bei der Migräne ohne Aura auftreten. Nackensteifigkeit ist ein bekanntes Begleitphänomen des Spannungskopfschmerzes. Die eigentliche Kopfschmerzattacke läuft meist wie bei einer Migräne ohne Aura ab. Sie kann sich noch während oder bis zu einer Stunde nach der Aura entwickeln. (Headache Classification Committee, 2004)

1.2.4 Trigeminoautonomer Kopfschmerz

Als trigeminoautonome Kopfschmerzen werden Hemikranien bezeichnet, bei denen eine Aktivierung des trigeminal autonomen Reflexes auftritt. Dies äußert sich in den Symptomen: Lakrimation, konjunktivaler Injektion, Schwitzen im Bereich der Stirn, Ptosis, Miosis, Rhinorrhoe oder nasale Kongestion. Dieser Überbegriff wird verwendet für die Krankheitsbilder: Hemicrania continua, Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemikranie und für kurz anhaltende Hemikranien mit konjunktivaler Injektion und Augentränen (SUNCT-short lasting unilateral neuralgiform Headache attacks with conjunctival injection and tearing). Diese Erkrankungen gehen überwiegend mit dem gleichen klinischen Bild einher und unterscheiden sich hauptsächlich in Dauer und Häufigkeit der Attacken. (Goadsby, 2005) Charakteristisch sind Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, welche von den oben aufgeführten Symptomen begleitet werden. (Headache Classification Committee, 2004)

Für die Hemicrania continua wird eine Attackendauer von Tagen bis Wochen, für den Clusterkopfschmerz von 15 bis 180 Minuten, für die paroxysmale Hemikranie eine Attackendauer von 2 bis 30 Minuten und für die SUNCT eine Attackendauer von 5 bis 240 Sekunden beschrieben. (Headache Classification Committee, 2004)

Obwohl konjunktivale Injektion, Lakrimation, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Miosis und Ptosis zu den Diagnosekriterien der Hemicrania continua gehören, wird sie von der IHS nicht unter trigeminoautonomen Erkrankungen aufgeführt.

Auch von anderen Erkrankungen, wie Migräne, ist bekannt, dass trigeminoautonomen Symptome auftreten können. (Barbanti et al., 2002)

1.3 Therapie primärer Kopfschmerzen

1.3.1 Therapie des Spannungskopfschmerzes

Laut deutscher Gesellschaft für Neurologie (DGN) ist die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen und Metamizol, sowie eine Wirkstoffkombination aus Acetylsalicylsäure und Paracetamol wirksam. Auch wird das Auftragen von Pfefferminzöl im Nacken als wirksam gegen die Schmerzen beschrieben.

Bei häufigen oder sogar chronischen Beschwerden wird eine Attackenprophylaxe empfohlen. Auch weil die oben genannten Medikamente in therapeutisch wirksamer Dosierung nicht an mehr als 10 Tagen im Monat eingenommen werden sollten. (May, 2014)

1.3.2 Therapie der Migräne

Laut Leitlinien der DGN stellen die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten zurzeit die Medikamentengruppe dar, welche die größte Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken aufweist. Jedoch werden auch Nichtopioidanalgetika und nicht steroidale Antirheumatika als wirksam betrachtet.

„Die Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (sog. Triptane) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Therapie erster Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, die nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika oder nicht steroidalen Antirheumatika ansprechen.“ (Hans-Christoph, 2012)

Triptane sollten früh in der Attacke eingenommen werden. (Hans-Christoph, 2012)

Eine Kombination aus Triptanen und NSAR wird eine größere Wirksamkeit bescheinigt als eine Monotherapie mit jeweils einer Substanz.

Zusätzlich werden zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen Antiemetika empfohlen. Es existiert keine hinreichende Evidenz zu nichtmedikamentösen Therapien in der akuten Attacke.

Die Migräneprophylaxe wird ebenfalls durch die DGN beschrieben. (Hans-Christoph, 2012)

1.3.3 Therapie trigeminoautonomer Kopfschmerzen

Laut Leitlinien der DGN erfolgt eine effektive Kupierung der Attacken des Clusterkopfschmerzes durch Inhalation von 100% Sauerstoff über 15–20 min bei 78% der Clusterpatienten wirksam. Auch die Applikation von Triptanen subkutan oder nasal wird als wirksam beschrieben, ebenso die intranasale Applikation von Lidocain.

Zur Therapie der paroxysmale Hemikranie als auch zur Therapie der Hemicrania continua sollte laut Leitlinie Indometacin als Dauertherapie verwendet werden. Zur Kupierung der Attacke stehen im Moment keine Präparate zur Verfügung. (May, 2015)

1.4 Geschichtliche Entwicklung

1.4.1 Antike

Der Begriff Migräne setzt sich zusammen aus den Worten „hemi“ und „cranium“. Diese wurden mit der Zeit zu dem Wort „Hemikranie“ bzw. zu Migräne abgewandelt, welches erstmals im 18. Jahrhundert in der Literatur verwendet wurde. (Ensink and Soyka, 2013)

Erste Überlieferungen über Kopfschmerzen findet man bereits 3000 v. Chr. in Zeugnissen aus dem Gebiet Mesopotamiens. Diese beschreiben eine Erkrankung, bei der sowohl Kopfschmerzen als auch optische Beschwerden auftreten. Verantwortlich für die schweren, auch als halbseitig beschriebenen Kopfschmerzen, wurden böse Geister oder üble Gase gemacht. Dies führte soweit, dass den Patienten der Schädel aufgebohrt wurde, damit die als ursächlich angenommen Geister oder Gase entweichen konnten. (Alvarez, 1945)

In der hippokratischen Schriftsammlung ist ein Fall beschrieben, welcher einer Migräne gleicht und erfolgreich mit Blutegeln behandelt worden sein soll. Jedoch kommen auch andere ursächliche Erkrankungen als eine Migräne in diesem Fall in Betracht. (Ensink and Soyka, 2013)

Im 1. Jahrhundert nach Christus unterschied Aretaeus von Kappadokien in Cephalgia und Cephalea. (Pearce, 1986) Als Cephalgia wurden plötzlich auftretende Kopfschmerzen bezeichnet, welche bis zu einigen Tagen anhalten konnten. Als Cephalea bezeichnete man lang andauernde, periodisch auftretende Schmerzen, welche oft nicht behandelbar seien. Bei ihr traten auch Begleitsymptome, wie Gesichtskrämpfe, krampfhaftes Rollen der Augen, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und ein veränderter Geruchssinn auf. Der Schmerz kann sowohl den gesamten Kopf als auch nur eine Hälfte betreffen. Auch eine Licht- und Lärmempfindlichkeit, sowie ein Rückzugsbedürfnis der Patienten wird beschrieben. Diese Beschwerden, so wird von Aretaeus berichtet, können bei besonders starker Ausprägung zum Tod der Patienten führen. Man muss daher davon ausgehen, dass es sich bei der Cephalea aus heutiger Sicht, um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, von denen die Migräne nur eine Teilmenge darstellt. (Pearce, 1986)

1.4.2 Mittelalter

Die Unterteilung der Kopfschmerzen in Cephalgia und Cephalea wurde auch von Galen beibehalten. Von ihm stammt wahrscheinlich auch der Begriff der Hemicrania. Als Auslöser sah auch er eine schädliche Kombination aus Säften oder Gasen, welche über die Gefäße in den Kopf gelangten und dort die Beschwerden verursachten. (Pearce, 1986) Hierfür verantwortlich machte er Störungen des Säftegleichgewichtes durch falsche Speisen und Getränke, sowie feuchte Winde. Bis zum Beginn der Renaissance ging man davon aus, dass Kopfschmerzen durch im Körper zirkulierende giftige Flüssigkeiten oder Gase verursacht werden. (Ensink and Soyka, 2013)

Die antiken Denkansätze werden in der mittelalterlichen Medizin größtenteils beibehalten. Humoralpathologische Theorien finden sich sowohl in der klösterlichen als auch in der arabischen Medizin. Überwiegend wurde ein Überangebot an gelber Galle für die Schmerzen angenommen. (Sacks, 1985)

1549 erscheint das Buch „De cerebri Morbis“ von Jason Pratensis. Ein Buch von dem behauptet wird, es wäre das erste Neurologiebuch. (Pestronk, 1988) In ihm wird ausführlich die Migräne beschrieben, jedoch wird die humoralpathologische Ätiologie beibehalten. Vermutlich ist Pratensis der erste, welcher die Meningen als organisches Korrelat der Kopfschmerzen erwähnt.

1.4.3 Moderne

Grundlegend neue Denkansätze entstanden erst im 17. Jahrhundert, unter anderem durch Thomas Willis. In seinem Werk „De Cephalalgia“, aus „De anima brutorum“, beschreibt er eine vaskuläre Theorie zur Pathogenese der Migräne. (Willis, 1981) Diese basierte auf seinem durch Autopsien gewonnenen Wissen über die zerebralen Blutgefäße. Unter anderem wurde durch ihn der Circulus arteriosus cerebri (Willisii) beschrieben. Er geht davon aus, dass Migräne zu einer Erweiterung der Blutgefäße der betroffenen Seite führt und hierdurch die Meningen gereizt werden. Jedoch folgt auch er noch humoralpathologischen Ansätzen und unterstellt ein Überangebot an Flüssigkeit. (Willis, 1981)

Eine andere Theorie zur Entstehung der Migräne aus dem 18. Jahrhundert stammt von Samuel Tissot. Laut ihm entsteht Migräne durch die nervale Fortleitung von Magenirritationen über supraorbitale Nerven in das Gehirn. Hierdurch soll ein Migräneanfall getriggert werden. Tissot unterscheidet in 2 Formen der

Migräne. Eine echte Migräne und eine durch rhinologische oder ophthalmologische Erkrankungen verursachte „sekundäre Migräne“. (Karbowski, 1986)

Im darauf folgenden Jahrhundert werden zahlreiche Schriften zum Thema der Entstehung der Migräne veröffentlicht. Diese tendieren entweder zur vaskulären Hypothese von Willis oder zur neurogenen Hypothese von Tissot.

Hierunter auch du Bois-Reymond, welcher eine Spastik der Gefäßmuskulatur als Ursache der Migräne beschreibt. Diese Theorie gilt als Vorstufe zu der 2-Phasen-Theorie von Wolff, welche eine initiale Vasokonstriktion mit darauf folgender Vasodilatation beschreibt. Du Bois-Reymond betrachtet den Blutdruck und seine Wirkung auf die Gefäßwand als relevanten Faktor der Schmerzentstehung. (Bois-Reymond, 1860)

Ein Pathomechanismus des zentralen Nervensystems wird 1886 von William Gowers angenommen. Der relevante Prozess findet seiner Meinung nach im Cortex statt, eine Beteiligung subkortikaler Zentren erscheint ihm möglich. Vaskuläre Veränderungen konnte er nicht nachweisen. (Gowers, 1886)

Eine Verbindung der beiden konkurrierenden neuronalen und vaskulären Theorien wurde 1873 von Liveing versucht. Er beschreibt einen zentralen Prozess, welche unter Einbeziehung autonomer Nervenfasern und damit auch der Gefäßinnervation. Dies führt zu Veränderungen in den Gefäßen. Im Zentrum seiner Theorie steht der Thalamus, als Ursprungsort dieses anfallsartig auftretenden „nerve storm“. (Liveing, 1873)

Alle Theorien über die Entstehung der Migräne bis zu diesem Zeitpunkt sind Spekulationen, da geeignete Experimente zum Beweis dieser Theorien, aufgrund der damaligen technischen Möglichkeiten, nicht durchführbar waren.

Als es 1937 Graham und Wolff gelang, Migräneanfälle mit Ergotamin zu durchbrechen, beobachteten sie dabei eine Vasokonstriktion der Arteria temporalis. Aus dieser Beobachtung heraus formulierte Wolff seine vasomotorische Theorie zur Entstehung der Migräne. (Wolff, 1963) Sie ist bis heute Teil der Diskussion über die Ätiologie der Migräne.

1.5 Pathogenese primärer Kopfschmerzerkrankungen

Das häufig einseitige Auftreten der Migräne, entsprechend dem Innervationsgebiet des N. trigeminus, spricht für eine Mitbeteiligung dieses Nerven an der Pathogenese der Migräne. (Wolff, 1963) Zu diesem Innervationsgebiet zählt auch die Dura mater des Gehirns. Diese wird mit einem dichten Netz von schmerzsensitiven C-Fasern versorgt. Das Gehirn selbst ist nicht fähig Schmerz zu empfinden. Daher spielen diese Fasern eine entscheidende Rolle bei der intrakraniellen Schmerzwahrnehmung. (Bronson and Wolff, 1940; Mayberg et al., 1981) Die Perikarya dieser pseudounipolaren Nervenzellen liegen im homonymen Ganglion trigeminale. Es besteht eine Verbindung zum Nucleus Caudalis (Nucleus mesencephalicus) des Nervus trigeminus der gleichen Seite.

Die die Dura mater innervierenden Nervenfasern des Nervus trigeminus zeigen Serotoninrezeptoren an ihrer Oberfläche. Über diese Rezeptoren kann die Aktivität dieser Fasern verändert werden. (Buzzi et al., 1990; Rebeck et al., 1994) Bei Aktivierung dieser trigeminalen C-Fasern werden Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP), Substanz P, Neurokinin A und andere Transmitter von den Neuronen ausgeschüttet.

Studien untersuchten die Konzentration von Zytokinen im Verlauf von Migräneattacken. Hierbei wurde unter anderem festgestellt, dass während einer Migräneattacke erhöhte Werte für CGRP und andere Zytokine im Blut der Vena jugularis vorlagen und diese nach Ende der Attacke wieder abfielen. (Goadsby and Edvission, 1993; Sarchielli et al., 2004) Teilweise wurde in den Studien die Attacke mit Triptanen kuptiert, oder die Zytokinspiegel im unbehandelten Verlauf der Attacke beobachtet. In beiden Versuchsanordnungen konnte ein Abfall der untersuchten Zytokine, jeweils nach Ende der Kopfschmerzattacke beobachtet werden. (Goadsby and Edvission, 1993; Sarchielli et al., 2004) Dieser Anstieg von Zytokinen, welche von C-Fasern des Nervus trigeminus ausgeschüttet werden, ist ein Hinweis auf die Aktivierung des schmerzleitenden Systems des Nervus trigeminus während einer Migräneattacke.

In der Pathogenese von Migräneattacken gilt es als sicher, dass Stickstoffmonoxid (NO) eine wichtige Rolle spielt und Migräneattacken auslösen kann. In einem Versuch zeigten Olesen et al. erstmals 1993, dass die Infusion eines NO-Donators sowohl in gesunden Kontrollprobanden als auch in Migränepatienten zu einem sofortigen Kopfschmerz führte. (Olesen et al., 1993) Diese traten in der Gruppe der Migränepatienten verstärkt auf. Nach einem symptomfreien Intervall kam es ausschließlich bei Migränepatienten zu einer Schmerzattacke, welche den Symptomen einer Migräne glich. (Olesen et al., 1993)

In einer doppelblinden, durch Placebo kontrollierten Medikamentenstudie zeigte die Applikation von L-NMMA, einem unselektiven Inhibitor NO-produzierender Enzyme, eine deutliche Besserung der migränetypischen Kopfschmerzen und der vegetativen Begleitsymptome. Dies ist ein starker Hinweis für die wichtige Rolle, welche NO in der Pathogenese der Migräneattacken spielt. (Lassen et al., 1997)

Weitere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen NO und Migräneattacken. (Gallai et al. 1996; Sarchielli et al., 1996) Da NO ein Gas und direkt kaum messbar ist, spielt die Messung von Abbauprodukten des Nitratstoffwechsels in Thrombozyten eine entscheidende Rolle. Hierzu zählen Nitrate und Nitrite. Diese Abbauprodukte fallen in den Thrombozyten von Migränepatienten vermehrt an und auch ein Anstieg dieser Verbindungen während einer Migräneattacke konnte dokumentiert werden. (Shimomura et al., 1999; Stepien et al. 1998)

Tierexperimente konnten zeigen, dass eine Reizung trigeminaler Neurone zur Ausschüttung von Neuropeptiden (CGRP, Substanz P, Neurokinin) aus den perivaskulären Nervenenden führt. (Goadsby et al., 1988; Limmroth et al., 2001) Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Ausschüttung dieser Zytokine Thrombozytenaggregation, Aktivierung von Endothelzellen der Blutgefäße der Meningen und die Vasodilatation dieser Blutgefäße bedingt. (Dimitriadou et al., 1992) Auch konnte gezeigt werden, dass es im Verlauf dieser Reaktion zu einer Extravasation von Eiweiß aus venösen Gefäßen in die Meningen kommt. (Markowitz et al., 1987) Auch wird angenommen, dass die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke herabgesetzt sein muss, damit Medikamente wie Triptane zentral wirken können. (Kaube et al., 1993) Die Summe dieser beobachteten Vorgänge begründet die Theorie der sterilen Entzündung. (Williamson and Hargreaves, 2001)

Zentrale und sekundäre Neurone scheinen ebenfalls im Rahmen einer Migräneattacke aktiviert zu werden. (Uhl et al., 1991)

Ergotaminderivate, Triptane, sowie nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Metamizol) verhindern die Extravasation von Proteinen, die Ausschüttung von CGRP, und die Mastzelldegranulation in den Meningen, zumindest im Tierexperiment. (Buzzi et al., 1989; Buzzi et al., 1990; Goadsby and Edvission, 1993) Beim Menschen werden diese Stoffe seit langer Zeit erfolgreich als

Migränemedikamente eingesetzt. (Ferrari et al., 2001) Eine SPECT-Studie zeigte eine Proteinextravasation in extrazerebrale und intrakranielle Strukturen auf der ipsilateralen Seite des Migränekopfschmerzes bei 3 Patienten während einer Migräneattacke. (Papagallo et al., 1999) Diese Ergebnisse unterstützen zwar die Theorie der neurogenen Inflammation, jedoch variieren die Studienergebnisse und es ist nicht bewiesen, dass es sich bei der beschriebenen Proteinextravasation um ein pathogenetisch relevantes Korrelat handelt. Eine 1996 mittels MRT durchgeführte Studie konnte keine herabgesetzte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke zeigen. Ein auf dem Modell der sterilen Entzündung basierendes Tierexperiment, welches auch den Liquor der Tiere untersuchte, konnte ebenfalls keine Proteinextravasation nachweisen. (Lundblad et al., 2015) Auch, dass die Proteinextravasation von pathophysiologischer Bedeutung ist, konnte bisher nicht gezeigt werden.

Gegen die klinische Bedeutung der Proteinextravasation spricht, dass es durch die Blockade der Bindungsstelle von Substanz P, durch NK-1 Antagonisten zwar zu einer erheblichen Abnahme der Proteinextravasation kommt, NK-1-Antagonisten aber klinisch zu keiner relevanter Verbesserung des Migränekopfschmerzes führen. (Lee and Moskowitz, 1993; Diener and Limmroth, 1999; Diener, 2003)

In wie weit NO eine Rolle im Modell der sterilen Entzündung spielt, ist bisher unklar. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologisch induzierte Proteinextravasation durch Gabe eines Stickstoffmonoxid-Synthese-Hemmers stark vermindert werden kann. (Johnson et al., 2003) Die Hemmung der körpereigenen NO-Synthese führt ebenfalls zu einer verminderten C-fos-Expression im Nucleus caudatus des Nervus trigeminus nach Stimulation des Sinus sagittalis im Tiermodell. (Hoskin et al., 1999) Die Messung der Expression von C-fos ist eine etablierte Methode, um neuronale Aktivierungsmuster nachzuweisen. (Stratford and Thompson, 2016) Die Stimulation des Sinus sagittalis ist ein seit Langem anerkanntes Modell zur experimentellen Simulation von trigeminoautonomen Schmerzen. (Sokolov et al., 2008) Durch das oben erwähnte Tiermodell entsteht eine Verbindung zwischen Migräne, trigeminoautonomen Schmerzkrankungen und Stickstoffmonoxid als pathophysiologisch relevanter Stoff bei beiden Erkrankungen.

Möglicherweise wird über einen noch unbekanntem, eventuell stressinduzierten Mechanismus die vermehrte Produktion von NO in den hirnnahen Gefäßen angeregt. Diese soll, einer Hypothese nach, eine vermehrte Erregbarkeit trigeminaler C-Fasern bewirken. Was über die Ausschüttung der oben beschriebenen Zytokine zur sterilen neurogenen Entzündung der Hirnhäute und damit zu Kopfschmerzen führen soll. (Fozard, 1995)

Keine Hypothese zur Pathogenese primärer Kopfschmerzen konnte bisher bewiesen werden.

Für die pathophysiologische Entstehung von Spannungskopfschmerz existiert eine ähnliche Hypothese: in dafür sensiblen Individuen sollen Stressfaktoren zu einem dauerhaft erhöhten Glutamatlevel und damit zu einer vermehrten Stimulation von NMDA-Rezeptoren führen. Dies bewirkt eine Aktivierung des Neurotropic - Factors - $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) und damit die vermehrte Produktion von NO und eine vermehrte Expression von COX- und anderen Enzymen. (Yaniv, 2009) Hierdurch resultiert eine intrathekale Vasodilatation, unter anderem auch des Sinus sagittalis. Diese NO-bedingte Vasodilatation verursacht Schäden, u.a. auch in der Dura mater. Die Übertragung dieses Schmerzes erfolgt durch die Meningen innervierende C-Fasern, welche zum Nucleus caudatus des Nervus trigeminus ziehen. Auf neuronaler Ebene spielen hierbei Neurotransmitter wie Substanz P und das Glutamatsystem eine Rolle. (Yaniv, 2009) Die von manchen Patienten angegebenen Missempfindungen könnten durch eine Fehlverschaltung zwischen Schmerzfasern und Fasern der taktilen Reizübertragung auf Rückenmarksebene entstehen.

Dass sowohl Migräne als auch Spannungskopfschmerz einen zumindest teilweise identischen Pathomechanismus besitzen, wurde 2002 von Cady et al. vermutet. (Cady et al., 2002) Die Autoren äußern die Hypothese, dass es sich beim Spannungskopfschmerz um eine Art Vorstufe der Migräne handelt.

Da trigeminoautonome Kopfschmerzen, abgesehen vom Clusterkopfschmerz, bei welchem keine Indikation zur Lumbalpunktion vorliegt, Raritäten sind, ist zu diesen Erkrankungen noch weniger bekannt als zur Migräne und zum Spannungskopfschmerz. Man geht auch bei diesen Erkrankungen von einer Mitbeteiligung des Nervus trigeminus und der von ihm innervierten Meningen aus.

2 Ziel der Arbeit

Gegenwärtig wird als pathogenetische Grundlage für primäre Kopfschmerzen das Konzept der neurogenen Entzündung favorisiert (s.o.). Dieses Konzept der neurogenen Entzündung wird durch Zytokinmessungen im Blut gestützt. (Sarchillie et al., 2004). Darüber hinaus gibt es eine Studie zu Zytokinen im Liquor bei primären Kopfschmerzerkrankungen (Bø et al., 2008). Bislang gibt es, soweit zu sehen ist, keine Untersuchung zur neurogenen Entzündung im Hirngewebe betroffener Menschen. Tatsächlich wäre es ethisch kaum vertretbar, Hirngewebe des Menschen während einer Kopfschmerzattacke zu gewinnen, um Belege für dieses Konzept zu erhalten. Wenn dieses Konzept richtig ist, könnte sich eine zelluläre Entzündungsreaktion aber im Liquor cerebrospinalis wiederfinden. Liquor wird bei einem Teil der Kopfschmerzpatienten aus differenzialdiagnostischen Gründen entnommen. In der vorliegenden Arbeit sollten daher an einer Stichprobe von Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen liquorzytologische Präparate auf das Vorliegen einer zellulären Entzündung hin untersucht werden. Bei einer ersten Durchsicht solcher Präparate zeigte sich übereinstimmend, dass bei normaler Zellzahl vermehrt aktivierte Monozyten zur Darstellung kommen. Darüber hinaus findet man aktivierte Monozyten mit großen weißen Einschlüssen, was den Verdacht der Lipophagozytose nahelegt (siehe Abb. 3 und Abb. 15 bis 19). Aus diesem Grund wurde das Phänomen der mutmaßlichen Lipophagozytose bei Patienten mit primären Kopfschmerzsyndromen im Rahmen der vorliegenden Arbeit in das Zentrum gestellt. Ziel war es, dieses Phänomen an einer überschaubaren Stichprobe von Patienten mit verschiedenen primären Kopfschmerzsyndromen retrospektiv zu analysieren. Dabei bestand auch Interesse, Hinweise über Unterschiede bei den Kopfschmerzformen sowie Einflüsse von Geschlecht, Alter sowie Intervall zwischen Kopfschmerzbeginn und Liquorpunktion zu gewinnen. Andere verfügbare Liquor- und Patientendaten sollten mit erfasst werden.

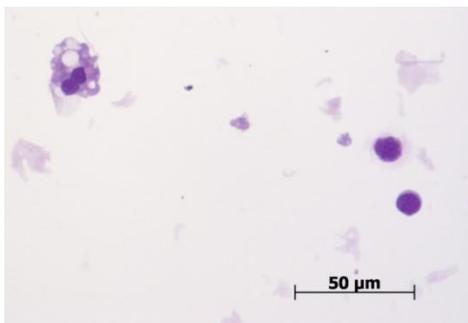


Abb. 3: Auffälliger lipophagozytoseverdächtiger Monozyt (links oben im Bild)

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Ausgangspunkt dieser Studie sind 40 Patienten, welche im Zeitraum von März 2013 und bis Januar 2016 im Universitätsklinikum Kröllwitz die Diagnose Spannungskopfschmerz, Migräne mit und ohne Aura oder trigemino-autonomer Kopfschmerz oder Verdacht auf diese Erkrankungen erhielten und lumbalpunktiert wurden. Von den Patienten musste, um in diese Studie eingeschlossen zu werden, ein liquorzytologisches Präparat oder Bildmaterial zur Auswertung vorliegen. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Neurologie. Auf eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wurde aus ethischen Gründen verzichtet. Daher erfolgt die Gegenüberstellung der Messwerte mit etablierten Normwerten für Liquor.

Es darf jedoch davon ausgegangen werden, dass die von uns beobachteten Pathologien und insbesondere Lipophagen beim Gesunden nicht auftreten und einen obligat pathologischen Befund darstellen.

3.2 Methoden

3.2.1 Patientenauswahl

Aus den Jahren 2013 bis 2015 wurden mit Hilfe der Datenbank des Universitätsklinikums Kröllwitz 40 Fälle identifiziert, welche die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Die dazugehörigen Liquorzytologien wurden erneut ausgewertet und das Ausmaß der Lipophagozytose bei den vorliegenden nach Pappenheim gefärbten Präparaten morphologisch quantifiziert.

Bei 23 Fällen lag das Präparat selbst vor. Bei 17 Fällen lagen nur noch digitale Bilder der Zytologien vor. Hier war anhand des Bildmaterials eine Quantifizierung leider nicht mehr möglich. Bei diesen 17 Patienten konnten die vorliegenden Befunde morphologisch in der Pappenheimfärbung auf das Vorhandensein von Hinweisen für Lipophagozytose beurteilt werden.

3.2.2 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste ein primärer Kopfschmerz durch einen erfahrenen Facharzt für Neurologie bei dem Patienten diagnostiziert worden sein. Es handelte sich um Patienten mit Migräne (mit und ohne Aura) oder Spannungskopfschmerz oder trigeminoautonomen Kopfschmerz. Die Kopfschmerzattacke des Patienten durfte nicht länger als 3 Wochen vor der Lumbalpunktion geendet haben. Eingeschlossen wurden auch solche Patienten, bei denen die Kopfschmerzattacke im Rahmen einer bekannten primären Kopfschmerzkrankung durch einen Infekt getriggert war. Diese Patientengruppe wurde allerdings separat behandelt.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit Liquorpunktion, bei denen keine Kopfschmerzmanifestation im Rahmen einer primären Kopfschmerzerkrankung im Zeitraum von 3 Wochen vor Punktion vorlag, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Patienten mit Liquorpunktion, bei denen zwar eine Kopfschmerzmanifestation im Zeitraum von 3 Wochen vor Punktion im Rahmen einer primären Kopfschmerzerkrankung vorlag, wurden dann von der Untersuchung ausgeschlossen, wenn zusätzlich Hinweise für eine weitere Erkrankung mit Prädisposition für das Auftreten von Lipomakrophagen im Liquor vorlag. Solche Erkrankungen umfassen u.a. zerebrale Krampfanfälle, Bandscheibenvorfälle und schwere Traumata des Kopfes (inkl. Z.n. neurochirurgischem Eingriff im Bereich von Schädel oder Wirbelsäule) 6 Monate vor Punktion, jede Form von Schlaganfall (Ischämie, Hämorrhagie, Sinusvenenthrombose etc.), Demenz, Parkinson, ALS und Prionen- und andere neurodegenerative Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems inkl. Meningitis, Enzephalitis, autoimmunen Enzephalomyelitiden inkl. Multipler Sklerose sowie Patienten mit Pseudotumor cerebri und Normaldruckhydrozephalus. Auch Patienten mit sekundären Kopfschmerzen oder Hypertonie-bedingten oder sonstigen Enzephalopathien konnten nicht mit in die Betrachtung einbezogen werden.

War ein Auszählen der Zellen nicht möglich, da weder ein aussagefähiges Präparat, noch Bildmaterial verfügbar war, konnte ebenfalls keine Auswertung des entsprechenden Falls erfolgen. Präparate, bei denen eine Auswertung etwa aufgrund von Lyse der Zellen nicht möglich war, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.2.4 Datenerfassung aus der Krankenakte

Die Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe einer Aktenrecherche, wie oben beschrieben, mit ihren Daten erfasst.

Hierzu zählten der Kopfschmerztyp, ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv handelte und ob ein Status migränosus vorlag.

Ebenfalls erfasst wurde die größte geschilderte Schmerzintensität nach numerischer Ratingskala, das Vorliegen von trigeminoautonomen Symptomen, Parästhesien, visueller Symptome, die Gesamtdauer der Erkrankung, das Datum der Einweisung und das Datum der Punktion. Sofern dies möglich war, wurde auch der Beginn der zur Aufnahme führenden Kopfschmerzattacke eruiert.

Auch wurde der in der Krankenakte vermerkte zytologische und laborchemische Befund des Liquor erhoben.

Das Alter und Geschlecht der Patienten wurde erfasst.

Auch wurden das CRP sowie die Leukozytenzahl bei Aufnahme und relevanten Nebendiagnosen erfasst.

Als relevante Nebenbefunde wurden eingeschätzt: immunologische, rheumatische, infektiöse Erkrankungen, Adipositas per magna, Diabetes mellitus und die Einnahme blutbildverändernder Medikamente.

3.2.5 Messung der Schmerzstärke der Patienten: Numerische Rating-Skala

In der numerischen Rating-Skala werden die Zahlen von 0-10 vom Patienten abgefragt. Hierbei steht 0 für die Schmerzfreiheit des Patienten und 10 für das Empfinden des größtmöglichen Schmerzes. Die numerische Rating-Skala ist ein klinisch häufig angewendetes Verfahren zur Messung von Schmerz.

Ihr Vorteil gegenüber der nicht unterteilten visuellen Analogskala ist, dass zur Durchführung nicht zwingend Instrumente, wie eine Schiebeskala oder Fragebögen, vorhanden sein müssen. Auch entfällt das Vermessen der eingezeichneten Schmerzstärke für die Dokumentation der angegebenen Schmerzen, da sich die meisten Patienten eine gleichmäßig eingeteilte Skala zwischen 0-10 vorstellen können und die als Zahl formulierte Antwort ohne weitere Arbeitsschritte dokumentiert werden kann. Dies ist unkompliziert und spart Material und Zeit. Allerdings ist ein gewisser Bildungsgrad der Patienten hierfür erforderlich, daher ist die numerische Rating-Skala für Kinder und Analphabeten ungeeignet.

Der Vorteil der visuellen Analogskala ist, dass es ein metrisches und nicht nur ein ordinales Messen des Schmerzes ermöglicht. Damit sind auch feinere Unterschiede messbar. Die Durchführung und exakte Ausmessung ist jedoch für den klinischen Alltag zu aufwendig.

Da im klinischen Alltag überwiegend das Stadium der Schmerzfreiheit oder eine Verbesserung oder Verschlechterung der subjektiv empfunden Schmerzen erfasst werden soll, ist oft ein ordinales Messsystem ausreichend.

3.2.6 Statistik

Die deskriptive statistische Auswertung und die Anfertigung von Graphiken erfolgten mit der Excel-Software von Microsoft und Origin 6.1. Die Messwerte wurden durch den Mann-Whitney-Test auf Signifikanz geprüft. Hierzu wurde die SPSS-Software genutzt.

Die Angabe der Streuung erfolgt in der gesamten Arbeit durch Angabe des Standardfehlers. Aufgrund der kleinen Stichprobe ist eine Angabe der Standardabweichung nicht sinnvoll.

3.2.7 Einteilung der Patienten

Die Diagnose einer primären Kopfschmerzerkrankung, bei den in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten, wurde initial durch die auf der neurologischen Station tätigen Assistenz- und Oberärzte gestellt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden diese Diagnosen nochmals mittels der Kriterien der International Headache Society durch 2 erfahrene Fachärzte für Neurologie (Dr. med. T. Kraya, Dr. med. A. Emmer) unabhängig voneinander überprüft. In keinem Fall gab es Diskrepanzen in der Zuordnung der Diagnose, weder zwischen den initial tätigen Kollegen und den nachbegutachtenden Fachärzten noch zwischen den Letzteren.

Ferner wurde erfasst, wie lange die Patienten bereits an den jeweiligen Kopfschmerzen litten. Teilweise war in den Arztbriefen nur ungenau vermerkt, seit wann die Patienten an Kopfschmerzen leiden. Bei Formulierungen wie „seit Längerem“ wurde davon ausgegangen, dass die Beschwerden schon mehr als 10 Jahre bestehen, da der Beginn nicht mehr erinnerlich war.

Wurden Schmerzen von den Patienten zwischen 2 Werten der visuellen Analogskala angegeben, wurde zur Auswertung der höhere der Beiden verwendet. Bei mehrfacher Vorstellung der Patienten in diesem Zeitraum, wurde der letzte Klinikaufenthalt ausgewertet.

3.2.8 Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten

Aus dem Jahr 2015 lagen 23 verwertbare Liquorzytologiepräparate zur erneuten Auswertung und morphologisch-optischer Quantifizierung der Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose vor. Hierbei wurde das Präparat in dem Areal betrachtet, in dem die Zellen mittels Zytokammer aufgetragen wurden. Dieser annähernd kreisförmige Bereich wies bei allen Präparaten einen Durchmesser von 6250 μm auf. Damit kann für die annähernd kreisförmige Fläche eine Größe von 30,6mm² angenommen werden. Diese wurde komplett ausgezählt und die Gesamtzahl der ausgezählten Monozyten ins Verhältnis zu den ermittelten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose gesetzt. Bei den untersuchten Präparaten handelte es sich um nach Pappenheim gefärbte Liquorzytologien wie sie in der klinischen Routine üblich sind. Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und aktivierte oder ruhende Monozyten können aufgrund ihrer typischen Erscheinung auch in der Pappenheimfärbung durch Inspektion mit einer gewissen Sicherheit von einander und von anderen Zellen, wie Lymphozyten und Granulozyten, abgegrenzt werden (siehe Abb. 4).

So zeigen Monozyten einen großen Zellkern, welcher kelch- oder S-förmig ist. Monozyten sind generell größer als Lymphozyten. Die Zahl der beobachteten Granulozyten war gering. Diese waren durch ihren segmentkernigen Zellkern und das rötlicher angefärbte Zellplasma gut abzugrenzen. Monozyten mit lipidverdächtigen Einschlüssen weisen die in der Abbildung 3 und in den Abbildungen 15 bis 19 zu sehenden charakteristischen weißen vakuolären Einschlüsse auf. Diese können unterschiedlich groß ausfallen (Abb. 4).

Die Auszählung erfolgte an einem Mikroskop, welches auch in der klinischen Routine zur Beurteilung der Liquorzytologien eingesetzt wird.

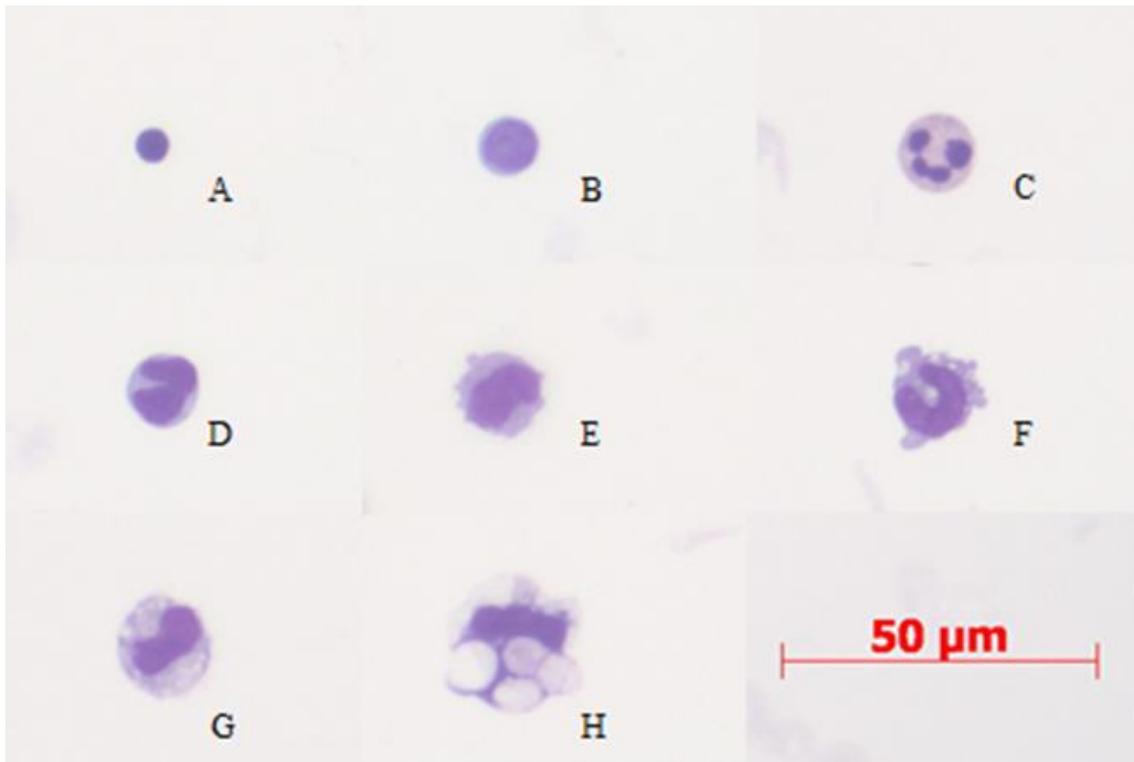


Abb.4: Darstellung der verschiedenen beobachteten Zellen in einer Färbung nach Pappenheim. A: ruhender Lymphozyt; B: aktivierter Lymphozyt; C: Granulozyt; D: ruhender Monozyt; E: aktivierter Monozyt; F: aktivierter Monozyt mit beginnender fraglicher Lipophagozytose; G: Monozyt mit feinblasiger/schaumartiger fraglicher Lipophagozytose; H: Monozyt mit grobblasiger fraglicher Lipophagozytose.

3.2.9 Grenzwerte

Da die Bildung einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden nicht ethisch vertretbar ist, wurden die ermittelten Ergebnisse mit den bekannten Normwertgrenzen für Liquor verglichen. Zytologisch gilt es als normal, wenn Lymphozyten 70-85 % der differenzierten Leukozyten ausmachen und Monozyten 15-30 %. (Zetzl et al., 2005)

Erythrozyten, Granulozyten, Plasmazellen, Erythrophagen, Knorpelzellen und aktivierte B-Lymphozyten gelten als Zellen, welche u.a. artifiziell durch die Punktion in den Liquor eingetragen werden können und wurden auch in dieser Studie entsprechend gewertet.

Als obligat pathologisch werden Lipomakrophagen, sowohl in dieser Studie, als auch in der uns bekannten Literatur betrachtet. (Zettl et al., 2005)

Laborchemisch wurden Werte für

Liquoreiweiß von	150-400 mg/l,
für Liquoralbumin von	110-350 mg/l,
für den Liquor/Serumalbuminquotient	< 6,5 (bis 40 Jahre) bzw. <8,0 (ab 41 Jahre)
für Liquorglucose	2,7-4,2 mmol/l
für den Glucose-Liquor/Blut-Quotienten	0,6-0,9
und für Lactat	1,5-2,1 mmol/l (16-50 Jahre) bzw. 1,7-2,6 mmol/l (>51 Jahre) mmol/l

als normal betrachtet.

Diese Normwerte wurden Zettl et al., klinische Liquordiagnostik entnommen. (Zettl et al., 2005)

3.2.10 Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot

Um die vermutete Lipophagozytose der Monozyten zu beweisen, wurden verschiedene histochemische Färbungen durchgeführt. Es wurde versucht, Zytospinpräparate von Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen mit Sudanrot-, Perjodsäure- und Luxol-fast-blue-Färbungen anzufärben. Die beiden letztgenannten Färbungen wurden von den Mitarbeitern der Neuropathologie in Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. Mawrin) durchgeführt. Die Sudanfärbung wurde selbst durchgeführt.

Durch die Sudanrotfärbung wird in der Regel der Nachweis von lipösen Einschlüssen in den Vakuolen der Makrophagen geführt (Zettl et al., 2005). Glykoproteine, Muzine und Glykogen werden durch die Perjodsäure angefärbt. (Zettl et al., 2005) Mit Luxol-fast-blue-Färbung, einer Färbung, die in der klinischen Routine bei Geweben angewendet wird um Myelin darzustellen, wurde ebenfalls die Anfärbung der in der Pappenheimfärbung weißen Einschlüsse versucht. Die Durchführung dieser etablierten Färbungen ist bereits sehr gut in der Fachliteratur beschrieben.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Patientenstichprobe

4.1.1 Altersverteilung

Die Patientengruppe von 40 Patienten setzte sich zusammen aus 16 Männern (40,0%) und 24 Frauen (60,0%) im Alter zwischen 16 und 76 Jahren zum untersuchten Zeitpunkt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 36,6 Jahre ($\pm 2,4$ Jahre). Der überwiegende Teil der Patienten war zwischen 20 und 39 Jahren alt (60%). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

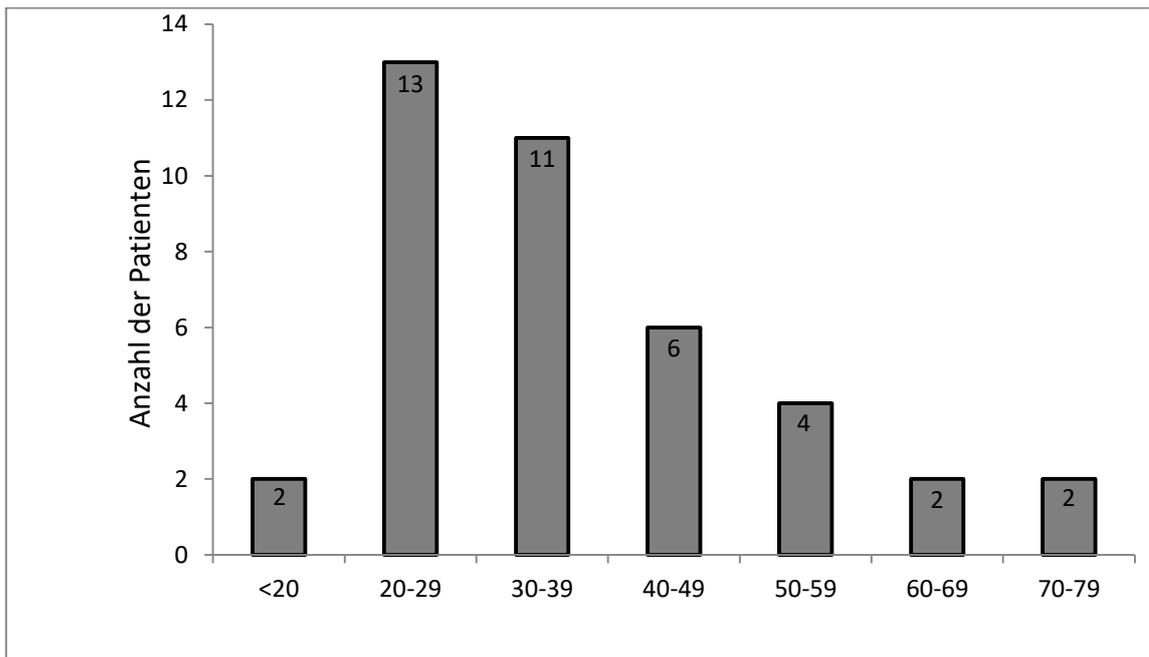


Abb. 5: Zusammensetzung der Patientenstichprobe, Altersgruppen in Jahren

4.1.2 Kopfschmerztypen

In diese Studie konnten 5 Patienten eingeschlossen werden, die die Kriterien der International Headache Society (IHS) für die Diagnose „Migräne ohne Aura“ (gewöhnliche Migräne) vollständig erfüllen. Bei einem weiteren Patienten ist eine Migräne ohne Aura wahrscheinlich. Zusammen entfallen 6 Patienten auf die Gruppe der Patienten mit Migräne ohne Aura.

Ebenso konnten 4 Patienten mit gesicherter Migräne mit Aura, sowie 7 Patienten bei denen dies als wahrscheinlich gilt, aufgenommen werden, zusammen 11 Patienten.

Fünf Patienten erfüllen die Kriterien der IHS für Spannungskopfschmerz. Bei 3 Weiteren gilt dieser als wahrscheinlich, insgesamt 8 Patienten.

Sieben Patienten erlitten im Rahmen von Infekten, entweder während des Infektes oder postinfektiös, eine Kopfschmerzattacke, für die sich jedoch außer einem Bagatellinfekt, kein organisches Korrelat fand.

Teilweise zeigten sich hier sogar normwertige CRP- und Leukozytenwerte. Die Bildgebung zeigte bei keinem der Patienten ein morphologisches Korrelat, welches die Kopfschmerzen erklärte.

Bei 8 Patienten lagen Symptome vor, die am ehesten einem primären Kopfschmerztyp entsprachen, jedoch nicht sicher in eine der obengenannten Gruppen eingeteilt werden konnten. Dies waren Patienten mit der Diagnose einer Hemicrania continua, trigeminoautonomen Beschwerden und Patienten mit Hemicranien, welche atypisch für eine Migräne auftraten. Diese 8 Patienten wurden daher unter die Gruppe der sonstigen (primären) Kopfschmerzen eingereicht.

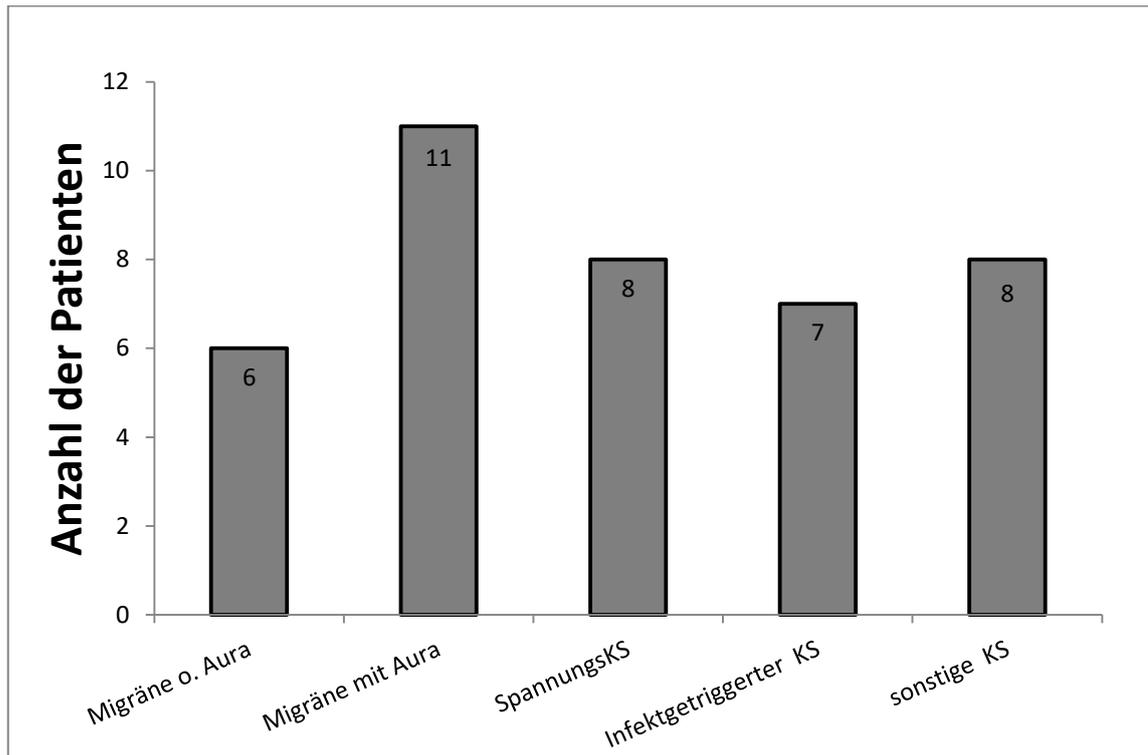


Abb. 6: Anzahl der Patienten für die untersuchten Kopfschmerzformen

4.1.3 Entzündungsparameter

8 Patienten zeigten bei Aufnahme erhöhte Werte für CRP und/oder Leukozyten. Diese Laborconstellation entsprach klinischen Symptomen banaler Infekte (Bronchitis, Z.n. Virusinfekt der oberen Atemwege und Z.n. Sinusitis) oder chron. Nebenerkrankungen (M. Crohn, rheumatoide Arthritis, Hashimoto Thyreoiditis) der Patienten. Das höchste CRP (102 mg/l) zeigte eine Patientin mit infektgetriggertem Kopfschmerz, der nach Aktenlage bei Bronchitis aufgetreten war. Die anderen Werte fielen mit 50 mg/l, 14 mg/l, 7 mg/l und 6 mg/l wesentlich geringer aus.

Die höchsten Leukozytenwerte betragen 17,9 Gpt/l; 13,6 Gpt/l und 13,5 Gpt/l. Die restlichen Werte lagen nur knapp über der Norm. Teilweise berichteten die Patienten in der Anamnese von stattgehabten Infekten. Diese waren jedoch laborchemisch nicht mehr fassbar. Andere Ursachen, wie etwa Glukokortikosteroidmedikation, lagen nicht vor.

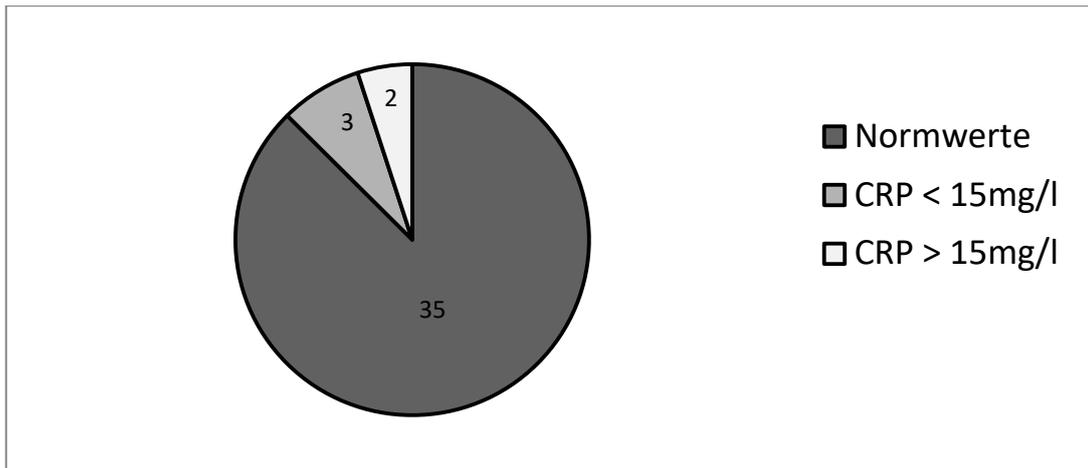


Abb. 7: Anzahl der Patienten mit pathologischem CRP

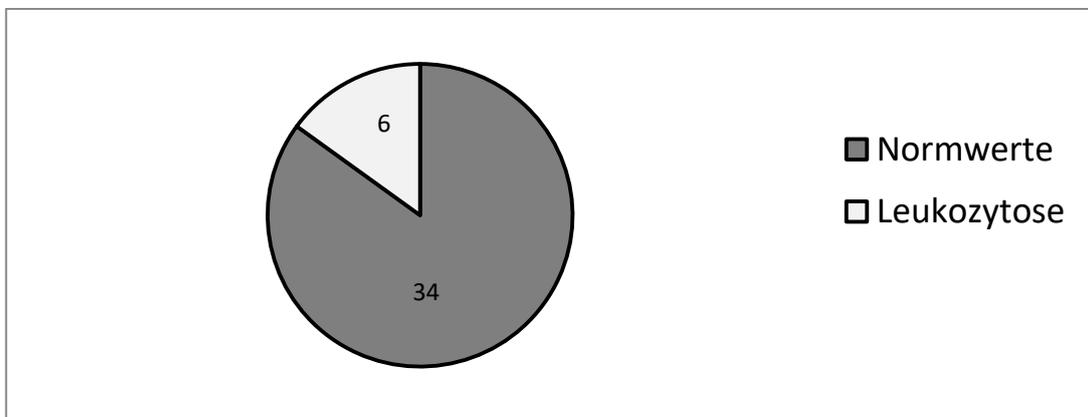


Abb. 8: Anzahl der Patienten mit Leukozytose

4.1.4 Relevante Nebenergebnisse

Einige Patienten wiesen relevante Nebendiagnosen auf.

4 Patienten zeigten autoimmune/rheumatische Erkrankungen (M. Crohn, Hashimoto Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis). Hier zeigte sich bei einer Patientin mit M. Crohn ein CRP von 14 mg/l, sonst lagen bei diesen Patienten normale Werte für CRP und Leukozyten vor.

6 Patienten nahmen potentiell blutbildverändernde Medikamente ein. Hierbei handelte es sich um Amitriptylin, Lamotrigin, Pregabaline, Duloxetine, Sertralin, Methotrexat, Doxycyclin und Cefuroxim.

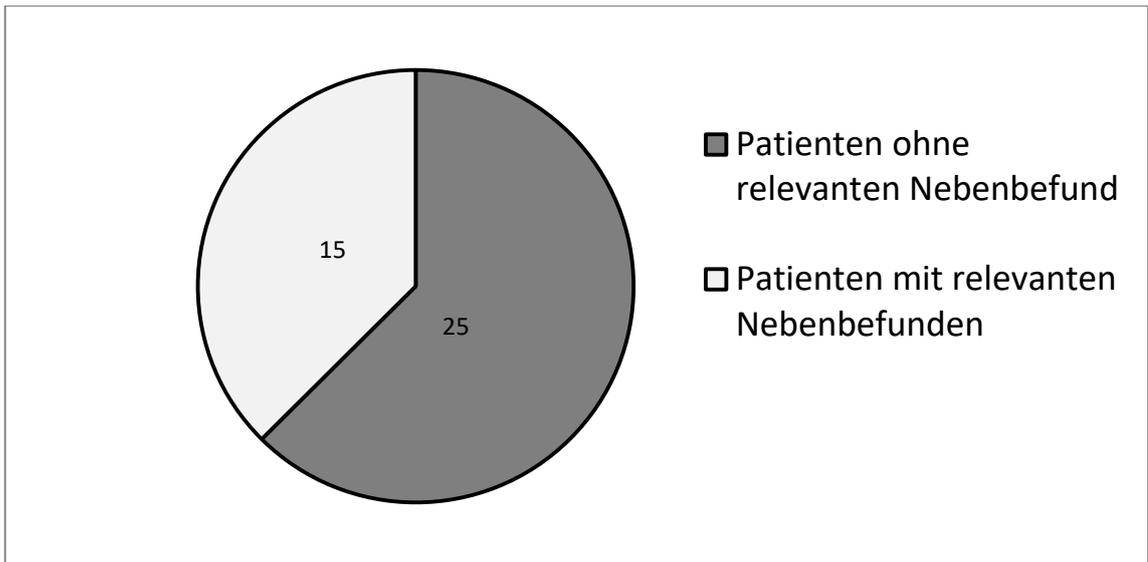


Abb. 9: Patienten mit relevanten Nebenbefunden (inkl. blutbildverändernder Medikation)

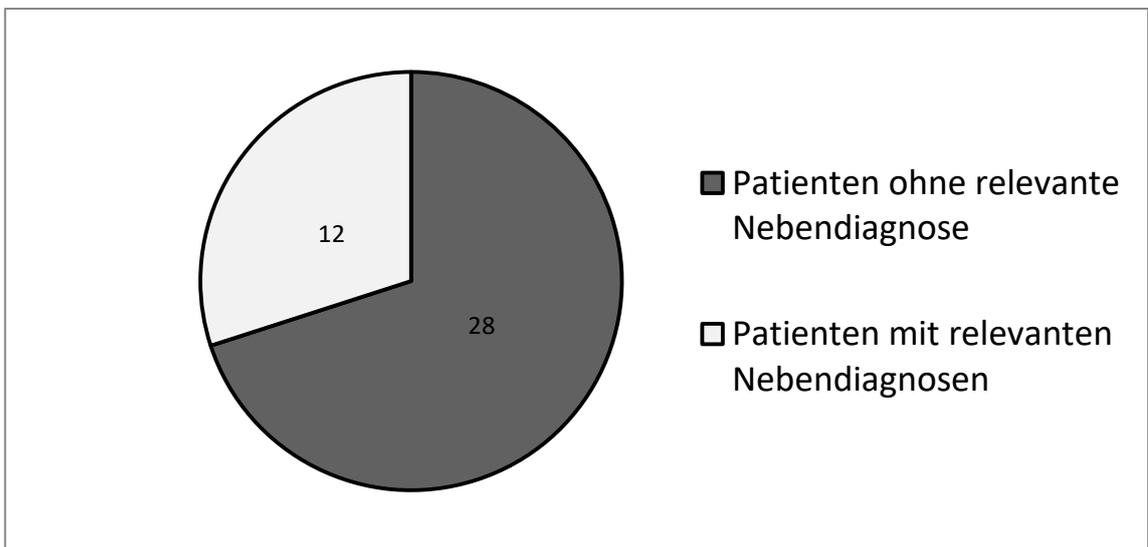


Abb. 10: Patienten mit Nebendiagnosen (ohne blutbildverändernder Medikation)

4.1.5 Krankheitsverläufe

Bei 17 Patienten lag ein Rezidiv ihrer oft schon seit Jahren bekannten Erkrankung vor. Bei 23 Patienten wurde die Diagnose einer primären Kopfschmerzerkrankung zum ersten Mal gestellt.

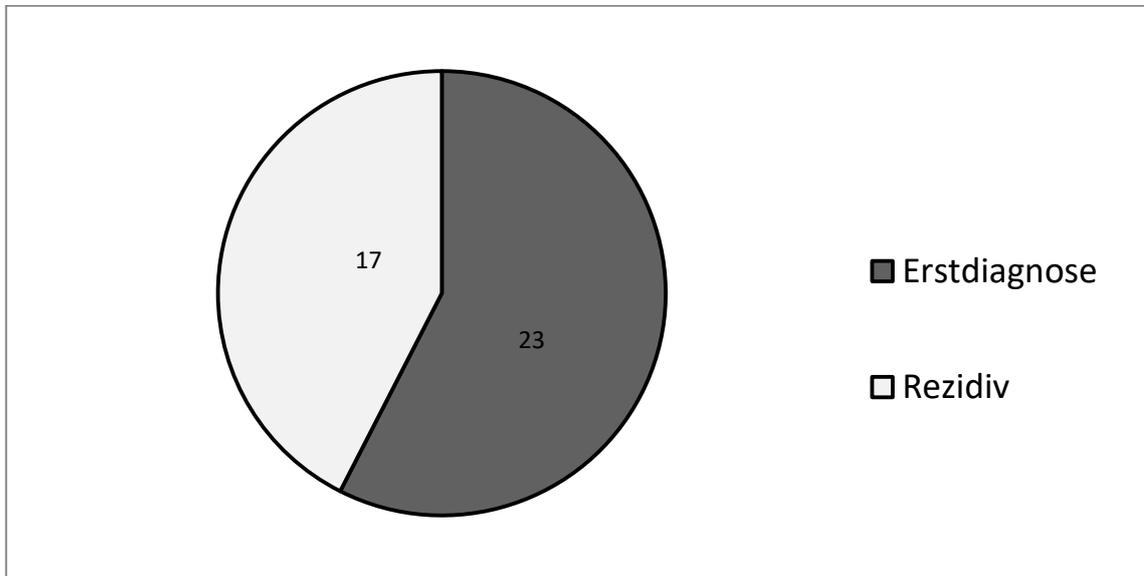


Abb. 11: Verhältnis von Erstdiagnose zu Rezidiven in der Gesamtgruppe von 40 Patienten.

Bei den untersuchten Patienten war die Diagnose des primären Kopfschmerzes unterschiedlich lange bekannt. Bei 21 Patienten weniger als 6 Monate, bei 6 Patienten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren, bei 2 Patienten zwischen 5 und 10 Jahren. Mehr als 10 Jahre litten 10 eingeschlossene Patienten an einer primären Kopfschmerzerkrankung. Bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht erhoben werden wie lange sie schon an Kopfschmerzen litt.

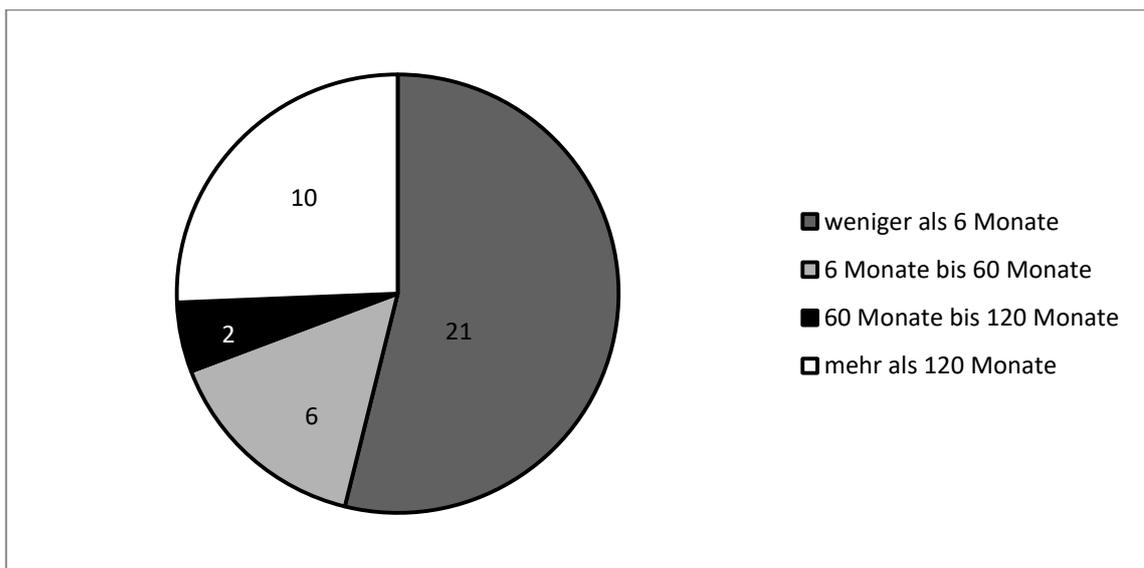


Abb. 12: Verhältnis der Erkrankungsdauer von 39 der 40 Patienten. Bei einem Patienten war die genaue Dauer der Erkrankung nicht sicher festzustellen

Alle hier aufgeführten Patienten zeigten schwere Verläufe ihrer primären Kopfschmerzkrankung mit teilweise fokal neurologischen Defiziten. Oft war die Indikation zur Lumbalpunktion durch Aurasymptome (Visusstörungen, optische Sensationen und taktilen Missempfindungen) gegeben.

Jedoch zeigten 10 Patienten einen besonders schweren Verlauf, was Dauer und Häufigkeit der Attacke betraf. Von diesen Patienten litten 6 an chronischem Spannungskopfschmerz, 3 an Hemicrania continua und bei einem Patienten wurde ein Status Migränosus diagnostiziert.

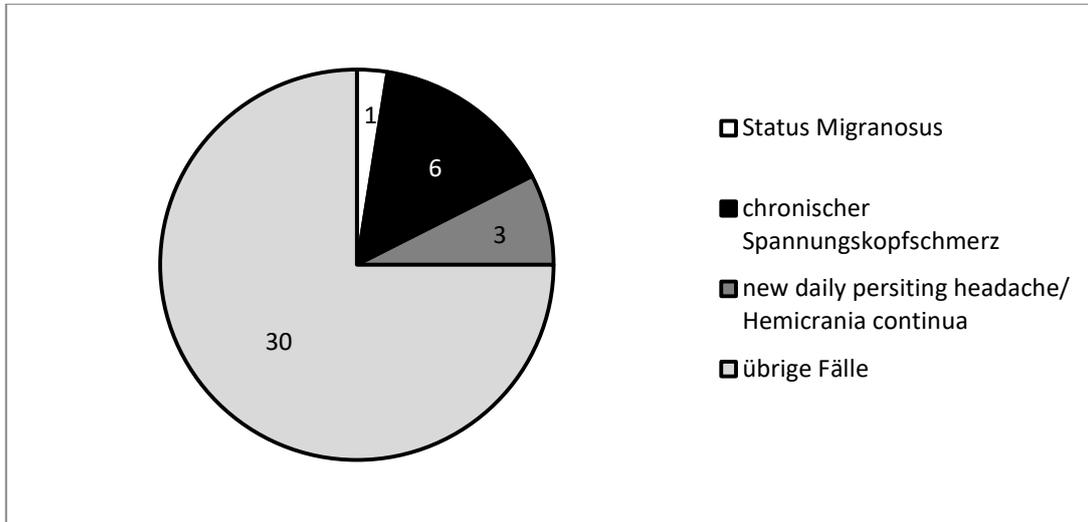


Abb. 13: Anteil der Patienten mit besonders schweren Kopfschmerzsymptomen in der Gesamtgruppe von 40 Patienten

Bei 35 Patienten war retrospektiv die Schmerzintensität nach numerischer Rating-Skala aus der Krankenakte zu ermitteln. Durchschnittlich gaben die Patienten an, an Schmerzen der Stärke 7 von 10 zu leiden ($\pm 0,39$ Standardfehler). Die geringste angegebene Schmerzintensität betrug 2 von 10, die größte 10 von 10.

Insgesamt zeigten sich bei 28 Patienten Begleitsymptome. In 14 Fällen wurden Parästhesien angegeben, 19-mal visuelle Symptome und 6-mal trigeminoautonome Symptome. Nicht selten gab ein Patient mehrere Begleitsymptome an. Ein Patient litt an allen 3 hier aufgeführten Begleitsymptomen. Neun Patienten zeigten 2 Begleitsymptome und 18 Patienten wiesen ein Begleitsymptom auf. Keine Begleitsymptome waren bei 12 Patienten dokumentiert.

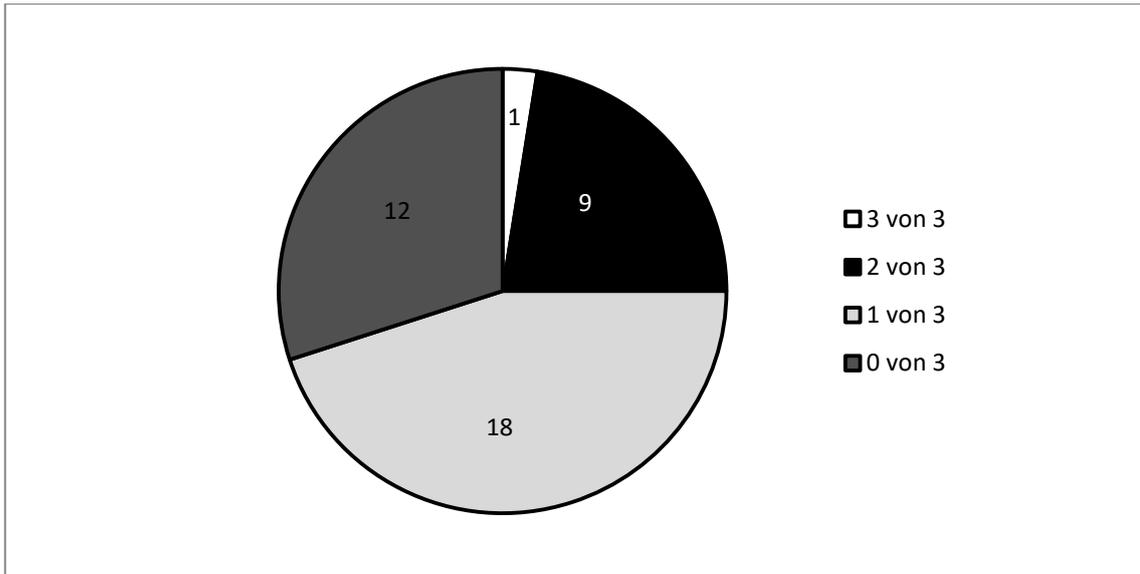


Abb. 14: Verteilung der Patienten mit verschiedener Anzahl an Begleitsymptomen in der gesamten Patientengruppe von 40 Patienten

4.2 Liquorbefunde

4.2.1 Pathologische laborchemische Befunde

Bei allen eingeschlossen Patienten war der Liquor klar.

Eine Erhöhung des Liquorproteingehaltes zeigte sich bei 3 Patienten. Hier wies eine Patientin einen Wert von 875 mg/l auf, sowie ebenfalls erhöhte Werte für Liquoralbumin. Eine Migräne mit Aura ist seit 25 Jahren bei ihr vorbekannt. Zur Aufnahme führte eine bilaterale Sehverschlechterung mit Entwicklung eines Tunnelblicks bei Kopfschmerzen. Für eine entzündliche oder sonstige symptomatische Genese der Beschwerden fand sich kein Anhalt.

Die beiden anderen Patienten zeigten lediglich gering erhöhte Werte und überschritten 480mg/l nicht (obere Grenze des normalen Bereiches: 400 mg/l). Hier erfolgte zum einen die Diagnose postinfektiöser Kopfschmerz bei Zustand nach Sinusitis und einmal die Diagnose Verdacht auf neu-aufgetretenen täglichen-Kopfschmerz. Es zeigten sich hier erhöhte Werte für Liquoralbumin. Die cMRT's aller drei Fälle zeigte regelrechte Befunde, CRP und Leukozyten lagen zum Zeitpunkt der Punktion im normalen Bereich.

Bei den übrigen Patienten zeigten sich keine pathologischen laborchemischen Liquorbefunde in der untersuchten Patientengruppe.

4.2.2 Allgemeine Zytologische Liquorbefunde

Durchschnittlich befanden sich $2,9\% \pm 1,4\%$ neutrophile Granulozyten, $62,6\% \pm 2,5\%$ Lymphozyten, $2,5\% \pm 0,5\%$ aktivierte Lymphozyten, $22,5\% \pm 1,5\%$ Monozyten, $10,0\% \pm 1,4\%$ aktivierte Monozyten im Liquor. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Aktiviert Monozyten mit morphologischen Zeichen der Lipophagozytose werden in den folgenden Kapiteln gesondert aufgeführt. Es zeigten sich keine weiteren zytologischen Auffälligkeiten.

4.3 Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten

Alle 40 Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen, die in die Studie eingeschlossen wurden, zeigten lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im nach Pappenheim gefärbten Liquorpräparat (siehe hierzu auch die Abb. 15 bis 19). Diese waren bei allen Patienten mindestens fotografisch dokumentiert worden. Bei 23 dieser Patienten war ein Präparat zur nochmaligen Auswertung vorhanden, um im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine genaue Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten vorzunehmen.

Im Durchschnitt fanden sich pro Objektträger 149 (± 33) Monozyten. Die lipophagozytose-verdächtigen Monozyten machten $73\% (\pm 2\%)$ der Gesamtmonozyten aus. Von diesen Monozyten enthielten 110 (± 25) ungefärbte (weiße), große Vakuolen, die diese Monozyten als lipophagozytoseverdächtig kennzeichneten (siehe hierzu 2.2.8.). Diese Werte beziehen sich auf eine Fläche, die näherungsweise als Kreis betrachtet wird und eine Größe von $30,6 \text{ mm}^2$ aufweist (siehe hierzu 2.2.8.). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).



Abb. 15: Liquorbefund eines Patienten mit infektgetriggertem Anfall seines vorbekannten primären Kopfschmerzsyndromes. In den beiden linken aktivierten Monozyten besteht der V.a. Lipophagozytose

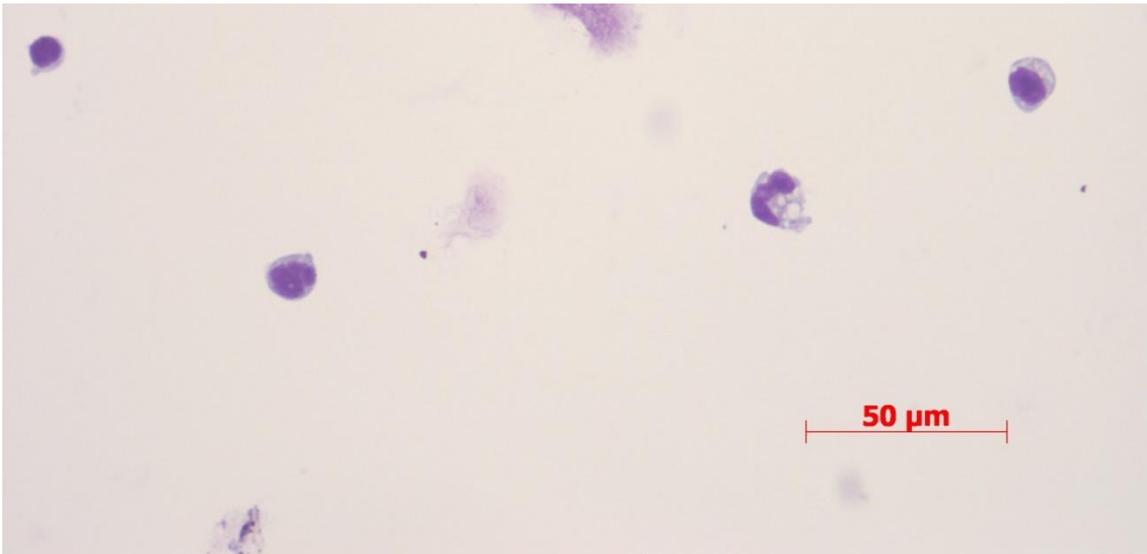


Abb. 16: : Liquorbefund eines Patienten mit Migräne mit Aura. In den beiden rechten aktivierten Monozyten besteht der V.a. Lipophagozytose

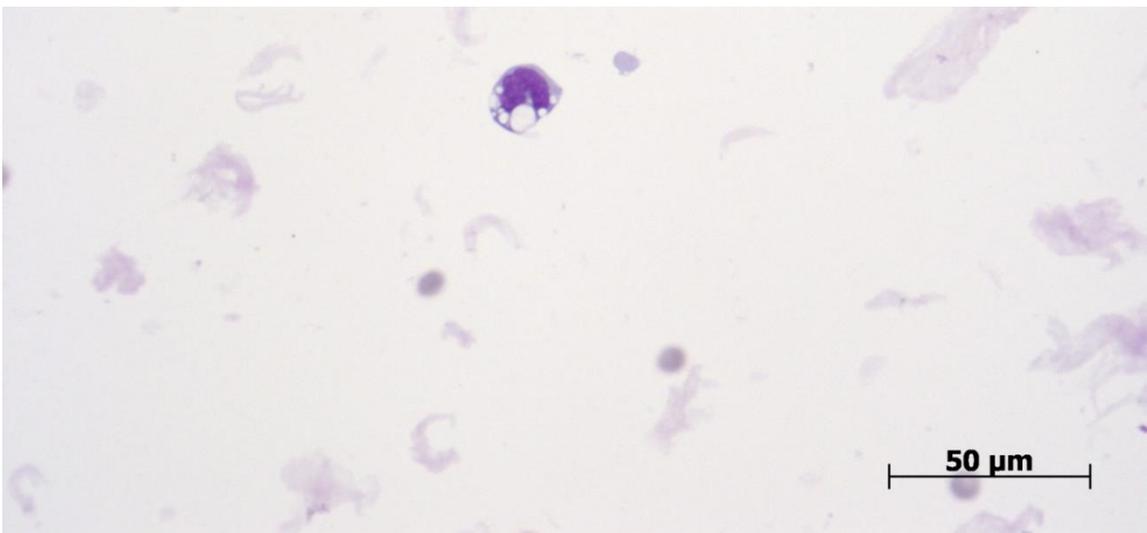


Abb. 17: Liquorbefund einer Patientin mit Migräne ohne Aura. In dem abgebildeten aktivierten Monozyten besteht der V.a. Lipophagozytose

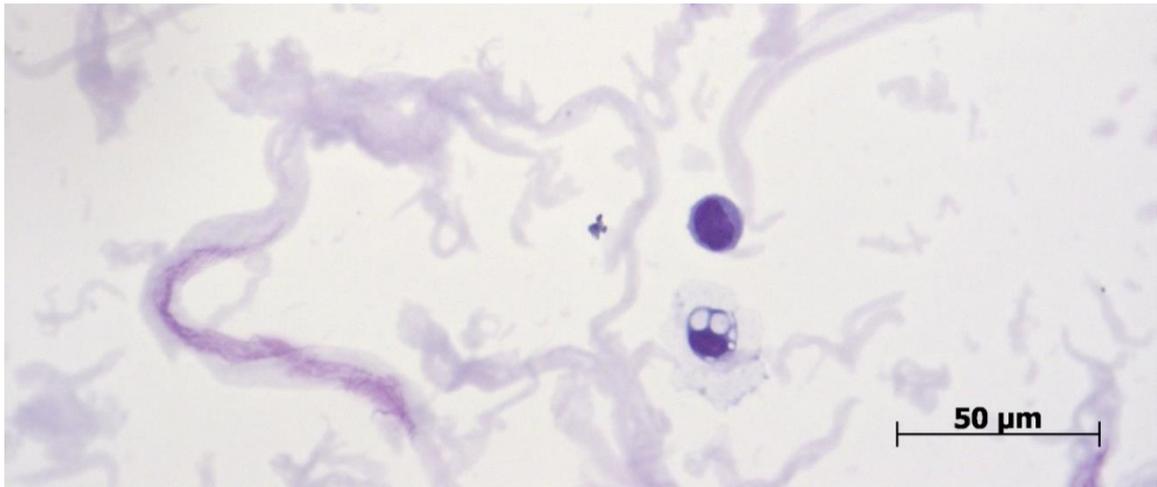


Abb. 18: Liquorbefund eines Patienten mit Spannungskopfschmerz. In dem abgebildeten aktivierten Monozyten besteht der V.a. Lipophagozytose

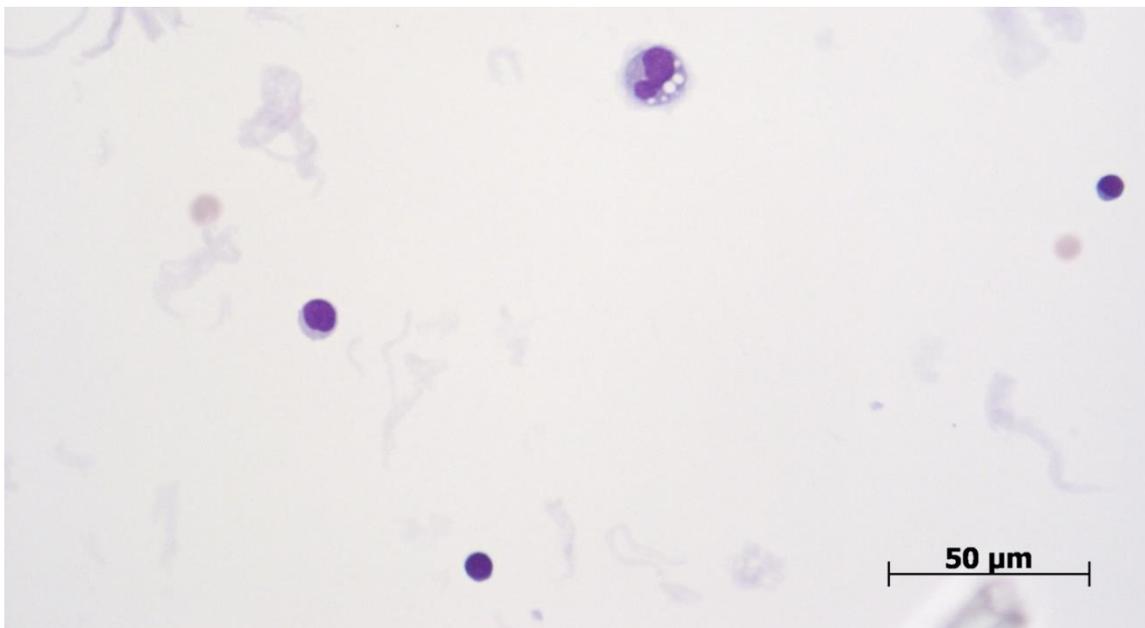


Abb. 19: Liquorbefund eines Patienten mit Hemicranie der rechten Seite und Missempfindungen des Gesichtes (Gruppe sonstige primäre Kopfschmerzsyndrome). In dem abgebildeten aktivierten Monozyten besteht der V.a. Lipophagozytose

4.3.1. Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Kopfschmerzform

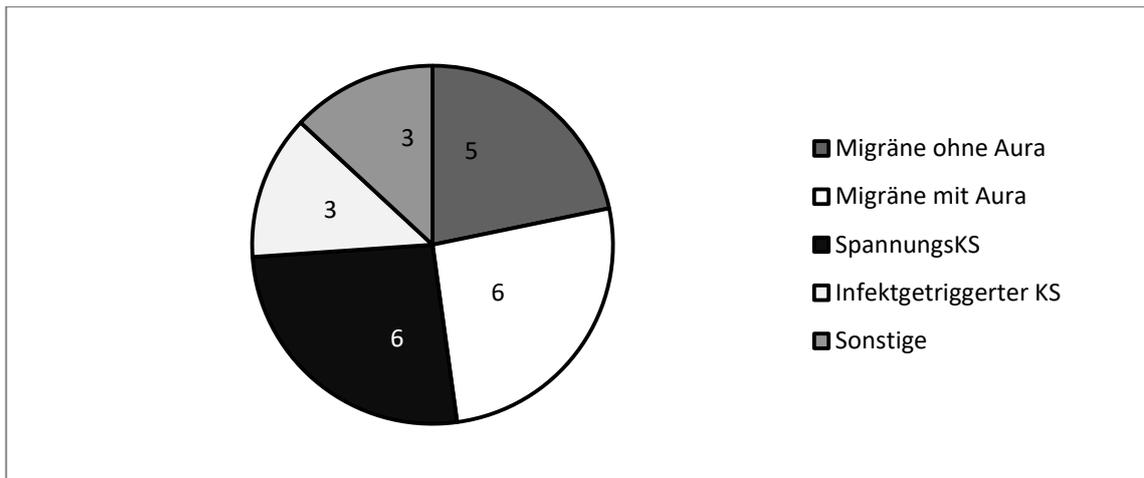


Abb. 20: Zusammensetzung der Kopfschmerzformen in den 23 quantifizierten Fällen

Patienten mit Migräne ohne Aura zeigten durchschnittlich 97 Zellen (± 23) für die Gesamtmonozytenzahl und davon 68 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 18). Bei Migränepatienten mit Aura waren es 176 Zellen für die Gesamtmonozytenzahl (± 104) und davon 133 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 78). Bei Spannungskopfschmerzpatienten konnten durchschnittlich 122 (± 30) Gesamtmonozyten, davon 91 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 23 Zellen) dokumentiert werden. Die höchste Zahl an Monozyten wurde bei Patienten mit infektgetriggerten Kopfschmerzen gefunden. Hier waren 281 Gesamtmonozyten (± 116), davon 212 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 95) zu beobachten. Sonstige primäre Kopfschmerzformen zeigen durchschnittlich 103 Monozyten insgesamt (± 70), davon 78 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 51). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes). Siehe hierzu auch Abb. 21.

Diese gemessenen Unterschiede zeigten sich jedoch als nicht signifikant.

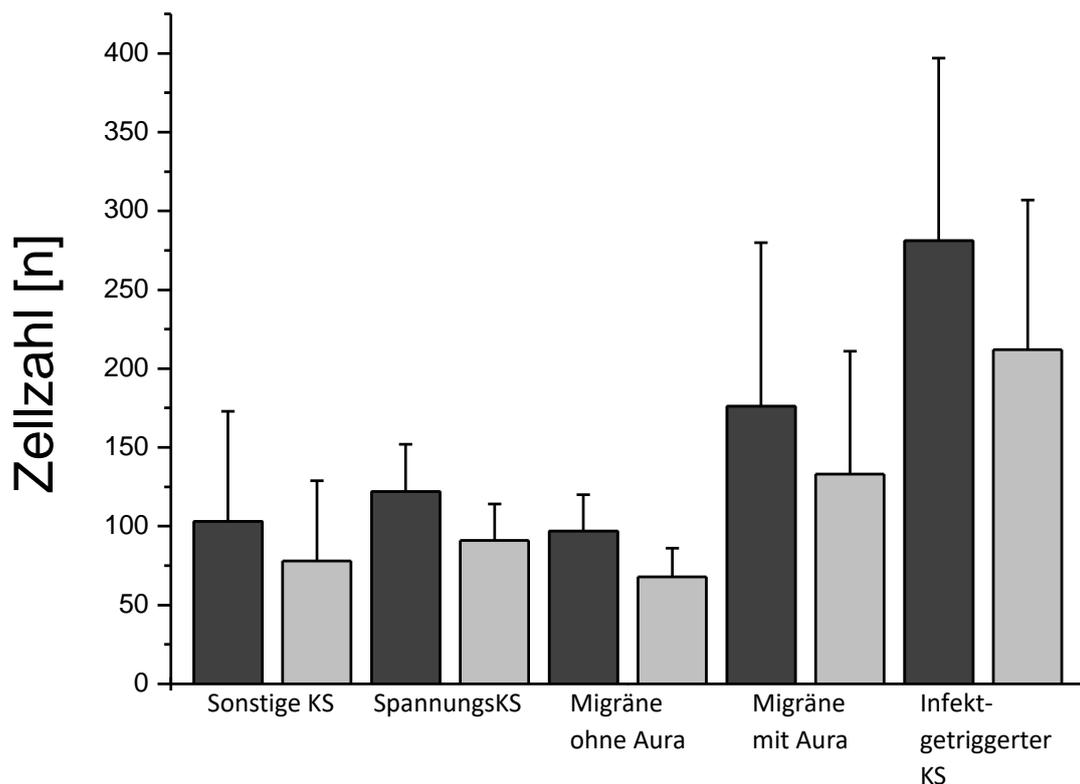


Abb. 21: Durchschnittliche Gesamtzahl der Monozyten- (dunkelgrau) und Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (hellgrau) für die einzelnen Kopfschmerzformen bei den untersuchten 23 Patienten. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen ist Abb. 20 zu entnehmen. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

Betrachtet man das Verhältnis von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zur Gesamtzahl der Monozyten gibt es allenfalls geringe Unterschiede in den Messwerten zwischen Migränepatienten mit und ohne Aura sowie Patienten mit Spannungskopfschmerzen. Bei Migränepatienten ohne Aura besteht ein Verhältnis von $0,69 (\pm 0,02)$ von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zu der Gesamtzahl der Monozyten. Bei Migräne mit Aura liegt dieses Verhältnis bei $0,77 (\pm 0,04)$, bei Spannungskopfschmerzpatienten bei $0,73 (\pm 0,03)$ und infektgetriggerten Kopfschmerzen $0,73 (\pm 0,06)$. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes). Siehe hierzu Abb. 22.

Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

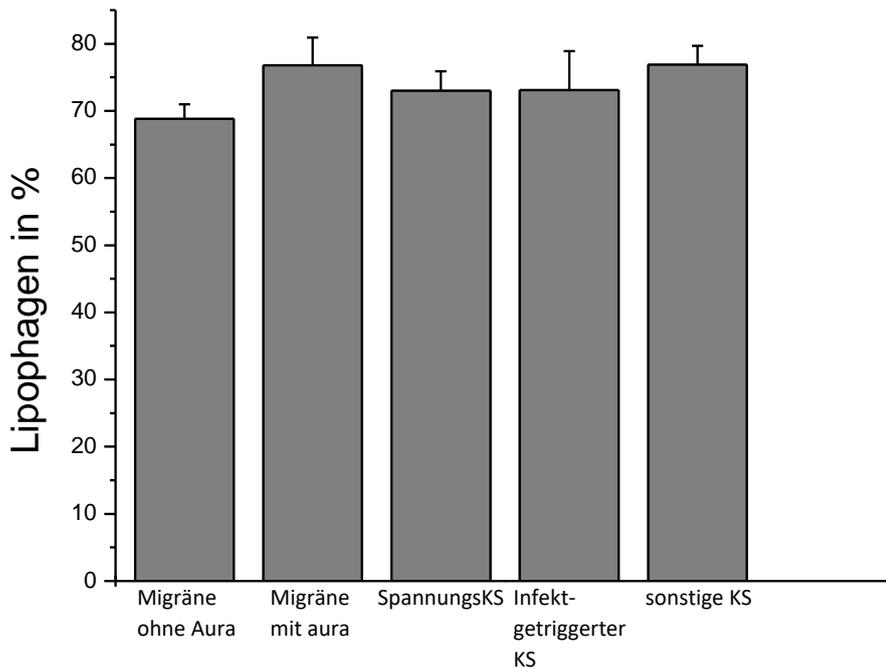


Abb. 22 : Verhältnis von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zur Gesamtzahl der Monozyten bei den untersuchten 23 Patienten. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen ist Abb. 20 zu entnehmen. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.3.2 lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Begleitsymptome

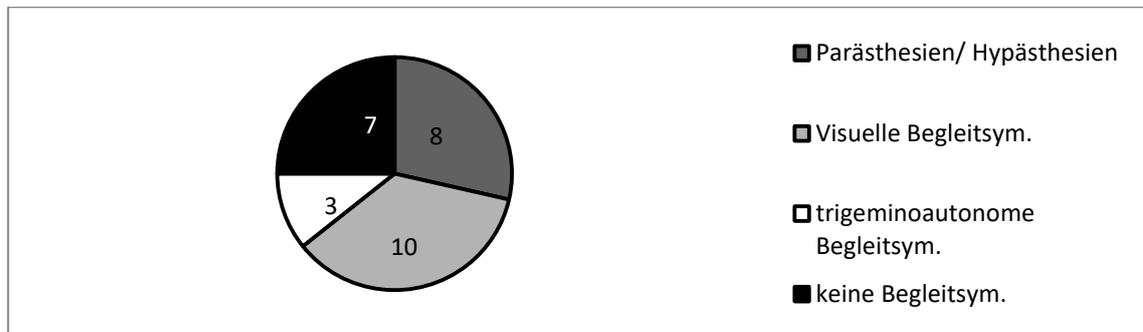


Abb. 23: Zusammensetzung der Begleitsymptome, der ausgewerteten 23 Patienten. Einige Patienten zeigten mehrere Begleitsymptome und wurden somit mehreren Gruppen der Begleitsymptome zugeordnet (daher Summe der Abbildung = 28)

Patienten mit verschiedenen Begleitsymptomen zeigten unterschiedliche Mittelwerte für die Gesamtmonozytenzahl als auch für die Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten. Patienten mit Parästhesien oder Hypästhesien zeigten insgesamt 182 Monozyten (± 74), davon 135 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 56). Patienten mit visueller Symptomatik hatten durchschnittlich mit 193 Gesamtmonozyten (± 68), davon 148 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 53) die höchsten Werte. Bei trigeminoautonomer Begleitsymptomatik wurden durchschnittlich 158 Gesamtmonozyten (± 54), davon 116 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 40) erreicht. Patienten ohne

Begleitsymptome zeigten mit 110 Gesamtmonozyten (± 44), davon 78 lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (± 29) die geringsten Werte. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. (vgl. Abb. 24)

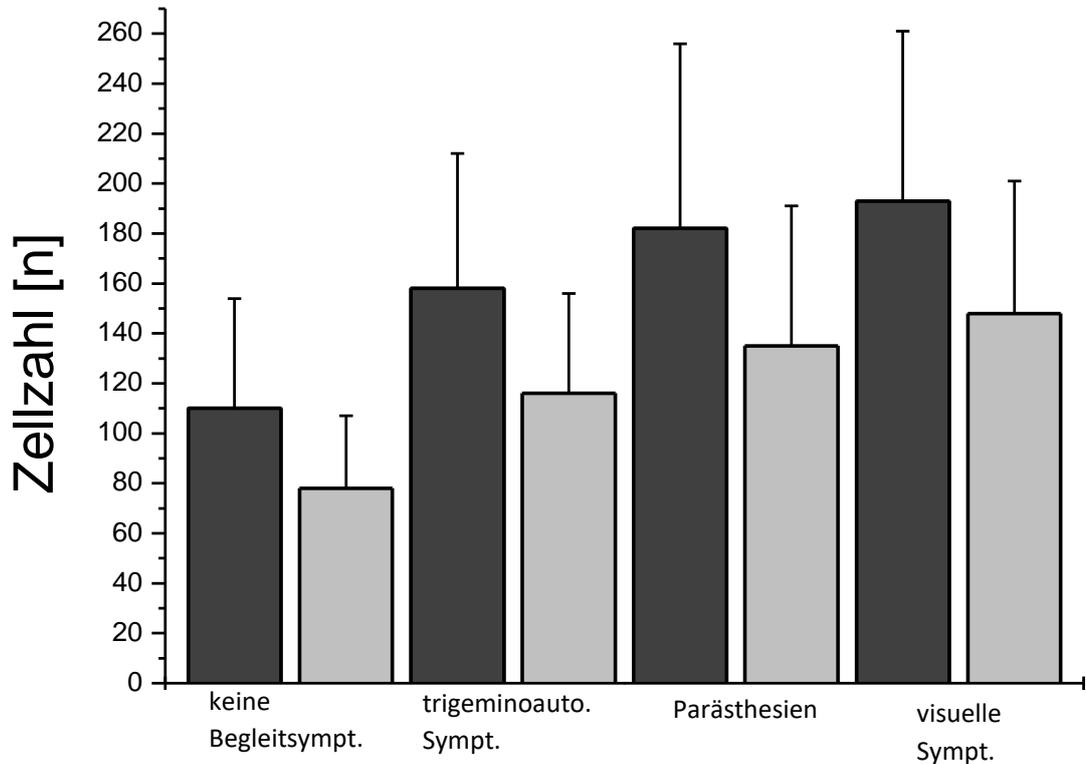


Abb. 24: Zellzahl bei verschiedenen Formen der Begleitsymptomatik; Gesamtzahl der Monozyten (dunkelgrau), lipophagozytoseverdächtige Monozyten (hellgrau) bei den untersuchten 23 Patienten. Die Anzahl an Patienten für die jeweilige Kopfschmerzerkrankung ist Abb. 23 zu entnehmen. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

Einige Patienten wiesen mehrere Begleiterscheinungen zum Zeitpunkt der Punktion auf. Ein Patient litt an allen der hier betrachteten Begleitsymptome. Hier wurden 204 Monozyten, davon 143 lipophagozytoseverdächtige Monozyten gemessen. Sechs Patienten zeigten zwei von drei der oben beschriebenen Phänomene. Sie zeigten im Durchschnitt 202 Gesamtmonozyten (± 100), davon 153 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 75). Neun Patienten mit nur einer Begleiterscheinung erreichten im Mittel 137 Gesamtmonozyten (± 45), davon 105 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 38). Sieben Patienten, die weder Parästhesien, visuelle oder trigeminoautonome Symptome zeigten, hatten im Durchschnitt lediglich 110 Gesamtmonozyten (± 44), davon 78 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 29). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden, aber es zeigt sich ein Trend (vgl. Abb. 26)

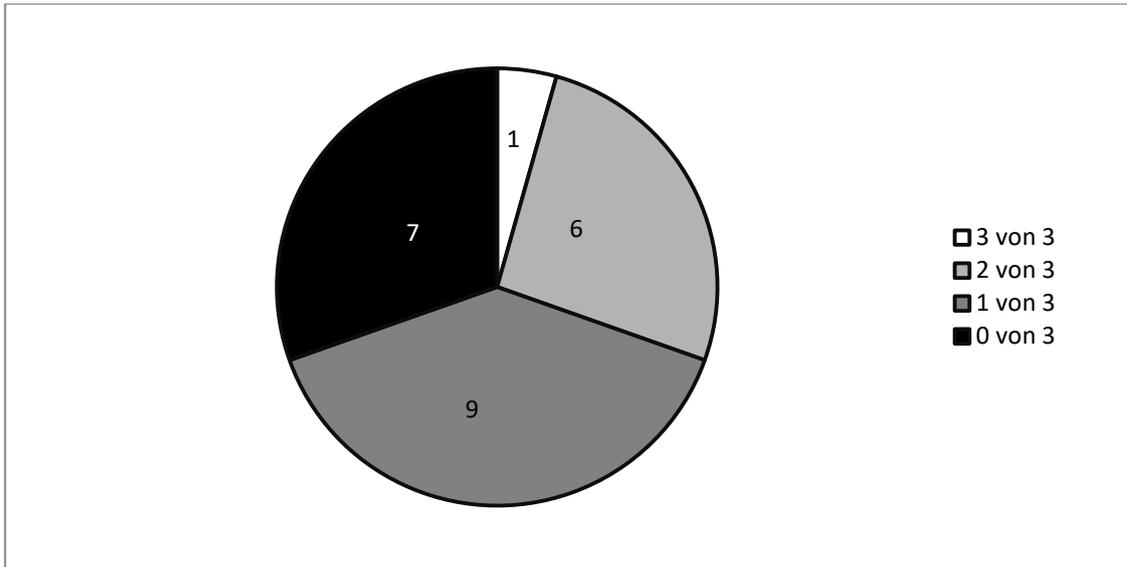


Abb. 25: Zusammensetzung nach der Anzahl der Begleitsymptome bei den ausgewerteten 23 Patienten

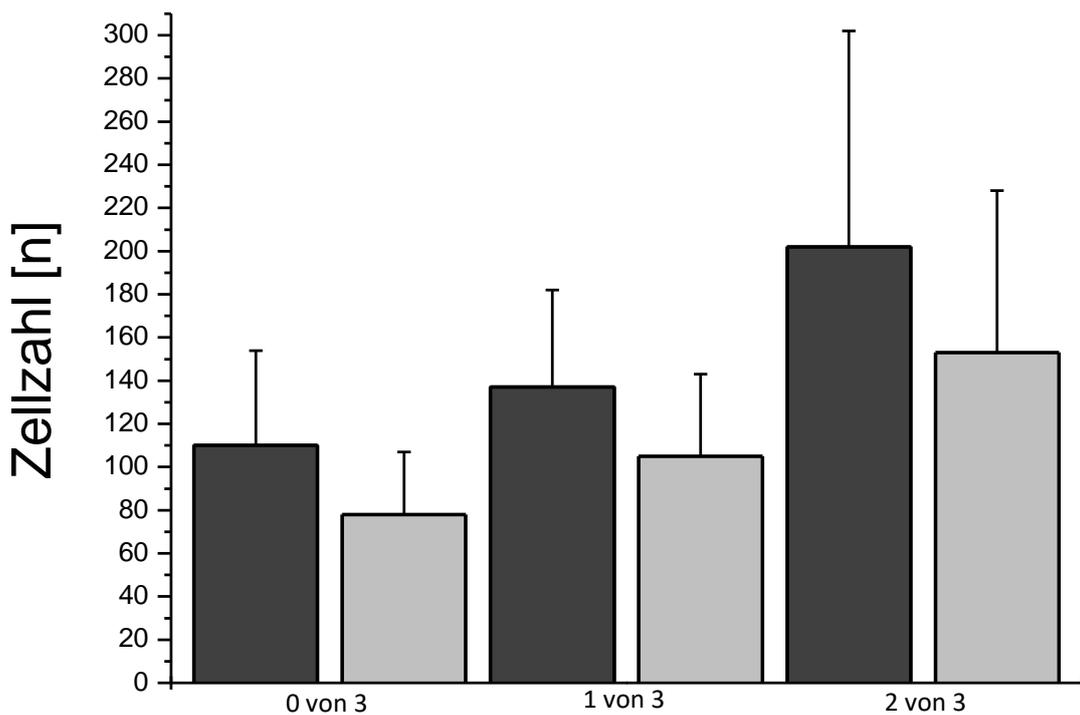


Abb. 26: Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (hellgrau) und Gesamtmonozytenzahl (dunkelgrau) in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitsymptome der untersuchten 23 Patienten. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen zeigt Abb. 25 (Auf eine graphische Darstellung des Einzelmesswertes des Patienten, der alle 3 betrachteten Begleitsymptome aufwies wurde verzichtet.). Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes.

Betrachtet man das Verhältnis von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zu Gesamtmonozyten, zeigt sich ein geringer Unterschied zwischen Patienten mit zwei von drei Begleitsymptomen (78%; $\pm 3\%$) im

Vergleich zu Patienten mit einer (72%; \pm 2%) oder keiner (73%, \pm 4%) Begleiterscheinung. Siehe hierzu Abb. 27. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Diese Unterschiede waren jedoch auf dem 5%-Niveau nicht signifikant.

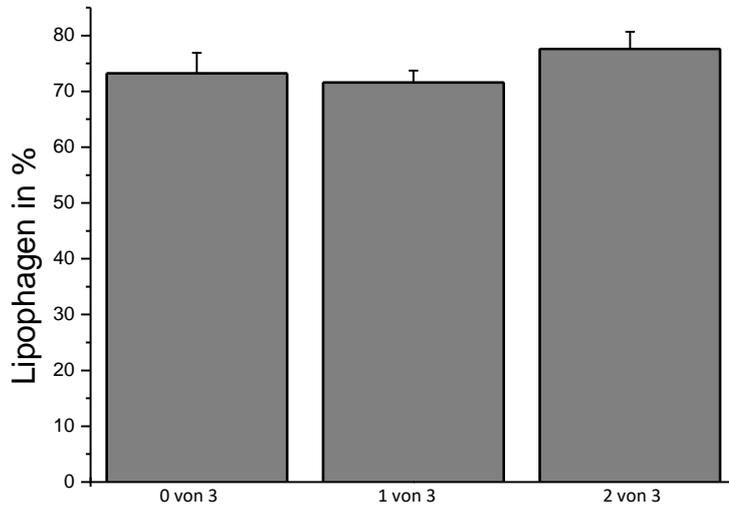


Abb. 27: Verhältnis von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zur Gesamtmonozytenzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitsymptome bei den ausgewerteten 23 Patienten. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen zeigt Abb. 25. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.3.3 lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer der Erkrankung

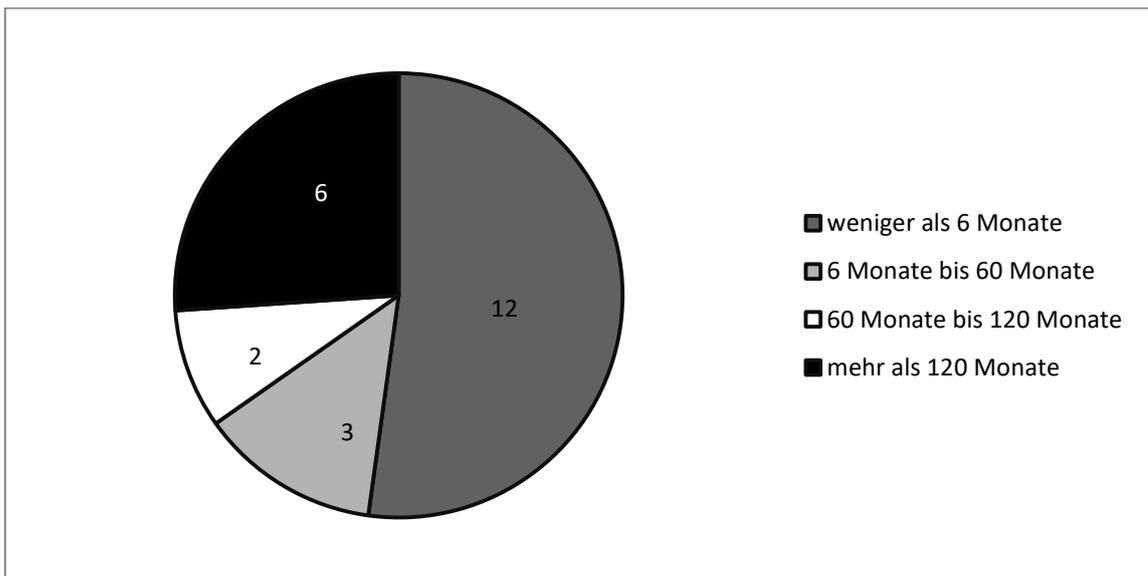


Abb. 28: Zusammensetzung der nach Dauer der Erkrankung ausgewerteten 23 Patienten

Bei 12 Patienten war die primäre Kopfschmerzkrankung weniger als 6 Monate bekannt, hier zeigten sich durchschnittlich 208 Monozyten (± 56) insgesamt, davon 155 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 44). Drei Patienten litten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren an Kopfschmerzen. Sie zeigten im Mittel 97 Monozyten (± 38) insgesamt, davon 74 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 28). Zwischen 5 und 10 Jahren war die Kopfschmerzkrankung bei 2 Patienten bekannt. Es wurden durchschnittlich 51 Monozyten (± 20), davon 36 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 10) ausgezählt. Bei den 6 Patienten, die länger als 10 Jahre an Kopfschmerzen litten, zeigten sich im Durchschnitt 90 Monozyten (± 33), davon 66 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 24). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den oben genannten Gruppen wurde nicht gefunden.

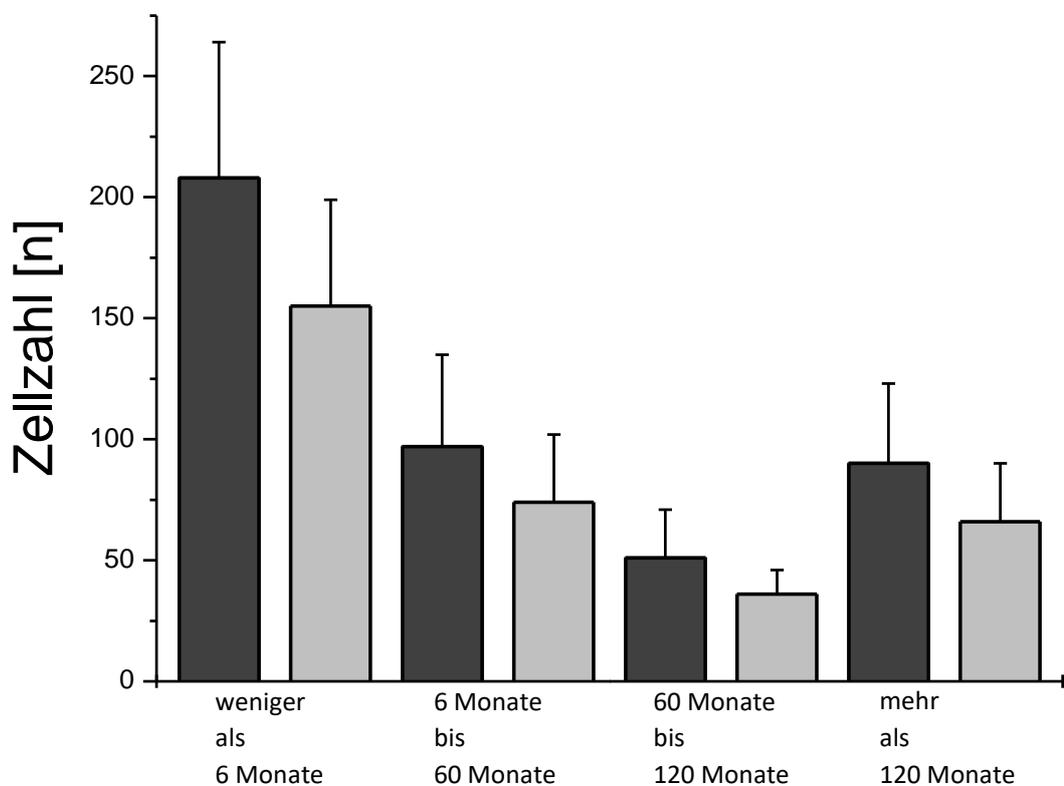


Abb. 29: Lipophagozytoseverdächtige Monozyten (hellgrau) und Gesamtmonozyten (dunkelgrau) in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen ist in Abb. 28 dargestellt. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

Der Anteil von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten an der Gesamtmonozytenzahl zeigt keine wesentliche Veränderung bei fortschreitender Dauer der Erkrankung. Der Anteil lipophagozytoseverdächtigen Monozyten beträgt bei Patienten, bei denen die Diagnose weniger als 6 Monate bekannt ist, 73% ($\pm 2\%$), in der Gruppe 6 Monate bis 60 Jahre 77% ($\pm 3\%$), in den beiden verbleibenden Gruppen jeweils 74% ($\pm 10\%$ und $\pm 4\%$). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht gezeigt werden.

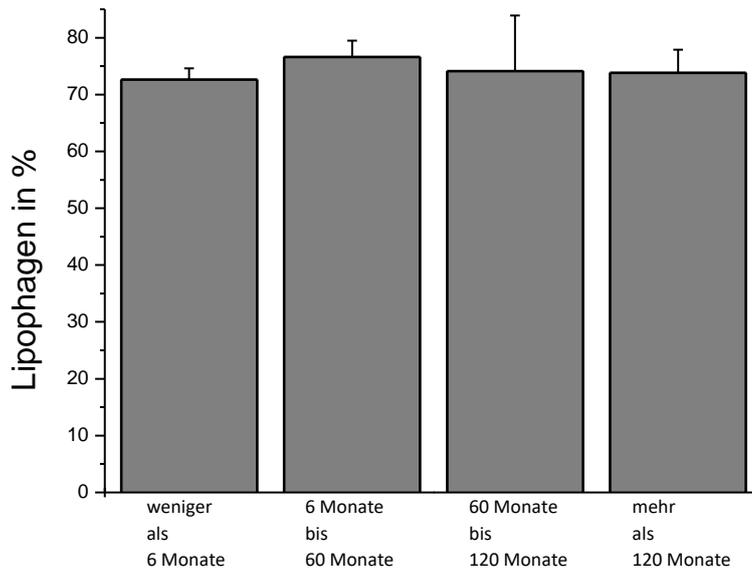


Abb. 30: Verhältnis von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten an den Gesamtmonozyten in % in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen zeigt Abb. 28. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.3.4. Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer und Häufigkeit der Kopfschmerzattacken

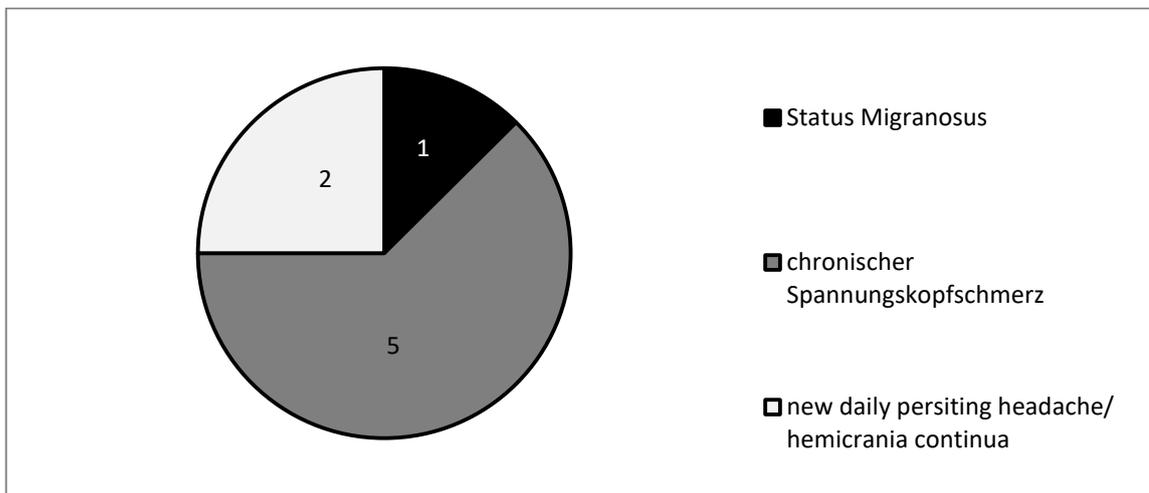


Abb. 31: Zusammensetzung der als besonders schwer eingeschätzten Verläufe bei 8 der 23 Patienten

Von den quantifizierbaren Patienten zeigten 8 einen besonders schweren Verlauf in Bezug auf Dauer und Häufigkeit der Kopfschmerzepisoden. Hier ergab sich ein Mittelwert für die Gesamtzahl der Monozyten von 148 Zellen (± 47), davon durchschnittlich 113 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 40). In den übrigen quantifizierbaren Präparaten ergaben sich Mittelwerte für Gesamtzahl der Monozyten von 149

Zellen (± 45), davon 110 (± 33) lipophagozytoseverdächtigen Monozyten. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes). Siehe auch Abb. 32.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den übrigen Verläufen. Alle Streuungswerte wurden als Standardfehler angegeben.

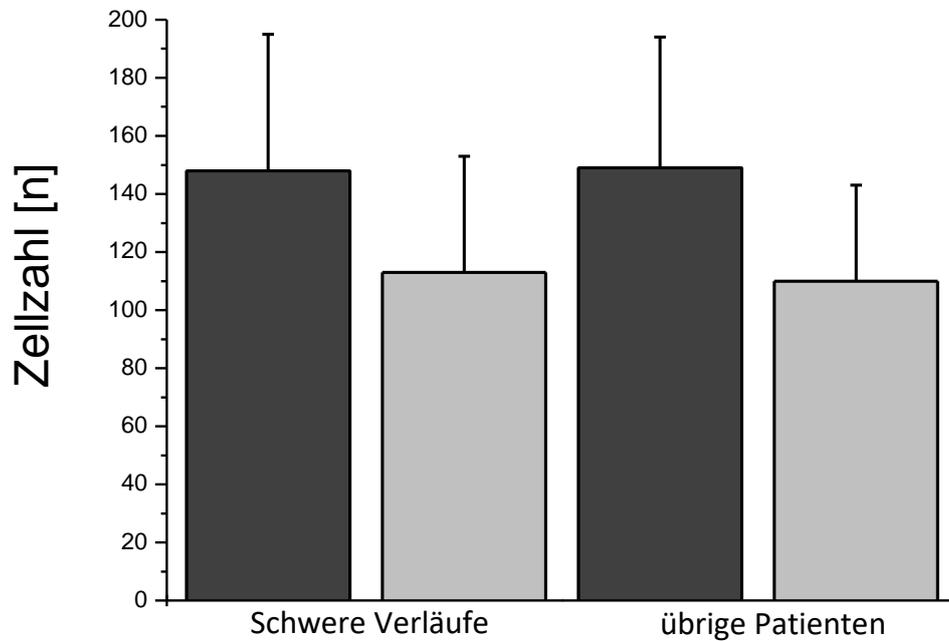


Abb. 32: Zellzahlen der schweren Verläufe im Vergleich zu den übrigen Verläufen. Gesamtzahl der Monozyten (dunkelgrau), Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (hellgrau). Die Zusammensetzung der schweren Verläufe zeigt Abb. 31. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.3.5 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und dem Abstand zwischen Beginn der Kopfschmerzen und Punktion

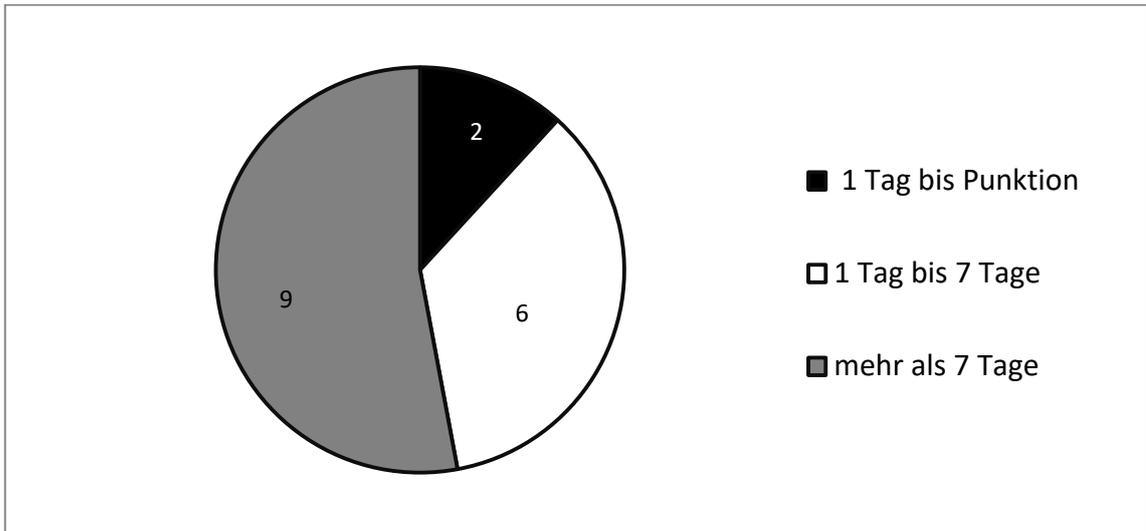


Abb. 33: Zusammensetzung der nach Abstand zwischen Beginn der Kopfschmerzattacke und Punktion ausgewerteten Patienten. Das entsprechende Zeitintervall konnte bei lediglich 17 der untersuchten 23 Patienten ermittelt werden

Lediglich bei 17 quantifizierbaren Patienten konnte der Beginn der Kopfschmerzattacke retrospektiv festgestellt werden. Zwei Patienten, die einen Tag nach Beginn der Kopfschmerzattacke punktiert wurden, zeigten einen Mittelwert von 81 Monozyten (± 42) insgesamt, davon 65 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 38). Die 6 Patienten, die in der Woche nach Beginn der Attacke punktiert wurden zeigten die höchsten Messwerte für die Gesamtmonozytenzahl mit 209 Monozyten (± 100), davon 158 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 75). Neun Patienten wurden nach mehr als einer Woche punktiert. Hier konnten 174 Monozyten (± 48), davon 127 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 39) ausgezählt werden. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Die beobachteten Unterschiede sind durch die geringe Größe der zur Verfügung stehenden Stichprobe nicht signifikant.

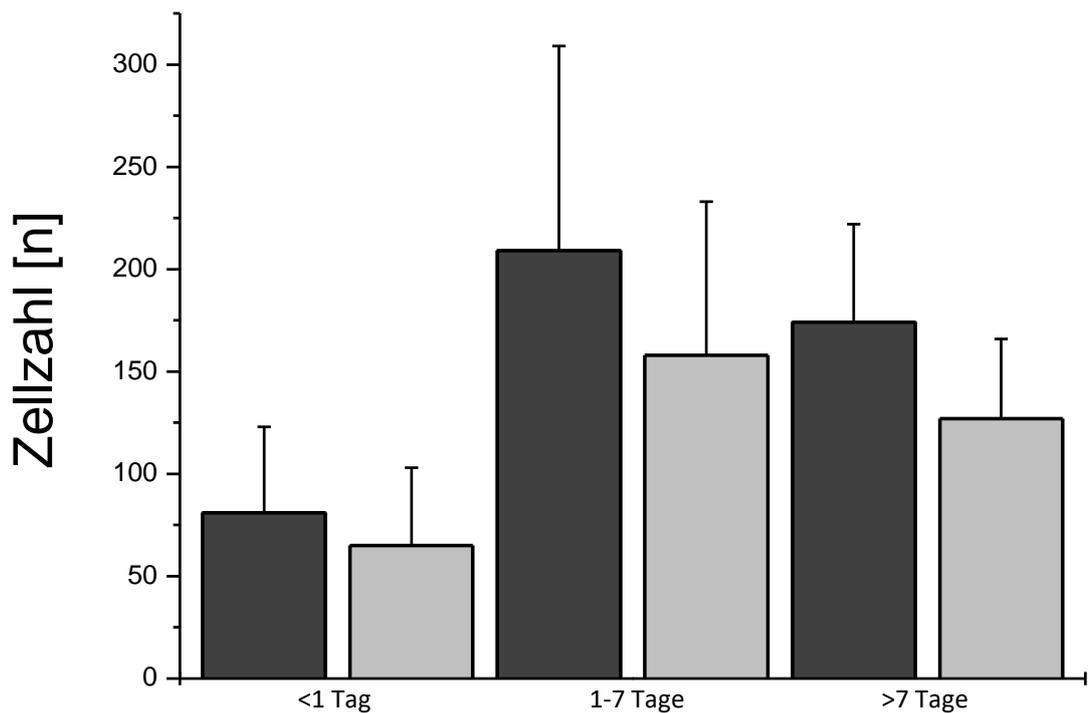


Abb. 34: Monozyten- (dunkelgrau) und Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (hellgrau) in Abhängigkeit von Beginn der Kopfschmerzattacke bis zur erfolgten Punktion. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen zeigt Abb. 33. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.3.6 Assoziation zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Geschlecht

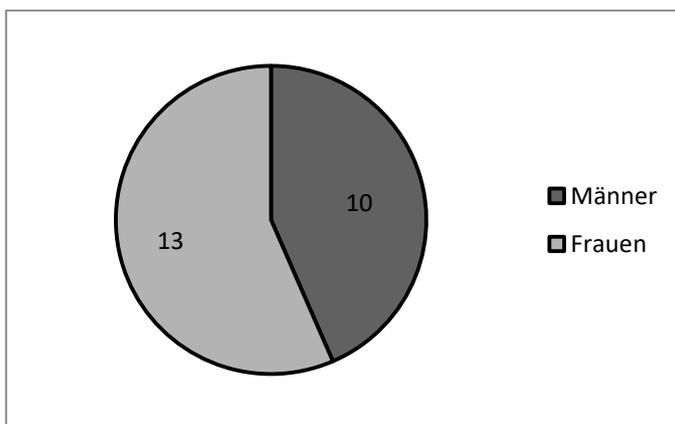


Abb. 35: Zusammensetzung der nach Geschlecht quantifizierten 23 Patienten.

Zur Quantifizierung standen 10 Männer und 13 Frauen zur Verfügung. Bei den Männern zeigte sich durchschnittlich eine höhere Zellzahl als bei den Frauen. Die Männer wiesen 240 Gesamtmonozyten (± 62), davon 181 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 48) auf. Bei den Frauen waren es 79 Gesamtmonozyten (± 20), davon 57 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 15). Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Im U-Test zeigten sich diese Unterschiede auf dem 5%-Niveau, sowohl für die Gesamtzahl der Monozyten ($p = 0,018$) als auch der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten ($p = 0,008$) als signifikant.

Die hier beschriebene Gruppe zeigte keinen Unterschied der im Verlauf der Attacke aufgetretenen maximalen Schmerzen. Die Verteilung der Begleitsymptome und deren Anzahl zwischen Männern und Frauen waren nahezu identisch.

Die hier betrachteten Frauen wiesen einen Altersdurchschnitt von 42 Jahren (± 6) auf, die untersuchten Männer einen Altersdurchschnitt von nur 30 Jahren (± 3). Auch wurden Männer im Durchschnitt nach 16 Tagen (± 7) Kopfschmerzen punktiert und Frauen nach durchschnittlich 9 Tagen (± 2). Bei dieser Betrachtung wurde ein aus Syrien stammender Patient, der angab seit 6 Jahren an Hemicrania continua zu leiden, nicht berücksichtigt. Die Streuung der Messwerte wurde als Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

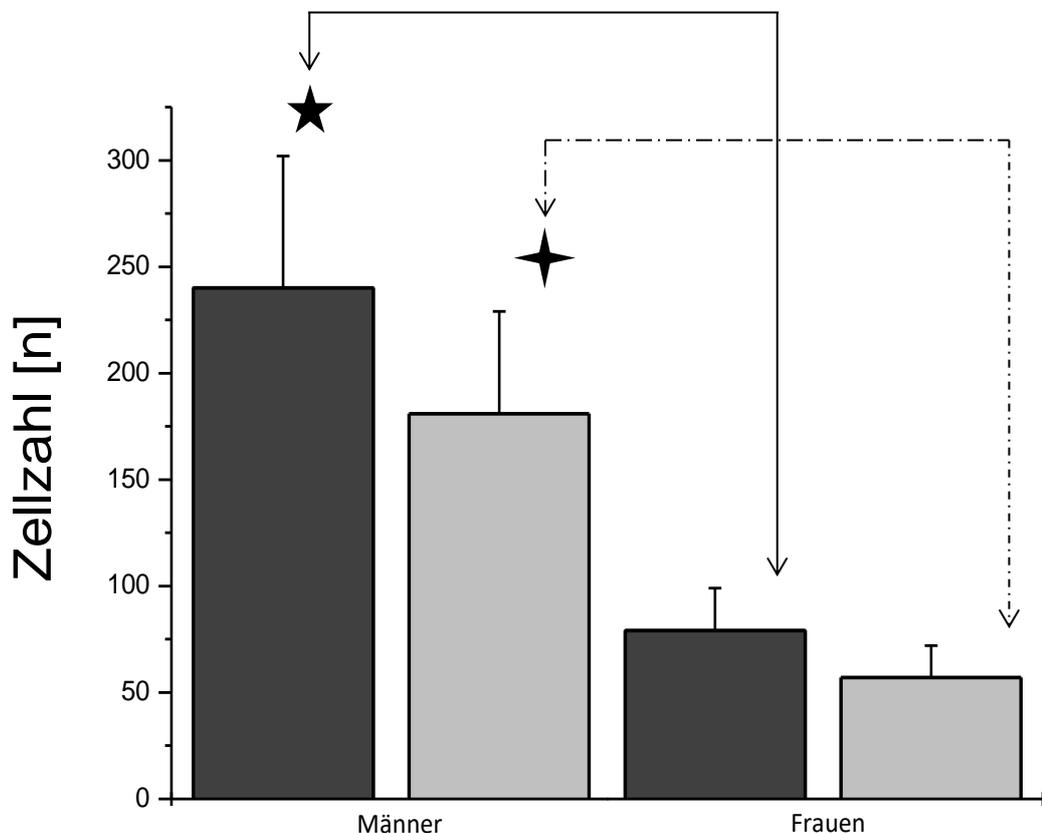


Abb. 36: Monozyten- (dunkelgrau) und Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten (hellgrau) in Abhängigkeit zum Geschlecht der Patienten. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes. Die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen zeigt Abb. 35



★ Gesamtmonozytenzahl der Männer signifikant unterschiedlich zu der Gesamtmonozytenzahl der Frauen.

★ Lipophagozytoseverdächtige Monozyten der Männer signifikant unterschiedlich zu der Monozytenzahl mit Lipophagozytoseverdacht der Frauen.

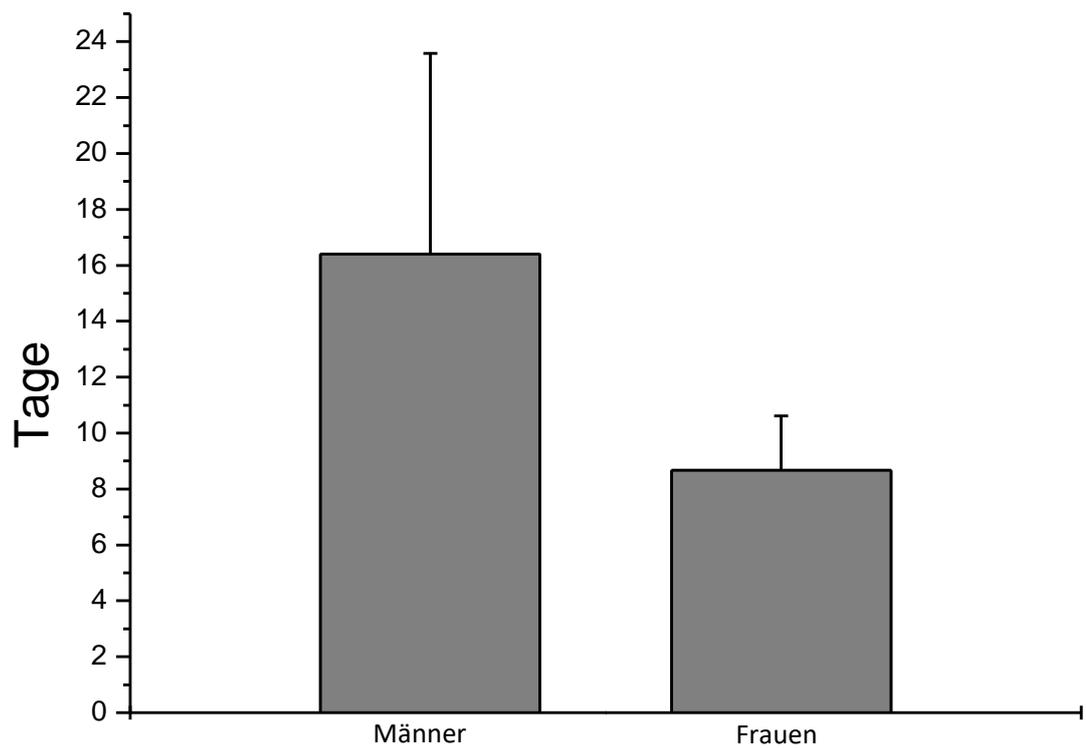


Abb. 37: Abstand zwischen Beginn der Kopfschmerzen und Punction in beiden Geschlechtern in Tagen. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes. Die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen zeigt Abb. 35

4.3.7 Assoziation zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Patientenalter

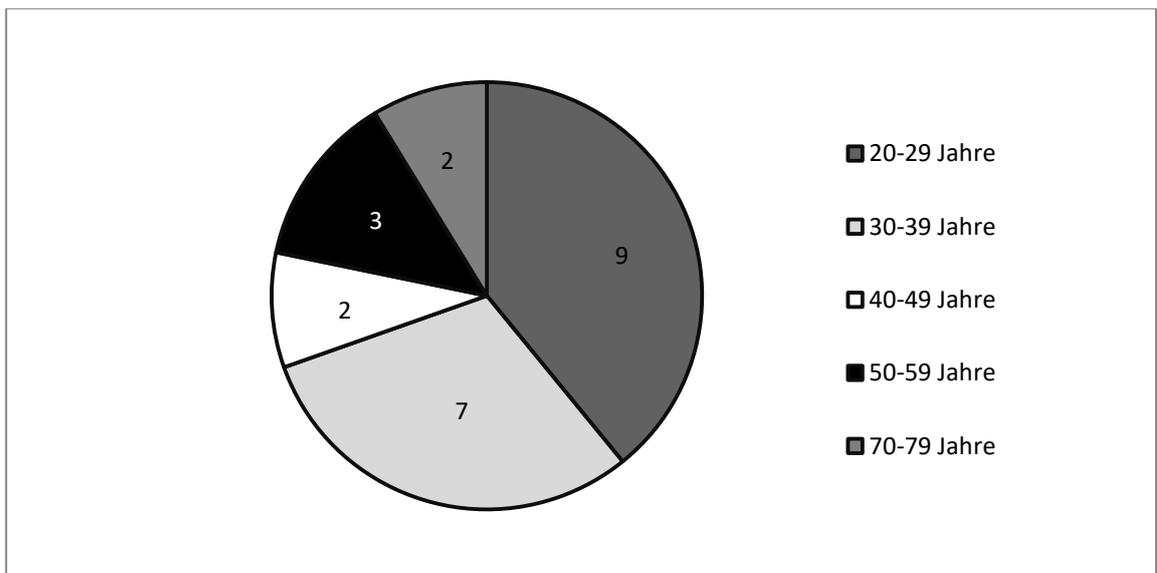


Abb. 38.: Zusammensetzung der nach Alter ausgewerteten 23 Patienten

Von den Quantifizierung zur Verfügung stehenden Patienten befand sich keiner in den Altersgruppen „<20“ und „60-69“. Neun Patienten in der Altersgruppe 20 Jahre bis 29 Jahre zeigten durchschnittlich 177 Monozyten (± 71), davon 129 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 53). Sieben Patienten im Alter von 30 bis 39 Jahren zeigten im Mittel 158 Monozyten (± 30) insgesamt, davon 115 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 23). Zwei Patienten im Alter von 40 und 43 Jahren zeigten im Durchschnitt 239 Monozyten (± 188) insgesamt, davon 199 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 162). In der Altersklasse von 50 bis 59 Jahren (3 Patienten) wurden 38 Gesamtmonozyten (± 14), davon 29 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 11) beobachtet. Zwei Patienten im Alter von 72 und 76 zeigten im Durchschnitt 66 Gesamtmonozyten (± 2), davon 49 lipophagozytoseverdächtige Monozyten (± 8). In der nachfolgenden Abbildung 39 sind die Altersgruppen „50 bis 59 Jahre“ und „70 bis 79 Jahre“ als „>50 Jahre“ zusammengefasst. Die angegebenen Werte sind der Mittelwert (\pm Standardfehler des Mittelwertes).

Die beobachteten Unterschiede zeigten sich im U-Test als nicht signifikant. Vergleicht man jedoch die Patienten über 50 Jahren mit den Patienten unter 50 Jahren im U-Test erhält man einen P-Wert für die Gesamtmonozyten von 0,11 und für die lipophagozytoseverdächtigen Monozyten ein $p = 0,13$.

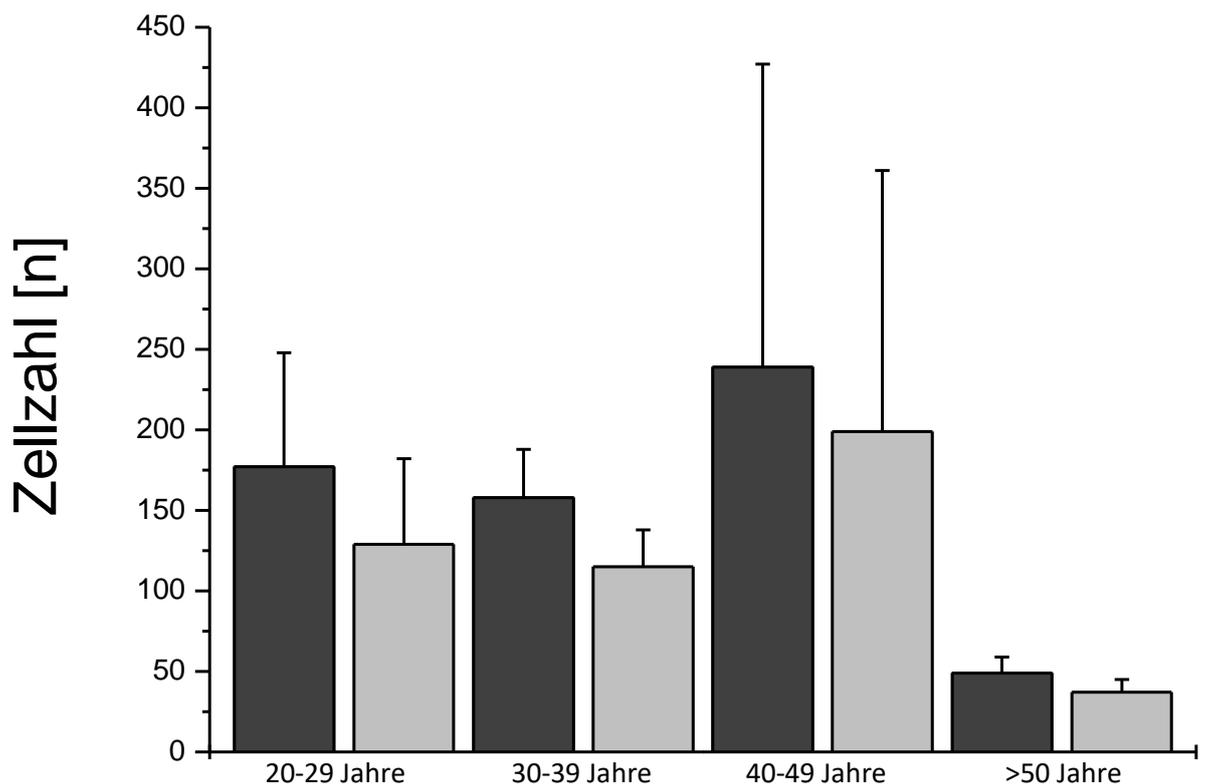


Abb. 39: Gesamtmonozyten (dunkelgrau) und lipophagozytoseverdächtige Monozyten (hellgrau) in Abhängigkeit vom Alter. Die Patientenanzahl in den einzelnen Gruppen zeigt Abb. 38. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

4.4 Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot

Weder mit Sudanrot-, Perjodsäure- oder Luxol-fast-blue-Färbung gelang es, die weißen Einschlüsse in den Monozyten der Zytospinpräparate repräsentativ anzufärben.

Häufig trat eine Lyse der auf dem Objektträger befindlichen Zellen auf, oder die Vakuolen nahmen den Farbstoff nicht an und erschienen ungefärbt. Lediglich artifiziell im Liquor vorhandene neutrophile Granulozyten zeigen rötlich gefärbte Granula in der Sudanrotfärbung.

Ein zytochemischer Nachweis von Lipophagen konnte durch diese oben genannten zyto- und histochemischen Färbungen nicht erbracht werden.

Die exakte Zusammensetzung der Vakuolen der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten kann daher nicht mit letzter Sicherheit benannt werden.

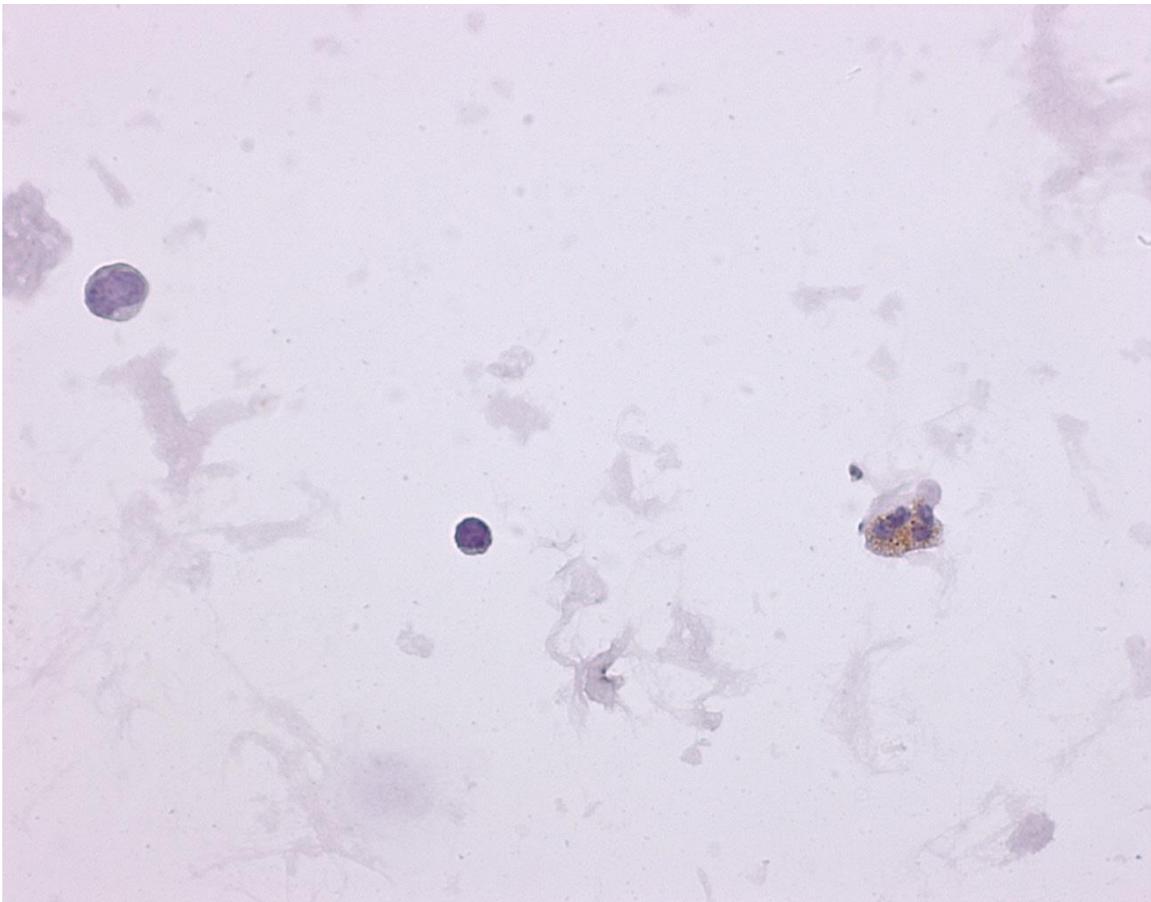


Abb. 40: Versuch ein Zytospinpräparat mit Sudanrot zu färben. Lediglich die Granula der neutrophilen Granulozyten nimmt den roten Farbstoff an (rechts). Die Einschlüsse des Monozyten bleiben farblos (links). Ebenfalls sind durch Zell-Lyse bedingte Artefakte zu sehen.

5 Diskussion

5.1 Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppe

In einer großen (18 000 Probanden, 9 944 Responder), auf Fragebögen basierenden Studie aus dem Jahr 2011 gaben 59,3% der Frauen und 48,7% der Männer an, unter Kopfschmerzen zu leiden. (Yoon et al., 2012) Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich auch in der vorliegenden Studie erhobenen Daten [24 (60%) Frauen, 16 (40%) Männer].

Die meisten in der o.g. umfangreichen Studie befragten Patienten befanden sich im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. (Yoon et al., 2012) Nach dem 40. Lebensjahr zeigte sich eine allmähliche Abnahme der Patientenzahlen in den höheren Altersgruppen. (Yoon et al., 2012) Dies spiegelt sich auch in der Patientenzusammensetzung der vorliegenden Arbeit wieder.

In der oben genannten Studie wurden ebenfalls die Häufigkeiten der verschiedenen Kopfschmerztypen erfasst. Von diesen, zeigen die hier vorgelegten Daten Abweichungen: So war nicht der Spannungskopfschmerz am häufigsten vertreten [n = 8 (20 %)], sondern die Migräne mit Aura [n = 11 (27,5%)]. (Yoon et al., 2012) Eine wahrscheinliche Erklärung für diesen Umstand ist, dass bei Aurasymptomen und den sich ergebenden Differenzialdiagnosen, eher eine Indikation vorliegt, um eine Lumbalpunktion durchzuführen. Jedoch sind andere Kopfschmerztypen, wie Spannungskopfschmerz [n = 8 (20%)] und Migräne ohne Aura [n = 6 (15%)] in der hier untersuchten Stichprobe nicht unterrepräsentiert.

Das häufige Auftreten von Erstdiagnosen ist wahrscheinlich ebenfalls der Tatsache zuzurechnen, dass hier eher eine Indikation für eine Lumbalpunktion angenommen wird, als bei einer Kopfschmerzkrankung, welche bereits länger bekannt ist. Patienten mit bekannten primären Kopfschmerzkrankungen werden vermutlich im Rahmen ihrer bekannten Kopfschmerzsymptomatik seltener lumbal punktiert. Die wenigen Studien, in denen ebenfalls Liquor bei Patienten mit primären Kopfschmerzkrankungen untersucht wurde, weisen eine ähnliche Rate von Erstdiagnosen auf wie in der vorliegenden Arbeit. (Barbanti et al., 2002) Bei der Indikation für eine Liquorpunktion spielt die Differentialdiagnose der Subarachnoidalblutung eine große Rolle. In der oben erwähnten Studie konnten auch unter Berücksichtigung aller verfügbaren klinischen und paraklinischen Befunde abschließend 14,7% der episodisch und chronisch auftretenden Kopfschmerzen nicht eindeutig klassifiziert werden. (Barbanti et al., 2002) In 8 Fällen (20%) der hier vorliegenden Arbeit war dies ebenfalls nicht möglich.

Abschließend lässt sich sagen, dass die hier ausgewertete Stichprobe aufgrund der Tatsache, dass alle Patienten eine Lumbalpunktion erhalten haben, nicht als repräsentativ für die Gesamtheit aller Patienten mit den entsprechenden primären Kopfschmerzkrankungen angesehen werden kann.

Man würde aus ethischen Gründen auch nicht versuchen wollen, eine repräsentative Erhebung zur Prävalenz von Lipophagen oder lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Liquor von unterschiedlich stark ausgeprägten Kopfschmerzattacken in diesen Patientengruppen vorzunehmen.

5.2 Entzündungsparameter und Nebendiagnosen

Da auch infektgetriggerte primäre Kopfschmerzen mit in die Studie eingeschlossen wurden, traten erhöhte CRP-Werte im Serum der Patienten auf. Die beiden höchsten CRP-Werte mit 102 mg/l und 50mg/l traten in der Gruppe der infektgetriggerten primären Kopfschmerzerkrankungen auf. Der im Fall mit CRP 50mg/l zugrunde liegende Infekt wurde im entsprechenden Arztbrief als Harnwegsinfekt beschrieben. Dabei wurde der Liquor als „normal“ bezeichnet, in der cCT waren laut Brief keine pathologischen Befunde erkennbar. Der zweite Fall, der mit einem CRP von 102 mg/l auffiel wurde im entsprechenden Arztbrief als akute Bronchitis diagnostiziert. Da in beiden Fällen das Präparat nicht mehr vorhanden war, konnten diese Fälle nicht zur Quantifizierung heran gezogen werden. Zwei weitere Fälle in der Gruppe infektgetriggerte primäre Kopfschmerzerkrankungen wiesen gering erhöhte CRP-Werte auf (7 mg/l, 6 mg/l). Hierbei handelte es sich vielleicht um Bagatellinfekte. Eine weitere Patientin mit erhöhtem CRP (14 mg/l) litt an Morbus Crohn. Bei ihr wurde zum Zeitpunkt der Punktion kein akuter Schub der Crohn-Erkrankung beschrieben.

Abgesehen von den schon oben beschriebenen Patienten wiesen 3 weitere Patienten erhöhte Leukozyten-Werte (13,6 Gpt/l; 11,0 Gpt/l; 10,0 Gpt/l) auf, jedoch lag ein normales CRP vor. In einem dieser Fälle ist ein abgelaufener Infekt beschrieben, in den beiden anderen Fällen wurde kein Befund erwähnt, der diese erhöhten Werte erklärt. Man kann davon ausgehen, dass ein abgelaufener Bagatellinfekt in der Anamnese nicht erfasst wurde. Alternativ kann evtl. schmerzbedingter Stress als Ursache in Erwägung gezogen werden. Die erhöhten Leukozyten können als Zufallsbefund ohne Krankheitswert betrachtet werden.

Vier Patienten wiesen Nebendiagnosen auf. Hierbei handelte es sich um Morbus Crohn (zweimal), Hashimoto Thyreoiditis und rheumatoide Arthritis.

Es handelt sich bei diesen Erkrankungen um rheumatische bzw. bei der Hashimoto Thyreoiditis um eine autoimmune Erkrankung. Bei diesen Erkrankungen ist das Immunsystem an der Entstehung zumindest mitbeteiligt. Dies könnte theoretisch das Auftreten von Immunzellen im Liquor beeinflussen bzw. begünstigen. Jedoch muss auch erwähnt werden, dass Hirn und auch Liquor einen immunologischen Sonderstatus besitzen, auch wenn sie durch die Bluthirnschranke vom Rest des Körpers nicht komplett immunologisch getrennt sind. (Solomos and Glenn, 2016) Keiner dieser 4 Patienten zeigte Liquorbefunde welche nahe legen, dass die Bluthirnschranke gestört sei.

Auch wenn sich diese Prozesse auf andere Gewebe konzentrieren, ist nicht ausgeschlossen, dass sie die Entstehung der Kopfschmerzen über immunologische Vorgänge begünstigen. Eine Assoziation zwischen Morbus Crohn und Spannungskopfschmerz wurde bereits in einer unizentrischen Studie beschrieben. (Kellecei et al., 2016) Es ist keine Studie bekannt, welche eine Assoziation zwischen den anderen oben genannten Erkrankungen und primären Kopfschmerzerkrankungen beschreibt.

Dass Attacken primärer Kopfschmerzerkrankungen durch Stress, z.B. im Rahmen einer schweren Erkrankung, ausgelöst werden können, ist hingegen gut beschrieben. (Constantinides et al., 2015; Iliopoulos et al., 2015; Jeong-Wook et al., 2016; Kemper et al., 2016) Es ist davon auszugehen, dass schwere Erkrankungen wie diese zu erhöhtem Stress führen.

5.3 Blutbildverändernde Medikamente

Da Immunzellen in dieser Arbeit untersucht wurden, mussten auch die blutbildverändernden Medikamente betrachtet werden. Bei den entsprechenden Medikamenten handelt es sich um Antidepressiva, Antibiotika und Immunsuppressiva (siehe 3.1.4). Bei diesen von den Patienten eingenommenen Medikamenten ist am ehesten eine Myelosuppression zu erwarten. Diese könnte zwar zu einer Blutbildveränderung, jedoch eher zu einer Leukopenie und damit zu einer Unterschätzung des untersuchten Effekts führen. (Trescoli et al., 1996; Bozikas et al., 2008; Bahamonde et al., 2015)

5.4 Laborchemisch erhobene Liquorparameter

Betrachtet man die laborchemischen Liquorbefunde, die in dieser Arbeit untersuchten Patienten, stellt man fest, dass es zu erhöhten Messwerten für Liquoreiweiß bei 3 Patienten kam.

In einem Fall war der Wert um fast das Doppelte des Normalwertes erhöht (siehe Kapitel 3.2.1). Eine mögliche Erklärung für diesen Messwert ist, dass in der Diagnostik dieser Patientin etwas übersehen wurde. Jedoch wies die Patientin normale CRP- und Leukozytenwerte im Serum, ein unauffälliges cMRT und außer der sich aus dem erhöhten Gesamteiweiß ergebenden mäßigen Schrankenstörung und natürlich Monozyten mit v.a. Lipophagozytose, keine pathologischen Liquorwerte auf. Eine Migräne mit Aura ist seit 25 Jahren bei der Patientin bekannt und die Beschwerden sistierten nach einem Tag. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass eine andere als die im Brief beschriebene Diagnose zutreffend ist.

Eine andere Erklärung für diesen erhöhten Wert ist, dass es zu einer Extravasation von Protein während der Migräneattacke in die Meningen und evtl. auch in den Liquor kommt. (Markowitz et al., 1987) Dies wurde bereits am Tiermodell gezeigt. Eine Proteinanreicherung im Gehirn konnte in der genannten Studie nicht nachgewiesen werden. Der Liquor wurde in der zitierten Studie nicht untersucht. (Markowitz et al., 1987)

In einer anderen Studie wird diskutiert, dass die Wirksamkeit von Migränemedikamenten, wie etwa Triptanen, eine vermehrt durchlässige Bluthirnschranke im Vergleich zu gesunden Patienten voraussetzt. (Kaube et al., 1993)

Veränderte Transportsysteme in der Bluthirnschranke sind eine weitere mögliche Erklärung für das Durchdringen von Triptanen der Bluthirnschranke. Dies konnte jedoch bis jetzt nicht bewiesen werden. Diese Theorie stützt sich auf das Modell der familiären hemiplegischen Migräne, bei der verschiedene Kanalopathien zur Zeit erforscht werden. Man geht in diesem Modell davon aus, dass veränderte Kanäle an der Bluthirnschranke eine Störung der Glutathionhomöostase verursachen und so zu Migräneattacken führen. (Bahamonde et al., 2015; Fan et al., 2016; Kono et al., 2014) Die Ziele von Triptanen und anderen Medikamenten könnten aber auch außerhalb der Bluthirnschranke liegen. (Lundblad et al., 2015) Hierbei scheint das Ganglion trigeminale (Ganglion Gasseri) eine wichtige Rolle zu spielen und ein möglicher Angriffspunkt für Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) zu sein. Es gilt als gesichert, dass dieses Zytokin eine wesentliche Rolle im Pathomechanismus der Migräne spielt. Eine Studie von Eftekhari et al. zeigte, dass CGRP-Antagonisten eine Migräneattacke in Rhesusaffen und Ratten verhindern, obwohl sie nicht durch die Bluthirnschranke dringen konnten, jedoch das Ganglion trigeminale erreichten. (Eftekhari et al., 2015) In dieser Studie fanden sich ebenfalls Hinweise für eine Verbindung des CGRP-Systems zu dem Glutamat-System des Gehirns. (Eftekhari et al., 2015)

Eine Studie mit Gadolinium-Kontrastmittel gestütztem MRT von Nissila et al. aus dem Jahr 1996 konnte keine veränderte Bluthirnschranke während einer Migräneattacke nachweisen. (Nissila et al., 1996) Lundblad et al. untersuchten die Bluthirnschranke und die Liquorzusammensetzung am Modell der sterilen Entzündung in Tierversuchen 2015 und fanden keine erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke oder eine veränderte Liquorzusammensetzung. (Lundblad et al., 2015)

Eine gering erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke, sowie ein in Hirn und Hirn-nahe Gewebe während einer Migräneattacke wird zurzeit noch diskutiert und konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Eine solche Proteinextravasation könnte jedoch diese Messwerte erklären.

An dieser Stelle muss man ebenfalls hervorheben, dass die etablierten Normwerte für Liquor nicht von gesunden Patienten stammen. (Bø et al., 2008) Anwendungsgebiet der Lumbalpunktion in der klinischen Praxis ist die Abgrenzung schwerer, das zentrale Nervensystem betreffende Erkrankungen, wie z.B. Meningitis oder subarachnoidaler Blutung gegen Erkrankungen mit einem benignen Verlauf, wie Migräne. Es ist ethisch schwer zu vertreten, Gesunde lumbal zu punktieren, daher wurden diese benignen Erkrankungen (die hier untersuchten Kopfschmerzformen bilden lediglich eine Teilmenge der hierzu verwendeten Erkrankungen) als Kontrollen zur Abgrenzung der oben erwähnten schweren Erkrankungen genutzt. (Bø et al., 2008) Aus diesem Grund sind die etablierten Normwerte nur bedingt geeignet, um sie mit primären Kopfschmerzsyndromen zu vergleichen. Es existiert jedoch keine andere Vergleichsmöglichkeit. Evtl. würden alle Migränepatienten (gering) pathologische Liquorproteine aufweisen, wenn Daten von gesunden Probanden zur Verfügung stehen würden.

Dass das Gesamtliquorprotein von Kopfschmerzpatienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe signifikant erhöht ist, wird von einer Studie von Bø et al. beschrieben. (Bø et al., 2008) Bei Bø zeigten sich geringe, aber signifikante, Liquorproteinerhöhungen in den Gruppen Spannungskopfschmerz und bei Migräne mit und ohne Aura im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Zwanzig Patienten mit Parästhesien, Taubheit, unspezifischen Schwindel, Angst oder Stress, bei denen im Rahmen ihrer Diagnostik eine Lumbalpunktion erfolgte, wurden als Kontrollgruppe verwendet. Leider fehlte der vorliegenden Studie ein relevanter Zugang zu diesem Patientengut. Auch weisen Patienten mit solchen Beschwerden dennoch oft ein organisches Korrelat ihrer Erkrankung auf.

Vermutlich handelt es sich bei der beobachteten Liquorproteinerhöhung um eine Zufallsmessung. Ein pathogenetisch relevanter Prozess kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Da die Normwerte nicht mit Hilfe gesunder Probanden erstellt wurden, ist es nicht überraschend, dass die übrigen routinemäßig erhobenen Liquorparameter der klinischen Chemie im Normbereich liegen.

5.5 Zytologische Liquorparameter

5.5.1 Konvergenzhypothese von Migräne und Spannungskopfschmerz

Alle hier ausgewerteten Patienten mit primären Kopfschmerzen (genaue Zusammensetzung siehe 3.1.2) zeigten lipophagozytoseverdächtige Monozyten im Liquor. Hierbei handelt es sich um einen nicht normalen Befund, der also bei Patienten mit z.B. psychosomatisch bedingten Erkrankungen eher nicht anzutreffen ist. Das Vorkommen lipophagozytoseverdächtiger Monozyten bei Patienten mit unterschiedlichen primären Kopfschmerzerkrankungen könnte in Richtung eines gemeinsamen Pathomechanismus, oder zumindest eine gemeinsame Endstrecke andeuten. Eine ähnliche Theorie wurde bereits im Jahr 2002 von Cady et al. in „Primary headache: a convergence hypothesis.“ angenommen. (Cady et al., 2002) Hier wird die Vermutung geäußert, dass dem Spannungskopfschmerz ein pathogenetischer Prozess zu Grunde liegt, der, wenn er nicht unterbunden wird, zu Migräneattacken führt. (Cady et al., 2002) Für diese Hypothese spricht unter anderem, dass es klinisch Mischformen („Kombinationskopfschmerz“) zwischen Spannungskopfschmerz und Migräne gibt. (Yoon et al., 2012; Headache Classification Committee, 2004)

Auch, dass der Anteil von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zur Gesamtmonozytenzahl im Mittel über alle Fälle 73% mit einem nur geringen Standardfehler von 2% ist, spricht für die Vermutung, dass hier ein Prozess beobachtet wurde, der zumindest ähnlich in allen hier behandelten Kopfschmerzformen abläuft. Eine unterschiedliche Intensität mit der dieser Prozess bei den unterschiedlichen Kopfschmerzformen abläuft, ist wahrscheinlich, da unterschiedliche absolute Werte für lipophagozytoseverdächtige Monozyten und die Gesamtmonozyten ausgezählt wurden.

5.5.2 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten als Hinweis für Neurodegeneration?

Das Vorhandensein von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Liquor deutet evtl. den Untergang von Myelinscheiden und evtl. auch den Untergang von Neuronen im Verlauf der Kopfschmerzattacke an. Dass es einen Axonuntergang bei Patienten mit Migräne gibt, wurde 2011 im Rahmen von MRT-Studien angenommen. Szabó et al. fanden auffällige Muster der fraktionellen Anisotropie (FA) und mittleren Diffusion (DT). (Szabó et al., 2012) Hier konnte anhand der Bildgebung aber nur ein Neuronenuntergang vermutet und nicht bewiesen werden. In einer ähnlichen Studie konnte kein signifikanter Unterschied bei der FA oder DT gefunden werden. (Neeb et al., 2015)

Unabhängig von diesen Ergebnissen deuten die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Liquor den Untergang von Neuronen an und zeigen pathologisch eine gesteigerte reparative Aktivität im Cerebrospinalraum. (Zettl et al., 2005)

5.5.3 Vergleich der Messwerte mit anderen Studienergebnissen

Da wir unseres Wissens die Ersten sind, die dieses Phänomen der Lipophagozytose im Liquor von Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen beschreiben, stehen keine Ergebnisse von anderen Autoren zum Vergleich der ermittelten lipophagozytoseverdächtigen Monozyten- und Gesamtmonozytenzahlen zur Verfügung.

Zu Vergleichszwecken bieten sich Studien an, welche Zytokine im Liquor und in hirnnahen Gefäßen von Patienten mit primären Kopfschmerzen untersucht haben.

Eine Studie aus dem Jahr 2008 von Bø et al. untersuchte als erste die Zytokinlevel im Liquor von Migräne-, Spannungskopfschmerz- und zervikogenen Kopfschmerzpatienten. (Bø et al., 2008) Hier wurden die Zytokine IL-1 β , IL-1ra, IL-4, IL-10, TNF- α , MCP-1 und TGF- β 1 untersucht. Von diesen Zytokinen zeigten lediglich 3 messbare Konzentrationen: IL-1ra, MCP-1, TGF- β 1. Eine signifikante Erhöhung für alle 3 Zytokine wurde in episodischen Spannungskopfschmerz- und Migränepatienten ohne Aura gefunden, verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Aura wurde nur eine Erhöhung von IL-1ra und MCP-1 gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zwischen zervikogenen Kopfschmerzpatienten und Migränepatienten mit Aura wurde ein signifikanter Unterschied in den MCP-1-Konzentrationen gefunden. Außerdem zeigten sich Trends, dass sich auch der Liquor von Migränepatienten ohne Aura und Patienten mit Spannungskopfschmerz von dem Liquor der Patienten mit zervikogenem Kopfschmerz unterscheidet. Die Mittelwerte für Zytokinkonzentrationen im Liquor von Spannungskopfschmerz- und Migränepatienten mit und ohne Aura lagen über den Mittelwerten der Kontrollgruppe und der Gruppe des zervikogenem Kopfschmerzes.

MCP-1 ist ein Monozyten-stimulierendes Zytokin. Die Ergebnisse der oben genannten Studie bekräftigen die hier vorliegenden Ergebnisse. IL-1ra (Interleukin-1-Rezeptorantagonist) und TGF- β 1 werden als immunsuppressive Zytokine betrachtet. (Bø et al., 2008) Die in der Studie von Bø et al. beschriebenen Liquorkonzentrationen dieser Zytokine sind mit einem Reparationsvorgang oder mit einer begrenzten entzündlichen Reaktion vereinbar.

Der erhöhte Anstieg des MCP-1 im Liquor von Patienten mit Migräne und solchen mit Spannungskopfschmerzen spricht für die Mitbeteiligung der Monozyten im ZNS. Eine neurogene Entzündung der Meningen kann als ursächlicher Prozess angenommen werden. Die Besiedelung der Meningen mit Monozyten ist für Patienten mit Migräne bekannt. (Buzzi and Moskowitz, 2005) Daher ist es durch aus möglich, dass entzündliche zelluläre Phänomene der Meningen und Liquorraumes eine Rolle im Prozess der Kopfschmerzentstehung spielen. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Monozyten mit V.a. Lipophagozytose sind wahrscheinlich das entsprechende Korrelat dieser Entzündung auf zellulärer Ebene. Ob es sich um einen Marker handelt, welcher mit diesem bisher unvollständig erforschten Prozess korreliert, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Evtl. besteht in der Zukunft die Möglichkeit, die beschriebenen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten oder sogar Lipophagen als Diagnoseparameter in die Diagnostik der primären Kopfschmerzen mit einzubeziehen und so den Diagnoseprozess zu verkürzen. Darüber hinaus stellen aktivierte Monozyten mit mutmaßlicher Lipophagozytose einen Befund dar, der organischen Ursprungs ist und somit eher gegen das Vorliegen einer rein psychogenen Pathogenese spricht.

5.5.4 Modell der neurogenen Entzündung als Erklärung für lipophagozytoseverdächtige Monozyten?

Die beschriebenen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten könnten ebenfalls ein Hinweis auf die Art des ablaufenden pathogenetisch ursächlichen Prozesses sein. Ein seit längerem etabliertes Modell der neurogenen (sterilen) Entzündung der Meningen (Buzzi and Moskowitz, 2005; Lundblad et al., 2015), als auch ein zum Nervenfasernuntergang führender Prozesses im zentralen Nervensystem selbst (Buzzi and Buzzi et al. 1995; Moskowitz, 2005) ist mit dem Auftreten von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten/Lipophagen im Liquor von Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen vereinbar. Das

Vorhandensein von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten, könnte ein Indiz für eine Mitbeteiligung von Immunzellen bei der Pathogenese der Migräne und anderer hier behandelter Kopfschmerztypen sein. Das Vorhandensein von Makrophagen auf den Meningen und deren Beteiligung an einer entzündlichen Reaktion, bei Reizung von Hirn oder die Meningen durch chemische Reize (Capsaicin) oder andere Noxen (z.B. elektrische Reizung des Trigeminusganglions) wurde bereits beschrieben. (Buzzi et al. 1995; Buzzi and Moskowitz, 2005) Nach diesem Modell ist es vorstellbar, dass die Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten anzeigt, wie floride der pathogenetisch zugrunde liegende Prozess ist. Dies spricht ebenfalls für eine mögliche zukünftige Verwendung als Diagnoseparameter für primäre Kopfschmerzkrankungen. Voraussetzung hierfür ist, dass sie an diesem entzündlichen Prozess ursächlich mit beteiligt sind oder zumindest die durch einen noch unvollständig bekannten Prozess mutmaßlich vermehrt untergehenden Neurone phagozytieren.

5.5.5 Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten

Leider lag nicht bei allen Patienten das originale Präparat zur erneuten Beurteilung vor. Daher konnte nur in 23 Fällen eine Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten erfolgen. Aufgrund der kleinen Stichprobe und der nicht unerheblichen Streuung der Messwerte, konnte daher kaum ein Signifikanzniveau von 5% erreicht werden. Eine ähnliche Streuung ist ebenfalls in der Studie von Bø et al. in den Abbildungen zu erahnen, allerdings stand diesen Autoren eine wesentlich größere Stichprobe zur Verfügung. (Bø et al., 2008)

5.5.6 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit von der Kopfschmerzform

Betrachtet man das Ausmaß der Monozytenauffälligkeiten (große, weiße Vakuolen) bei den verschiedenen Kopfschmerzformen, stellt man fest, dass es zumindest so erscheint, als würden bei Migränepatienten mit Aura mehr lipophagozytoseverdächtige Monozyten im Liquor auftreten als bei Migränepatienten ohne Aura (vgl. Abb. 21). Dies würde für einen stärkeren Neuronenuntergang oder Reparationsprozess bei Migränepatienten mit Aura sprechen. In der bereits oben erwähnten Studie von Bø et al. fanden sich ebenfalls für MCP-1 die höchsten mittleren Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Aura. (Bø et al., 2008)

Evtl. begünstigt die bei Migränepatienten mit Aura auftretende sog. „Spreading Depression“ den Neuronenuntergang. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass es nach herbeigeführter kortikaler Spreading Depression zu einer Entzündungsreaktion kommt. (Eising et al., 2015) Hierbei zeigten die genetisch modifizierten Modellmäuse ein spezifisches Interferon-bezogenes Entzündungsmuster. (Eising et al., 2015) Dies spricht für eine mögliche sterile Entzündung der Meningen, welche verstärkt wird durch das Auftreten der Spreading Depression. Dies ist eine mögliche Erklärung, weshalb bei Migränepatienten mit Aura eine höhere Zahl lipophagozytoseverdächtiger Monozyten ausgezählt wurde, als bei Migräne ohne Aura und Spannungskopfschmerz.

Dass die infektgetriggerten Kopfschmerzformen die höchsten Durchschnittswerte für Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtige Monozyten zeigten (vgl. Abb. 21), könnte man damit erklären, dass die durch die systemisch ablaufende Entzündung generell angehobenen Zytokinspiegel die sterile Entzündung ebenfalls fulminanter ablaufen lässt. Aber auch ein durch Zufall höherer Durchschnittswert

dieser Gruppe ist möglich. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sind notwendig. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich signifikante Unterschiede im Ausmaß der auffälligen Zellen, zumindest zwischen Migräne mit und Migräne ohne Aura und infektgetriggerten Kopfschmerzen zeigen, wenn eine ausreichend große Stichprobe untersucht würde.

Sollte in kommenden Studien die Erstellung einer geeigneten und ausreichend großen Kontrollgruppe möglich sein, so sind wir zuversichtlich, dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und den Gruppen von Spannungskopfschmerz und Migräne mit und ohne Aura zeigen wird.

5.5.7 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit von den Begleitsymptomen

Das Ausmaß der pathologischen Zellveränderung scheint auch von Art und Häufigkeit der Begleitsymptome abzuhängen. Abb. 24. zeigt den gemessenen Unterschied in der Zahl der lipophagozytoseverdächtiger Monozyten und Gesamtmonozytenzahl in Abhängigkeit von der Art der aufgetretenen Begleitsymptome. Trigeminoautonome Begleitsymptome scheinen mit einer geringeren Zahl lipophagozytoseverdächtiger Monozyten einher zu gehen als Parästhesien und visuelle Symptome in der Begleitsymptomatik (Abb. 24). Die geringste Zahl lipophagozytoseverdächtiger Monozyten zeigte sich in den Fällen, in denen keine Begleitsymptome beschrieben waren. Die meisten lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Gesamtmonozyten wurden in Präparaten von Patienten gefunden, welche optische Begleitsymptome angaben. Nur unwesentlich geringere Werte wurden bei Patienten mit Parästhesien ausgezählt. Diese Begleitsymptome sind am ehesten assoziiert mit dem Auftreten von Spreading Depression (CSD). (Eising et al., 2015; Lauritzen, 1985; Petrusic and Zidverc-Trajkovic, 2014)

5.5.8 Spreading Depression

Wie bereits oben beschrieben, ist es wahrscheinlich, dass die CSD den ursächlichen pathogenen Prozess verstärkt. (Eising et al., 2015) Es gibt jedoch auch Autoren welche Zweifel haben, ob die Spreading Depression eine pathogenetische Bedeutung bei Kopfschmerzpatienten hat. (McComas and Upton, 2015)

Betrachtet man die Anzahl der aufgetretenen Begleitsymptome, so zeigt sich, dass mit einer steigenden Zahl von Begleitsymptomen die Zahl der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Präparat zunimmt (vgl. Abb. 26). Patienten ohne Begleitsymptome zeigen die geringsten Werte, Patienten mit 2 und mehr Begleitsymptomen die höchsten. Verläufe mit mehreren Begleitsymptomen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit zur CSD. Da die Messung der CSD im Menschen bisher sehr aufwendig ist und bisher keine therapeutischen Konsequenzen aus dieser Untersuchung abgeleitet werden können, existieren keine Daten zur CSD in großen Patientengruppen, welche diese Vermutung statistisch absichern würden. Bisher wurde, soweit uns bekannt ist, hauptsächlich am Tiermodell und bei Menschen nur in Einzelfällen an der CSD geforscht. (Petrusic and Zidverc-Trajkovic, 2014; Eising et al., 2015)

Durch direkte elektrophysiologische Evidenz gilt es jedoch als gesichert, dass es im Rahmen von subarachnoidalen Blutungen, spontaner intrazerebraler Blutung, malignem Schlaganfall und traumatischen Hirnverletzungen zur CSD kommt. (Oliveira-Ferreira et al., 2011) Diesen Erkrankungen ist der Untergang von Neuronen gemeinsam. Für den ischämischen Schlaganfall und Hirntraumata ist ebenfalls das Auftreten von Lipophagen beschrieben. (Kluge et al., 2005) Bei den Pathologien hämorrhagischer Genese

sind überwiegend Erythrophagen/Siderophagen erkennbar, das Auftreten von Lipophagen ist ebenfalls beschrieben (Zetl et al., 2005).

5.5.9 Begleitsymptome und Nervenfasernuntergang

Sollte es im Rahmen von Migräneattacken zu einem Untergang von Neuronen kommen, ist es möglich, dass es beim Überschreiten einer gewissen Schwelle des Zelluntergangs oder Ablauf des pathologischen Prozesses an einer prädisponierten Stelle zur Ausbildung von optischen oder sensiblen Begleitsymptomen kommt. Bei der seltenen retinalen Manifestation der Migräne kann es im Rahmen von Neurodegeneration sogar zu bleibenden Sehstörungen kommen. (Grosberg et al., 2006) Im Verlauf der Erkrankung treten diese bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten auf. (Grosberg et al., 2006)

Als Erklärung dafür, dass trigeminoautonome Symptome mit einer durchschnittlich geringeren Zahl lipophagozytoseverdächtiger Monozyten im Liquor einhergehen, kann am ehesten angenommen werden, dass in diesen Fällen der pathogenetisch relevante Prozess überwiegend am Ganglion trigeminale abläuft, welches außerhalb der Bluthirnschranke liegt (Bronson and Wolff, 1940) und somit der Prozess durch eine Lumbalpunktion evtl. nicht erfasst wird.

Der ursächliche Prozess könnte ähnlich einer chronisch entzündlichen demyelinisierenden Erkrankung mit schubförmig remittierendem Verlauf erfolgen. Bei vielen chronisch demyelinisierenden Erkrankungen geht man davon aus, dass ihnen ein immunologischer Prozess zugrunde liegt. Eine sterile Entzündung der Meningen oder des ZNS selbst wird von anderen Autoren als Ursache primärer Kopfschmerzerkrankungen vermutet. (Eising et al., 2015; Lundblad et al., 2015; Yücel et al., 2016; Costa et al., 2016) Eine Entzündung im oder in der Nähe des ZNS könnte zu einer Demyelinisierung führen. Im Gegensatz zu den chronisch entzündlich demyelinisierenden Erkrankungen konnten bisher nach Attacken primärer Kopfschmerzen meist keine Residuen nachgewiesen werden. Als Ausnahme kann die retinale Migräne gelten (s.o.). Man müsste daher von einem sehr mild ausgeprägten Untergang von Neuronen, ohne die Entstehung messbarer Folgeschäden/Behinderungen ausgehen. Da auch nicht jeder Schub einer chronisch demyelinisierenden Erkrankung mit messbaren Folgeschäden einher geht, ist dies dennoch ein möglicher Pathomechanismus.

Dass Patienten mit Multipler Sklerose häufig an Kopfschmerzen leiden ist bekannt. (Sahai-Srivastava et al., 2016) Sowohl die Migräne als auch die Multiple Sklerose zeigen veränderte Muster des zerebralen Blutflusses. Allerdings sind bei der Migräne eher gesteigerte Blutflüsse und bei MS eher ein herabgesetzter Blutfluss dokumentiert. (Bar-or and Antel, 2016; Hojjat et al., 2016)

5.5.10 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten und Dauer der Kopfschmerzerkrankung

Es deuteten sich Unterschiede in der Zahl der Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtiger Monozyten abhängig von der Dauer der Erkrankung an. Patienten bei denen die Diagnose erst seit 6 Monaten bekannt war, zeigten die höchsten Werte für Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtiger Monozyten. Weiterhin zeigte sich eine Abnahme dieser Werte je länger die Erkrankung bekannt war. Bei Patienten, bei denen die Erkrankung mehr als 10 Jahre bekannt war, zeigte sich ein erneuter Anstieg. Die erhobenen Daten sind nicht leicht zu interpretieren. Evtl. handelt es sich

einfach um eine Abnahme der Zahl der Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtiger Monozyten während der Kopfschmerzattacke mit steigendem Alter der Patienten (s.u.).

Weiterhin könnte dies ein Indiz dafür sein, dass auch der zugrunde liegende Pathomechanismus mit steigendem Patientenalter an Intensität verliert. Auch die im höheren Alter geringere Prävalenz deutet dies an. (Yoon et al., 2012) Vergleicht man die quantifizierten Patienten über 50 Jahren mit den Patienten unter 50 Jahren so zeigen diese eine im Durchschnitt geringere Zahl an Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtiger Monozyten. Prüft man diese Daten mittels U-Test auf Signifikanz, ergibt sich trotz der geringen Stichprobe ein Trend mit p-Werten von 0,11 und 0,13.

Wie bereits oben beschrieben, könnte das Immunsystem in Verbindung mit Umwelteinflüssen eine Rolle in der Pathogenese primärer Kopfschmerzerkrankungen spielen. Für diesen vom Immunsystem und Umweltfaktoren ausgelösten Prozess wird angenommen, dass er Veränderungen im Alter unterliegt. (Baror and Antel, 2016) Dies könnte zumindest teilweise die niedrige Prävalenz primärer Kopfschmerzen im höheren Lebensalter erklären. Auch wäre die Veränderbarkeit des Immunsystems mit zunehmenden Alter eine Erklärung, weshalb die Migräne im Alter sistiert oder die Attacken ihren Charakter verändern.

Folgt man dem Gedanken, dass primäre Kopfschmerzerkrankungen möglicher Weise durch einen chron. entzündlichen demyelinisierenden Prozess entstehen, müsste der Anstieg bei der Zahl der Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtigen Monozyten in der Gruppe der Patienten die mehr als 10 Jahre an primären Kopfschmerzen leiden, als Ausdruck besonders schwerer, nicht im Alter sistierender Verläufe gewertet werden. Oder die gemessenen Daten werden als Zufallswerte, verursacht durch die geringe Stichprobe, betrachtet.

5.5.11 Zusammenhang zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Schwere der Verläufe

Aus den hier beschriebenen schweren Kopfschmerzfällen wurde versucht, die schwersten Fälle auszuwählen und mit den anderen quantifizierten Fällen zu vergleichen. Hier zeigte sich kein relevanter Unterschied der beiden Gruppen. Vermutlich unterschieden die beiden Gruppen sich nicht stark genug in der Schwere der Erkrankung, um einen messbaren Effekt zu erzielen.

5.5.12 Zusammenhang zwischen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Zeitpunkt der Punktion

Die Zahl der Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtige Monozyten im Liquor scheint auch vom Zeitpunkt der Punktion abhängig zu sein (Abb. 34). Patienten, die noch am gleichen Tag der Attacke punktiert wurden, zeigten durchschnittlich niedrigere Werte als Patienten, die nach mindestens einem Tag punktiert wurden. Hierbei deutete sich nach 7 Tagen ein Rückgang von Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtigen Monozyten an. Eine Studie der University-Oxford aus dem Jahr 2004 zeigt einen Anstieg von Zytokine Interleukin 8, Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) und seines intrazellulären Botenmoleküles Adenosinmonophosphat im Blut der Vena jugularis interna von Migränepatienten nach einer Kopfschmerzattacke. (Sarchillie et al., 2004) Eine Steigerung des Monozyten aktivierenden Zytokins MCP-1 oder Lymphozyten aktivierenden Chemokins RANTES konnte demgegenüber nicht nachgewiesen werden.

Jedoch aktiviert laut dem gleichen Paper CGRP Lymphozyten und Makrophagen in gleicher Weise und interagiert auf vielfältige Art und Weise mit dem Immunsystem. (Sarchillie et al., 2004) Dass Monozyten einen CGRP-Rezeptor besitzen und direkt durch CGRP beeinflusst werden, ist seit Langem bekannt. (Vignery et al., 1991) Diese Steigerung von CGRP in der Kopfschmerzattacke würde den beschriebenen Anstieg der Monozyten wenige Tage nach der Kopfschmerzattacke erklären.

5.5.13 Lipophagozytoseverdächtige Monozyten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Zahl der Gesamtmonozyten und der Zahl lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zwischen Männern und Frauen (Abb. 36). Die von den Patienten angegebene Schmerzintensität nach NRS war im Durchschnitt nahezu identisch, jedoch ist es möglich, dass männliche Patienten einen höheren Schmerz subjektiv als geringer empfinden, oder angeben und daher nach NRS niedriger eingestuft wurden. Dass Frauen Kopfschmerzen stärker in ihrer Intensität angeben als Männer wurde in einer großen epidemiologischen Studie festgestellt. (Celentano et al., 1990) In einer Metanalyse wurde weiblichen Probanden ebenfalls eine geringere Schmerzschwelle als Männern bescheinigt, allerdings im Rahmen von experimentell verursachten Schmerzen. (Riley et al., 1998)

Betrachtet man den Abstand zwischen Beginn der Kopfschmerzen und Punktion bei Männern und Frauen fällt auf, dass dieser bei den Männern 7 Tage größer ist als bei den Frauen. Der Abstand zwischen Aufnahme und Punktion ist im Durchschnitt nahezu identisch. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die hier untersuchte Gruppe der Männer später ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen als die der Frauen. Dies kann auf die Gesamtmenge der Kopfschmerzpatienten übertragen werden und wurde bereits durch Studien belegt. (Unruh, 1996)

Eine weitere Erklärung für die höheren Messwerte für Gesamtmonozyten sowie für Monozyten mit mutmaßlicher Lipophagozytose der Männer könnte im niedrigeren Altersdurchschnitt in ihrer Gruppe liegen. Der Altersdurchschnitt der Frauen lag mit 42 Jahren wesentlich höher als der der Männer (30 Jahre). Wahrscheinlich geht steigendes Alter mit einer abnehmenden Zahl an Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtiger Monozyten einher (s.o.) und könnte eine Erklärung für den beobachteten Unterschied sein. Da die vorliegende Arbeit als Erste lipophagozytoseverdächtige Monozyten im Liquor von Patienten mit primärer Kopfschmerzkrankung beschreibt, besteht zu dieser Fragestellung keine Vergleichsmöglichkeit. Auch von den Studien, die Zytokinmengen in Liquor und Blut erfassen, ist keine Aussage zur Zytokinkonzentration in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bekannt.

Es gibt viele mögliche Erklärungen für den beobachteten Unterschied in der ausgezählten Menge von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten und Gesamtmonozyten in den Präparaten von Männern und Frauen. Aufgrund der geringen Stichprobe ist keine abschließende Aussage über deren Ursache möglich.

5.6 Zusätzliche Färbung mit PAS, LFB und Sudanrot

Die Sudanfärbung, welche für gewöhnlich genutzt wird, um Lipophagen nachzuweisen, wurde nach Studium der Literatur durch den Autor der vorliegenden Arbeit selbst angefertigt und findet in der heutigen Routinediagnostik kaum noch Verwendung. Entsprechend war sie in dem ausführenden Labor ebenfalls nicht etabliert. Eine evtl. nicht korrekte Durchführung der Sudan-Färbung ist für die Nichtanfärbung der Zellen zu diskutieren. So zeigten Färbeversuche des Liquors von neurochirurgischen Patienten mit der

verwendeten Sudanrotfärbung keine positive Anfärbung von Fett in den tatsächlich vorhandenen Lipophagen.

Perjodsäure dient eher zum Nachweis von Glykoproteinen, Muzinen und Glykogen. Die Luxol-fast-blue-Färbung ist eher eine Gewebefärbung und muss kritisch bei der Verwendung für Zytologien betrachtet werden.

Eine antikörperbasierte Färbung z.B. mit Anti-Myelin-basischem-Protein-Antikörper ist ebenfalls für Zytologien nicht erprobt und wurde hier nicht versucht.

Da auf Lipophagozytose verdächtige aktivierte Monozyten jedoch bereits in der Pappenheimfärbung eine charakteristische Morphologie aufweisen (vgl. Abb. 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19), ist eine Bezeichnung der auffälligen pathologischen Zellen als Lipophagen im klinischen Rahmen auch ohne konkreten histochemischen Nachweis üblich: (Zettl et al., 2005) „Daß die ausschließlich morphologische Zuordnung von Lipophagen in gewissem Sinne unzureichend ist“, ist bekannt. (Zettl et al., 2005, S. 387). Deshalb erfolgt die Bezeichnung der Zellen zurückhaltend morphologisch deskriptiv. „Dennoch darf“ (auch ohne zytochemischen Beweis) „davon ausgegangen werden, daß sowohl feintropfige wie auch die charakteristischen farblosen Einschlüsse unterschiedlicher Größe phagozytierten Lipiden entsprechen und die zugrundeliegenden Lipophagen bei entsprechender Häufung sowohl auf eine gesteigerte reparative Aktivität innerhalb des Cerebrospinalraumes wie auch auf den möglichen Untergang von ZNS-Gewebsanteilen hinweisen.“ (Zettl et al., 2005, S. 388)

Da jedoch der exakte wissenschaftliche Nachweis mittels Sudanrotfärbung nicht gelang, und es sich nicht um klinische Routine handelt, erfolgte in dieser Arbeit die Bezeichnung lediglich als lipophagozytoseverdächtige Monozyten. Eine Bezeichnung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten als Leukophagen wäre auch in dieser Arbeit möglich. Hierauf wird jedoch verzichtet, da dies zu Verwechslungen mit Makrophagen führen könnte, welche Leukozyten phagozytiert haben. Die vorliegende Arbeit muss also die genaue Zusammensetzung der in der Pappenheimfärbung beobachteten großen weißen Vakuolen schuldig bleiben.

In jedem Fall stellen die in dieser Arbeit dokumentierten lipophagozytoseverdächtige Monozyten einen pathologischen Befund dar. Dies wird deutlich, wenn man die von uns beschriebenen lipophagozytoseverdächtigen Monozyten mit Befunden anderer Krankheitsbilder wie Multiple Sklerose, Fazialisparese und ischämischen Schlaganfall vergleicht.

6 Zusammenfassung

Bisher ist noch keine andere als die vorliegende Arbeit bekannt, die das Auftreten von lipophagozytoseverdächtige Monozyten oder gar Lipophagen im Liquor von Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen beschreibt.

Migräne und Spannungskopfschmerz sind u.a. von Stressfaktoren getriggerte Erkrankungen, bei denen neuronale nozizeptive Aktivität im trigeminovaskulärem System eine bedeutende Rolle zu spielen scheint. Hierbei werden wahrscheinlich Neuropeptide von Fasern des Nervus Trigemini freigesetzt. Es wird vermutet, dass es hierdurch zu einer sterilen Entzündung der Meningen kommt.

Wir vermuten, dass im Rahmen dieser neurogenen Entzündung Lipophagen auftreten. Lipophagen sind ein sicheres pathologisches Zeichen für den Untergang von markhaltigen Nervenfasern und somit ein Zeichen der Neurodegeneration. Die von uns beobachteten lipophagozytoseverdächtigen Monozyten sprechen für eine gesteigerte reparative Aktivität des Cerebrospinalraumes und beinhalten mit Wahrscheinlichkeit lipophile Einschlüsse. Monozyten sind wahrscheinlich entweder indirekt (durch Phagozytose der abgestorbenen Neurone) oder sogar direkt (durch Unterhaltung der sterilen Entzündung oder direkter Schädigung der Neurone) am Zelluntergang beteiligt, welcher auch schon in anderen Studien angenommen wurde. Ein weiterer möglicher Entstehungsmechanismus könnte ein bei Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen ablaufender chronisch entzündlicher demyelinisierender Prozess sein.

Um dies zu untersuchen, wurden 40 Fälle von Patienten mit primärer Kopfschmerzerkrankung aus der Datenbank des Universitätsklinikums Halle aus den Jahren 2013 (März) bis 2016 (Januar) heraus gesucht. Für alle 40 Fälle wurde die Altersverteilung, die Häufigkeit der verschiedenen primären Kopfschmerzformen, die Entzündungsparameter bei Aufnahme, relevante Nebendiagnosen, ob es sich um eine Erstdiagnose oder Rezidiv handelt, die Dauer der Erkrankung, sowie zytologische und laborchemische Routineparameter aus dem Liquor erhoben. Diese Daten wurden mit einer großen deutschen Prävalenzstudie verglichen und so festgestellt, dass es durch das Einschlusskriterium der Lumbalfunktion zu Abweichungen kam und dass die untersuchte Patientengruppe nicht repräsentativ für alle Patienten mit primären Kopfschmerzsyndromen ist.

Von diesen 40 Fällen, lag für 23 Fälle das ursprüngliche Präparat vor, in 17 Fällen nur digitale Fotografien des Präparates. Diese 17 konnten nur auf das Vorhandensein von lipophagozytoseverdächtigen Monozyten untersucht werden. In den übrigen 23 Fällen war eine Quantifizierung der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten möglich und wurde durch Auszählen der Zellen im gesamten Präparat durchgeführt.

Die ermittelten Werte für die Gesamtmonozyten und die lipophagozytoseverdächtigen Monozyten wurden dann mit Hilfe der Fallakten auf Korrelation mit Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Art der primären Kopfschmerzen, Abstand zwischen Beginn der Attacke und Punktion, sowie Anzahl und Art der Begleitsymptome untersucht. Hier konnten aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Stichprobe kaum Signifikanzniveaus von 5% erreicht werden. Jedoch zeigten sich Trends.

Das Ausmaß der beobachteten lipophagozytoseverdächtigen Monozyten ist abhängig vom Zeitpunkt der Punktion. Die Messwerte zeigen ein Maximum für den Zeitraum von ein bis sieben Tagen zwischen Beginn der Kopfschmerzattacke und Punktion. Dies deutet darauf hin, dass das Auftreten der

lipophagozytoseverdächtige Monozyten durch eine schon durch andere Autoren beschriebene zeitlich begrenzte gesteigerte Ausschüttung von Zytokinen im Drainagebereich der Vena jugularis mit verursacht wird. (Sarchielli et al., 2004) Hierbei spielen MCP-1 und CGRP eine große Rolle.

Mit zunehmendem Lebensalter nehmen die lipophagozytoseverdächtigen Monozyten, die im Rahmen der Kopfschmerzattacke zur Beobachtung kommen, tendenziell ab. Diese Altersabhängigkeit erklärt vermutlich teilweise auch den signifikanten Geschlechtseinfluss. Die untersuchten Männer mit der größeren Häufigkeit an lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Liquor waren im Durchschnitt deutlich jünger als die untersuchten Frauen, welche niedrigere Monozytenzellzahlen aufwiesen.

Bei Betrachtung der Patienten mit besonders schweren Verläufen im Sinne starker und häufiger Kopfschmerzen in der betrachteten Patientengruppe zeigte sich kein Unterschied der lipophagozytoseverdächtigen Monozyten im Vergleich zu „leichteren“ Verläufen. Dies könnte damit erklärt werden, dass in diese Untersuchung nur Patienten mit schweren Verläufen eingeschlossen wurden, also Patienten, die aufgrund der Schwere der Erkrankung eine Liquorpunktion erhielten.

Anders verhält es sich, wenn man das Auftreten von Aura-Symptomen bzw. eine Auslösung der Kopfschmerzattacke im Rahmen eines Infektes heranzieht. In beiden Fällen waren die Werte für lipophagozytoseverdächtige Monozyten höher als in den anderen Patientengruppen. Mögliche Gründe für diese Unterschiede umfassen die Auslösung der neurogenen Entzündung durch Zytokine sowie evtl. das Ausmaß von Spreading Depression.

Literaturverzeichnis

1. Alvarez W (1945) Was there sick headache in 3000 B.C.? *Gastroenterology* 5:524.
2. Bahamonde M, Serra S, Drechsel O, Rahman R, Marcé-Grau A, Prieto M, Ossowski S, Macaya A, Fernández-Fernández J (2015) A Single Amino Acid Deletion (Δ F1502) in the S6 Segment of CaV2.1 Domain III Associated with Congenital Ataxia Increases Channel Activity and Promotes Ca²⁺ Influx. *PLoS One* 10: e0146035.
3. Bar-Or A, Antel J (2016) Central nervous system inflammation across the age span. *Curr Opin Neurol* 29:381-387.
4. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N and Cerbo R (2002) Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 22:256-259.
5. Berg J, Stovner L (2005) Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol*; 1:59-62.
6. Bø S, Davidsen E, Gulbrandsen P, Dietrichs E, Bovim G, Stovner L, White L (2008) Cerebrospinal fluid cytokine levels in Migraine, tension-typ headache and cervicogenic headache. *Ltd Cephalalgia* 29:365-372.
7. Bois-Reymond E (1860) Zur Kenntnis der Hemikrania. *Arch Anat Physiol Wiss Med*, S. 461-468.
8. Bozikas V, Garyfallos G, Nikolaidis N, Partsafyllidis D, Fokas K (2008) Pregabalin induced neutropenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:907-908.
9. Bronson S, Wolff H (1940) Experimental studies on headache pain-sensitive structures of the head their significance in headache. *Arch Surg* 41:813-816.
10. Buzzi M, Moskowitz M, Sakas D (1989) Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 165:251-258.
11. Buzzi M, Moskowitz M (1990) The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 99:202-206.
12. Buzzi M, Moskowitz M, Bonamini M (1995) Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 15:277-280.
13. Buzzi M, Moskowitz M (2005) The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 6:105-111.
14. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F (2002) Primary Headaches: A Convergence Hypothesis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 42:204-216.
15. Celentano D, Linet M, Stewart(1997) W Gender differences in the experience of headache. *Soc Sci Med* 30:1289-1295.
16. Constantinides V, Anagnostou E, Bougea A, Paraskevas G, Kapaki E, Evdokimidis I, Kararizou E (2015): Migraine and tension-type headache triggers in a Greek population. *Arq Neuropsiquiatr* 73:665-669.
17. Costa S da, Passos I, Réus G, Carvalho A, Soares J, Quevedo J (2016) The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. *Curr Mol Med* 16:179-186.
18. Diener H, Limmroth V (1999) Acute management of migraine: triptans and beyond. *Curr Opin Neurol* 12:261-267.
19. Diener H (2003) RPR100893 Study Group. RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 23:183-185.

20. Dimitriadou V, Buzzi M, Theoharides T, Moskowitz M (1992) Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 48:187-193.
21. Eftekhari S, Salvatore C, Johansson S, Chen T, Zeng Z, Edvinsson L (2015) Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res* 1600:93-99.
22. Eising E, Shyti R, Hoen P, Vijfhuizen L, Huisman S, Broos L, Mahfouz A, Reinders M, Ferrari M, Tolner E, de Vries B, van den Maagdenberg A (2015) Cortical Spreading Depression Causes Unique Dysregulation of Inflammatory Pathways in a Transgenic Mouse Model of Migraine. *Mol Neurobiol* doi: 10.1007/s12035-015-9681-5. (Epub ahead of print)
23. Ensink F, Soyka D: Migräne: Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens. 1. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, 2013: S. 3-8.
24. Fan C, Wolking S, Lehmann-Horn F, Hedrich U, Freilinger T, Lerche H, Borck G, Kubisch C, Jurkat-Rott K (2016) Early-onset familial hemiplegic migraine due to a novel SCN1A mutation. *Cephalalgia* pii: 0333102415608360. (Epub ahead of print)
25. Ferrari M, Roon K, Lipton R, Goadsby P (2001) Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358: 1668-1675.
26. Fozard JR (1995) The 5-hydroxytryptamine-nitric oxide connection: the key link in the initiation of migraine? *Arch Int Pharmacodyn Ther* 329:111-119.
27. Gallai V, Floridi A, Mazzotta G, Codini M, Tognoloni M, Vulcano MR, Sartori M, Russo S, Alberti A, Michele F, Sarchielli P (1996) L-arginine/nitric oxide pathway activation in platelets of migraine patients with and without aura. *Acta Neurol Scand* 94: 151-160.
28. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R (1988) Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 23:193-196.
29. Goadsby P, Edvinsson L (1993) The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 33:48-56.
30. Goadsby P: Trigeminal autonomic cephalalgias (2005) fancy term or constructive change to the IHS classification? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:301-305.
31. Gowers W: A manual of diseases of the nervous system. Vol. 2. Churchill, London, 1886. zitiert in *Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft: Geschichte der Migräne*, 2015.
32. Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB (2006): Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia* 26:1275-1286.
33. Hans-Christoph: Leitlinien der DGN: Migräne. 2. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V., Berlin, 2012.
34. Headache Classification Committee (2004) The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 24:1-160.
35. Hojjat S, Cantrell C, Vitorino R, Feinstein A, Shirzadi Z, MacIntosh B, Crane D, Zhang L, Morrow S, Lee L, O'Connor P, Carroll T, Aviv R: Regional reduction in cortical blood flow among cognitively impaired adults with relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* (2016): pii: 1352458515622696. (Epub ahead of print)
36. Hoskin K, Bulmer D, Goadsby P (1999) Fos expression in the trigeminocervical complex of the cat after stimulation of the superior sagittal sinus is reduced by L-NAME. *Neurosci Lett* 14:173-176.

37. Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, Tsagkovits A, Skapinakis P (2015) Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes* 8:393.
38. Jeong-Wook Park, Min Kyung Chu, Jae-Moon Kim, Sang-Gue Park, Soo-Jin Cho (2016) Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS ONE* doi:10.1371/journal.pone.0149577. (Epub ahead of print)
39. Johnson K, Nelson D, Dieckman D, Wainscott D, Lucaites V, Audia J, Owton W, Phebus L (2003) Neurogenic dural protein extravasation induced by meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) involves nitric oxide and 5-HT_{2B} receptor activation. *Cephalalgia* 23:117-123.
40. Karbowski K, (1986) Samuel Auguste Tissot (1728–1797). His research on migraine. *J Neurol* 233:123-125.
41. Kaube H, Hoskin K, Goadsby P (1993) Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption. *Br J Pharmacol* 109:788-792.
42. Kelleci U, Calhan T, Sahin A, Kahraman R, Ozdil K, Sokmen H, Yalcin D (2016) The Prevalence of Headache in Crohn's Disease: Single-Center Experience. *Gastroenterology Research and Practice* Article ID 6474651. (Epub ahead of print)
43. Kemper K, Heyer G, Pakalnis A, Binkley P (2016) What Factors Contribute to Headache-Related Disability in Teens? *Pediatr Neurol* 56:48-54.
44. Kluge H, Wieczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte O: *Atlas der praktischen Liquorzytologie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, S. 44.
45. Kono S, Terada T, Ouchi Y, Miyajima H (2014) An altered GABA-A receptor function in spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine type 1 associated with the CACNA1A gene mutation. *BBA Clin* 2:56-61.
46. Lassen L, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J (1997) Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 349:401-402.
47. Lauritzen M (1985) On the possible relation of spreading cortical depression to classical migraine. *Cephalalgia* 5:47-51.
48. Lee W, Moskowitz M (1993) Conformationally restricted sumatriptan analogues, CP-122,288 and CP-122,638 exhibit enhanced potency against neurogenic inflammation in dura mater. *Brain Res* 626:303-305.
49. Leonardi M, Steiner T, Scher A, Lipton R (2005) The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain* 6:429-440.
50. Limmroth V, Katsarava Z, Liedert B, Guehring H, Schmitz K, Diener H, Michel M (2001) An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 92:101-106.
51. Living E: *On megrim, sick-headache, and some allied disorders: A contribution to the pathology of nervestorms*. Vol. 1. Churchill, London, 1873. zitiert in *Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft: Geschichte der Migräne*, 2015.
52. Lundblad C, Haanes K, Grände G, Edvinsson L (2015) Experimental inflammation following dural application of complete Freund's adjuvant or inflammatory soup does not alter brain and trigeminal microvascular passage. *The Journal of Headache and Pain* 16:91.
53. Markowitz S, Saito K, Moskowitz M (1987) Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 7:4129–4136.

54. Mayberg M, Langer R, Zervas N, Moskowitz M (1981) Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 213:228-230.
55. May A: Leitlinien der DGN: Spannungskopfschmerz. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V., Berlin, 2014.
56. May A: Leitlinien der DGN: Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V., Berlin, 2015.
57. McComas A, Upton A (2015) Cortical spreading depression in migraine-time to reconsider? *Arq Neuropsiquiatr* 73:714-721.
58. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Hunter C, Israel H, Reuter U, Fiebach J (2015) No Microstructural White Matter Alterations in Chronic and Episodic Migraineurs: A Case–Control Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 55:241-251.
59. Nissila M, Parkkola R, Sonninen P, Salonen R (1996) Intracerebral arteries and gadolinium enhancement in migraine without aura. *Cephalalgia* 16:363.
60. Olesen J, Iversen H, Thomsen L (1993) Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 4:1027-30.
61. Oliveira-Ferreira A, Winkler M, Reiffurth C, Milakara D, Woitzik J, Dreier J (2011) Spreading Depolarization, a Pathophysiologic Mechanism of Stroke and Migraine Aura. *Future Neurology* 142:457-462.
62. Papagallo M, Szabo Z, Esposito G (1999) imaging Neurogenic Inflammation in Patients with Migraine Headaches. *Neurology* 52:274-275.
63. Pearce J (1986) Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1097-1103.
64. Pestronk A (1988) The first neurology book. *Arch Neurol* 45:341-344.
65. Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J (2014) Cortical spreading depression: origins and paths as inferred from the sequence of events during migraine aura. *Funct Neurol* 29:207–212.
66. Pratensis J: *De Cerebri Morbis: Hoc Est, Omnibus Ferme*. Henrichum Petri, Basel, 1549. zitiert in *Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft: Geschichte der Migräne*, 2015.
67. Rebeck G, Maynard K, Hyman B, Moskowitz M (1994) Selective 5-HT_{1D} alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. *Proc Natl Acad Sci* 91:3666-3669.
68. Riley J III, Robinson M, Wise E, Myers C, Fillingim R (1998) Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. *Pain* 74:181-187.
69. Sacks O: *Migräne. Evolution eines häufigen Leidens*. Kohlhammer, Stuttgart, 1985 S. 23-52.
70. Sahai-Srivastava S, Wang S, Ugurlu C, Amezcua L: Headaches in multiple sclerosis (2016) Cross-sectional study of a multiethnic population. *Clin Neurol Neurosurg*; 143:71-75
71. Sarchielli P, Tognoloni M, Russo S, Vulcano MR, Feleppa M, Malà M, Sartori M, Gallai V. (1996) Variations in the platelet arginine/nitric oxide pathway during the ovarian cycle in females affected by menstrual migraine. *Cephalalgia* 16:468–475.
72. Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L, Pierguidi L, Floridi A, Mazzotta G, Floridi A, Gallai V (2004) Chemokine Levels in the Jugular Venous Blood of Migraine Without Aura Patients During Attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 44:961–968.
73. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S (1999) Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 19:218-222.
74. Stepien A, Chalimoniuk M, Stepien A (1998): Level of nitric oxide-dependent cGMP in patients with migraine. *Cephalalgia* 18:631-634.

75. Solomos A, Glenn F (2016) Get It through Your Thick Head: Emerging Principles in Neuroimmunology and Neurovirology Redefine Central Nervous System "Immune Privilege". ACS Chem. Neurosci doi: 10.1021/acchemneuro.5b00336. (Epub ahead of print)
76. Sokolov A, Amelin A, Ignatov I, Panteleev S (2008) Effect of GABA-positive drugs on the background and superior sagittalis sinus-electrostimulated activity of neurons in the nucleus trigeminalis caudalis of rats. *Eksp Klin Farmakol* 71:3-7.
77. Stratford J, Thompson J (2016) MSG-Evoked c-Fos Activity in the Nucleus of the Solitary Tract Is Dependent upon Fluid Delivery and Stimulation Parameters. *Chem Senses* 41:211-220. doi: 10.1093/chemse/bjv082. (Epub ahead of print)
78. Szabó N, Kincses Z, Párdutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, Király A, Babos M, Vörös E, Bomboi G, Orzi F, Vécsei L (2012) White matter microstructural alterations in migraine: A diffusion-weighted MRI study. *PAIN* 153:651-656.
79. Uhl G, Walther D, Nishimori T, Buzzi M, Moskowitz M (1991): Jun B, c-jun, jun D and c-fos mRNAs in nucleus caudalis neurons: rapid selective enhancement by afferent stimulation. *Brain Res Mol Brain Res* 11:133-141.
80. Unruh AM (1996) Gender variations in clinical pain experience. *Pain*; 65: 123-167
81. Vignery A, Wang F, Ganz M (1991) Macrophages express functional receptors for calcitonin-gene-related peptide. *J Cell Physiol* 149:301-306.
82. Williamson D, Hargreaves R (2001) Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 53:167-178.
83. Willis T: Two Discourses concerning the soul of brutes (*De anima brutorum*). Part 1 1672. cited in: Spillane J: *The Doctrine of nerves*. Oxford: 1981.
84. Wolff H: *Headache and other head pain*. Oxford University Press, New York, 1963.
85. Yaniv Chen (2009) Advances in the pathophysiology of tension-type headache: From stress to central sensitization. *Current Pain and Headache Reports* 13:484.
86. Yoon M, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, Katsarova A, Santowski I, Diener H, and Moebus S (2012) Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*; 13:215-223.
87. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi I, Cikriklar H (2016) Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:930-936.
88. Zettl U, Lehmitz R, Mix. E: *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, 2005, S. 387-388.

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zierz)

Thesen der Dissertation

**Liquorzytologie von Migräne-, Spannungskopfschmerz- und Patienten mit
trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung
von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stephan Stößel

geboren am 05.03.1991 in Bad Langensalza

1. Primäre Kopfschmerzsyndrome, also Migräne, Spannungskopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen sind weit verbreitete Erkrankungen mit hohen sozio-ökonomischen Kosten. Diese Schmerzen können derartig stark sein, dass differenzialdiagnostisch an andere Erkrankungen wie etwa eine Subarachnoidalblutung gedacht werden kann. Aus diesem Grund werden Patienten mit primären Kopfschmerzsyndromen zu diagnostischen Zwecken liquorpunktiert.
2. Bei liquorzytologischen Untersuchungen ist aufgefallen, dass sich bei Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen gehäuft aktivierte Monozyten und auch lipophagozytoseverdächtige Monozyten finden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung an einer Stichprobe von 40 Patienten (17 Migränepatienten, 8 Spannungskopfschmerz-patienten, 7 Patienten mit infektgetriggertem Kopfschmerz, 8 Patienten mit nicht eindeutig klassifizierbarem primären Kopfschmerz) die Liquorzytologie systematisch auf Monozyten und Lipophagozytosehinweise hin untersucht.
3. Patienten mit primärer Kopfschmerzerkrankung und infektgetriggertem Schub zeigten in dieser Studie die höchste Zahl an lipophagozytoseverdächtige Monozyten, gefolgt von Migränepatienten mit Aura. Patienten mit Spannungskopfschmerzen, Migräne ohne Aura und nicht eindeutig klassifizierbaren primären Kopfschmerzsyndromen (Gruppe: Sonstige) zeigten auf einem niedrigeren Niveau ähnliche Werte für Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtige Monozyten.
4. Die Art der Begleitsymptome der Patienten scheint die ausgezählte Zahl Gesamtmonozyten und die Zahl der lipophagozytoseverdächtige Monozyten zu beeinflussen. Treten visuelle Symptome oder Parästhesien auf, werden die höchsten Werte ausgezählt. Die Werte für die Gesamtmonozyten und Monozyten mit V.a. Lipophagozytose bei trigeminoautonomen Begleitsymptomen fallen im Vergleich niedriger aus. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der pathogenetisch ursächliche Prozess am Ganglion trigeminale, also außerhalb der Bluthirnschranke abläuft und durch die Lumbalpunktion nur unvollständig erfasst wird.

5. Ebenfalls scheint die Anzahl der auftretenden Begleitsymptome die Zahl der Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtige Monozyten zu beeinflussen. Hier zeigen Patienten mit 2 und mehr Begleitsymptomen niedrigere Werte, als Patienten mit nur einem Begleitsymptom. Die niedrigsten Werte zeigten Patienten ohne Begleitsymptome. Das Auftreten von Spreading Depression im Rahmen der Aura-Symptomatik könnte für den Unterschied eine Rolle spielen.
6. Jüngere Patienten zeigen eine höhere Zahl an lipophagozytoseverdächtige Monozyten als ältere Patienten. Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand ist, dass der pathogenetisch ursächliche Prozess mit dem Alter abnimmt oder es sich um eine Zufallsmessung handelt.
7. Männer zeigten in dieser Studie eine höhere Zahl an lipophagozytoseverdächtige Monozyten als Frauen, obwohl die Werte auf dem 5%-Niveau signifikant zu sein scheinen, beeinflussen wesentliche Confounder die Messwerte. Männliche Patienten mit den untersuchten primären Kopfschmerzen waren allerdings durchschnittlich jünger und suchten später einen Arzt auf.
8. Die Ergebnisse dieser Studie stützen das Modell der sterilen neurogenen Entzündung. Die Besiedelung der Meningen mit Monozyten ist seit Längerem bekannt und gut untersucht. Da sich Unterschiede in den Gesamtmonozyten und lipophagozytoseverdächtigen Monozyten zwischen den verschiedenen Kopfschmerzformen und der Begleitsymptomatik zeigen, liegt der Gedanke nahe, dass Immunzellen, insbesondere Monozyten, ggf. Lipophagen, an einem Prozess der neurogenen Entzündung beteiligt sind, welcher an der Entstehung der Migräne zumindest mitbeteiligt ist. Andere Studien legen den Verdacht nahe, dass ein Anstieg der Zytokine: Interleukin 8, Calcitonin-gene-related-peptide und Adenosinmonophosphat hierbei eine Rolle spielt.
9. Das Vorliegen von lipophagozytoseverdächtige Monozyten, im Rahmen von primären Kopfschmerzsyndromen, deutet auf einen Untergang von Nervenfasern im ZNS hin. Die Bedeutung von Lipophagen im Liquor ist gut erforscht. Sie sind ein starker Anhalt für Neurodegeneration. Auch in MRT-gestützten Studien wurde bereits eine Neurodegeneration vermutet. Hierfür spricht ebenfalls, dass Residuen nach Attacken einer Migraine sans Migraine durch eine andere Studie beschrieben sind.

Selbstständigkeitserklärung zu meiner Dissertation

mit dem Titel: „Liquorzytologie von Patienten mit Migräne-, Spannungskopfschmerz- und trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose“

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Nordhausen 01.04.2018

Ort, Datum

Stephan Stoessel
Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

mit dem Titel: „Liquorzytologie von Patienten mit Migräne-, Spannungskopfschmerz- und trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophagozytose“

Sehr geehrte Damen und Herren

Ich versichere, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Nordhausen 01.04.2018

Ort, Datum

Stephan Stoessel

Unterschrift

Curriculum Vitae

berufliche Laufbahn

seit 01.03.2017	Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie im Südharz-Klinikum (Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität)
vom 01.06.2016 bis 28.02.17 17.03.2016	Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie im St. Ansgar Krankenhaus in Höxter
seit Dezember 2015	Erteilung der Approbation
	Schreiben meiner Dissertation in der Klinik für Neurologie des UKK Halle (CA Prof. Dr. med. Zierz) bei (apl.) Prof. Dr. med. Kornhuber mit dem Titel: <i>"Liquorzytologie von Patienten mit Migräne-, Spannungskopfschmerz- und trigeminoautonomen Kopfschmerzformen unter besonderer Berücksichtigung von aktivierten Monozyten mit Verdacht auf Lipophaozytose"</i>
11.12.2015	Bestehen des dritten Teils der ärztlichen Prüfung (Note: Gut)

Ausbildung

29.06.2015 bis 18.9.2015	PJ-Tertial Innere Medizin im Hufelandklinikum Mühlhausen bei CA Dr. med. Kaiser (Kardiologie) und CA Dr. med. Gutermann (Gastroenterologie)
09.03.2015 bis 28.06.2015	PJ-Tertial Chirurgie im Hufelandklinikum Mühlhausen bei CA Dr. med. Ihle (Allgemein- und Visceralchirurgie) und CA Dr. med. Poser (Unfallchirurgie)
17.11.2014 bis 08.03.2015	Wahltertial Neurologie, im Universitätsklinikum Kröllwitz in Halle, mit Rotation in die Abteilungen: neurologische ITS, Stroke-Unit, Kopfschmerzambulanz,
09.10.2014	2. Teil der ärztlichen Prüfung
21.09.2011	1. Teil der ärztlichen Prüfung
Oktober 2009	Immatrikulation an der Martin-Luther-Universität Halle zum Studiengang: Staatsexamen Humanmedizin
19.06.2009	Erreichen der allgemeinen Hochschulreife

Kenntnisse & Fähigkeiten

fachspezifisch	· Kenntnisbescheinigung im Strahlenschutz · 20 stündiger Spezialkurs zum Erwerb des Sachkundezeugnisses im Strahlenschutz der Ärztekammer Westfalen-Lippe
Fremdsprache	· Englisch
PC-Kenntnisse	· SPSS · Origin · Orbis · MS Office (Word, Excel, Powerpoint)
Führerschein	· Klasse B

Nordhausen, den 01.04.2018

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. (apl.) Dr. med. Kornhuber, der diese Arbeit ermöglicht hat.

Prof. Dr. med. Mawrin danke ich für seine Expertise, sowie die in seinem Institut angefertigten PAS- und LFB-Färbung.

Ebenso danke ich: Dr. med. Kraya und Dr. med. Emmer, die mir jeder Zeit beratend zur Seite standen und mich immer tatkräftig bei der Beschaffung von Liquor für zahlreiche Färbeversuche unterstützten.

Ebenso danke ich Frau Wurg und Frau Delnegro aus dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Kröllwitz für ihr Verständnis und ihre Geduld.