



Innervation extrakranialer Gewebe durch Kollateralen von Hirnhautafferenzen

Neue Einsichten in die Entstehung und Therapie von Kopfschmerzen

Funktionsmorphologische Grundlagen der Kopfschmerz-entstehung

Die Innervation der Dura mater encephali durch Äste des N. trigeminus wurde bereits Mitte des 19. Jahrhunderts von den Anatomen Friedrich Arnold [1] und Hubert von Luschka [2] erstaunlich realistisch beschrieben. Zwei Generationen später identifizierten Dowgjallo [3] und Grzybowski [4] deren primäre Neurone im Ganglion trigeminale (= Ganglion Gasseri). Etwa ein Jahrhundert nach Arnold und Luschka wurden durch die intraoperativen Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Harold G. Wolff [5] und Wilder Penfield [6, 7] die nozizeptive Funktion dieser Nerven entdeckt und ihre enge topographische Beziehung zum Netzwerk meningealer Blutgefäße beschrieben. Nach diesen Ergebnissen sind schmerzempfindliche Strukturen innerhalb des Schädels auf die arteriellen Gefäße und den Sinus der Dura mater sowie auf die großen zerebralen Arterien beschränkt. Noxische (schmerzhafte) Stimuli gleich welcher Modalität rufen dabei ausschließlich kopfschmerzartige Empfindungen hervor, welche mit den Arealen übereinstimmen, in denen auch primäre (spontane) Kopfschmerzen häufig sind. Diese klassischen Untersuchungen sind bis heute von großer

Bedeutung für das Verständnis der Kopfschmerz-entstehung. Weniger beachtet, ja in den letzten Jahrzehnten wissenschaftlich nahezu vergessen, wurden Nebenergebnisse dieser Gruppen, nach denen auch die Reizung extrakranialer Arterien wie der A. temporalis superficialis Kopfschmerzempfindungen hervorrufen kann [8].

» Hinweise auf extrakraniale Einflüsse bei der Kopfschmerz-entstehung nehmen an Bedeutung zu

Erst in neuester Zeit werden mögliche Einflüsse extrakranialer Strukturen auf Kopfschmerzen wieder verstärkt im Zusammenhang mit klinischen Phänomenen wie der Allodynie der Kopfhaut und den therapeutisch wirksamen Manipulationen an der Kopfmuskulatur bei Migräne diskutiert [9, 10]. Beispiele für die Beteiligung dieses externen Systems gibt es hierbei für nahezu alle primären Kopfschmerzformen. So zeigen die meisten Patienten mit Spannungskopfschmerz schmerzempfindliche Punkte in der perikranialen Muskulatur, wo mechanische Reize Kopfschmerzen auslösen oder verstärken können [11, 12]. Solche Triggerpunkte existieren auch bei

Patienten mit Migräne [13, 14] und Clusterkopfschmerz [15].

Als Erklärung für den Einfluss der extrakranialen nozizeptiven Vorgänge auf das Kopfschmerzgeschehen wurde bisher die konvergente afferente Innervation auf zentralnervöser Ebene betrachtet. Dies bedeutet, dass Afferenzen der Dura mater z. B. im Bereich des Sinus sagittalis superior und der A. temporalis superficialis auf dieselben sekundären Neurone im Ncl. spinalis n. trigemini und dem Hinterhorn der zervikalen Segmente C1-C3, dem sogenannten trigemino-zervikalen Komplex, projizieren [16, 17]. Viele der Neurone, insbesondere solche in tieferen Laminæ des trigemino-zervikalen Komplexes, haben rezepptive Felder nicht nur in den Meningen sondern auch in perikranialen Muskeln wie dem M. temporalis oder der Nackenmuskulatur, der Kopf- und Gesichtshaut sowie der Cornea. Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen konnten dies belegen [18–20]. Die zum großen Teil zum Thalamus projizierenden Neurone, von denen man annimmt, dass ihre Aktivierung beim Menschen zu Kopfschmerz führt, können also nicht differenziert signalisieren, woher die Erregung kommt. Es wird heute angenommen, dass solche konvergenten Verschaltungen auch der nicht seltenen Allodynie der Kopfhaut z. B. bei heftigen Migräneanfällen zu Grunde lie-

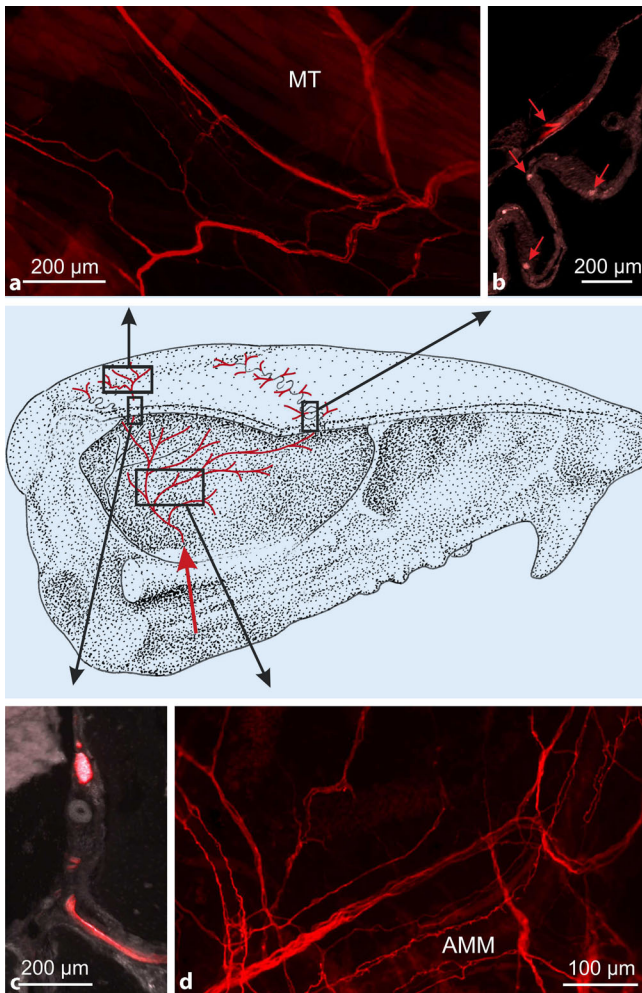


Abb. 1 ◀ DiI-Tracing des N. spinosus (roter Pfeil) am halbierten fixierten Rattenschädel. Die rot fluoreszierenden Nervenfasern bilden ein Geflecht um die verzweigte A. meningea media (AMM) der Dura mater (d), verlassen zum Teil aber auch den Schädel durch Suturen (b, Pfeile) und entlang von Gefäßdurchritten (c) und breiten sich extrakranial auch im Periost sowie in tiefen Muskelschichten z. B. des M. temporalis (MT) aus (a)

gen [21]. Auch therapeutische Erfolge der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) und der Nervenblockade (z. B. Block des N. occipitalis major durch Lokalanästhetika) bei primären Kopfschmerzen werden auf der Grundlage solcher konvergenter Vorgänge im trigemino-zervikalen Komplex oder dem Thalamus im Zusammenspiel mit absteigenden antinozizeptiven Bahnsystemen erklärt [9, 22].

Nozizeptive Konvergenz vs. afferente Kollateralenhypothese

Der schwer lokalisierbare, sich über Areale des Kopfes ausbreitende Kopfschmerz z. B. bei Migräne könnte nach dieser Konvergenzhypothese als übertragener Schmerz („referred pain“) bezeichnet werden. Die Schmerzprojektion in das Innervationsgebiet von aktivierten primär-afferenten Nervenfasern wäre

hingegen als projizierter Schmerz zu bezeichnen (wie z. B. bei Wurzelschmerzen). Können Kopfschmerzen also auch projizierte Schmerzen sein? Dieser Vorstellung standen bisher tierexperimentelle Ergebnisse entgegen, nach denen keine primär-afferenten Verbindungen zwischen Meningen und Kopfoberfläche gefunden wurden. Bei neuronalen „Tracingexperimenten“, bei denen man Farbstoffe entlang der peripheren Axone in das Ganglion transportieren lässt, z. B. aus dem ophthalmischen kutanen Innervationsgebiet und gleichzeitig von der Dura mater in der Nähe der A. meningea media, konnten derartige Verbindungen jedenfalls nicht nachgewiesen werden [23, 24].

Allerdings lieferten neuere Tracingexperimente bei Nagern Hinweise darauf, dass es doch afferente Verbindungen zwischen dem intra- und dem extrakranialen Raum geben kann, und zwar zwischen

dem Nasenepithel und der Dura mater des Bulbus olfactorius in der vorderen Schädelgrube [25]. Schließlich wurden vor wenigen Jahren durch histologische Serienschnitte Nervenfasern gefunden, die offensichtlich von der Dura mater ausgehend den Schädelknochen innervieren [26] und möglicherweise nach außen ziehen. Bei näherer Betrachtung war dieser Befund bereits vor über 150 Jahren von Hubert von Luschka beim Menschen beobachtet worden.

» Neue Tracingexperimente stützen Befunde, die bereits vor 150 Jahren beobachtet worden waren

Dies war der Ausgangspunkt für die Untersuchungen, bei denen die Autoren morphologische und funktionelle Methoden anwandten, um klarzustellen, ob es Verbindungen durch primär-afferente Fasern zwischen dem intra- und extrakranialen Kompartiment gibt. Zunächst wurde ein bewährtes Verfahren angewandt, um im fixierten Gewebe den Nervenverlauf anterograd (in Richtung der innervierten Gewebe) darzustellen: das Tracing mit dem fluoreszierenden Farbstoff DiI, mit dem auch menschliche Präparate gefärbt werden können. Dabei wird ein DiI-Kristall an einen durchtrennten Nerv gebracht; der Farbstoff diffundiert dann über mehrere Wochen entlang der Nervenfasermembran bis in die dünnsten peripheren Verzweigungen. Im halbierten Schädelpräparat der Ratte wurde auf diese Weise in der Nähe des Ggl. trigeminale der durchtrennte meningeale Ast des N. mandibularis, den bereits Hubert von Luschka beim Menschen beschrieben und als N. spinosus bezeichnet hatte, mit einem DiI-Kristall beladen [27]. Nach einigen Wochen zeigte sich in der Dura mater der mittleren Schädelgrube um die A. meningea media und ihrer Äste herum ein dichtes verzweigtes Nervengeflecht (Abb. 1d). Dieses hatte große Ähnlichkeit mit dem gegen Calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunmarkierten trigeminalen Nervensystem [28], dessen sensorische (nozizeptive) und effektorische (vasodi-

latorische) Funktion gut bekannt sind [29].

Die genaue lichtmikroskopische Untersuchung der gefärbten Nerven ließ erkennen, dass etliche feine Nervenfaserbündel an Suturen, Fissuren und entlang von Vv. emissariae aus der Dura mater in den Schädelknochen eintreten. Nach Entkalkung des Knochens und Anfertigung von Dünnschnitten konnten diese teilweise auch durch den Schädel hindurch verfolgt werden (▣ Abb. 1b, c). Überraschenderweise fanden sich Dilgefärbte Nervenfasern auch im perikranialen Periost und in den Muskelansätzen sowie den tiefen Schichten des M. temporalis und der oberen Nackenmuskulatur. Dort bildeten diese ein verzweigtes Nervengeflecht ähnlich wie in der Dura mater, wenn auch nicht ganz so dicht (▣ Abb. 1a). Dieselben Befunde konnten auch an Schädelpräparaten menschlicher Körperspender erhoben werden, nur dass dort aufgrund der erheblich größeren Dimensionen der Farbstoff an die distalen Äste des N. spinosus kurz vor deren Eintritt in die Schädelkalotte appliziert wurde (▣ Abb. 2).

» Gefärbte Nervenfasern lassen sich bis in das perikraniale Periost und den M. temporalis verfolgen

Um diese Befunde zu bestätigen und mögliche axonale Verbindungen zwischen den extrakranialen Geweben und der Dura mater identifizieren zu können, wandten die Autoren bei der Ratte das sogenannte *in vivo* retrograde Tracing an. Bei dieser Methode werden im lebenden Tier durch aktive axonale Transportvorgänge applizierte Farbstoffe nach zentral transportiert. An die Stellen des freigelegten Periosts am Ansatz des M. temporalis und der Nackenmuskulatur, wo die extrakranialen Nervenfasern beobachtet worden waren, wurden niedermolekulare, mit Fluoreszenzfarbstoffen konjugierte Dextranamine appliziert. Zwei bis drei Tage später, nach Perfusionsfixierung der Tiere, wurden Präparate aus der Dura mater sowie Gefrierschnitte aus dem Ggl. trigeminale und dem trigeminalen Hirnstamm angefertigt. In der Dura mater fanden sich markierte Ner-

Manuelle Medizin 2016 · 54:307–314 DOI 10.1007/s00337-016-0163-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

K. Meßlinger · M. Schüler · M. Dux · W. L. Neuhuber · R. De Col

Innervation extrakranialer Gewebe durch Kollateralen von Hirnhautafferenz. Neue Einsichten in die Entstehung und Therapie von Kopfschmerzen

Zusammenfassung

Die Dura mater encephali und große zerebrale Arterien gelten als die entscheidenden Strukturen, von denen Kopfschmerzen ausgehen, da ihre Reizung ausschließlich Kopfschmerzempfindungen hervorruft. Inwieweit auch extrakraniale Strukturen wie die Kopf- und Halsmuskulatur mit ihren Triggerpunkten daran beteiligt sind, wird immer wieder kritisch diskutiert. Als Erklärung für den Einfluss der extrakranialen nozizeptiven Vorgänge auf das Kopfschmerzgeschehen wird vor allem die konvergente afferente Innervation auf der Ebene der sekundären Neurone im trigemino-zervikalen Hirnstammkomplex genannt. Neue strukturelle und funktionelle Untersuchungen, insbesondere sogenannte Tracingexperimente bei Nagern und am Menschen, weisen aber deutlich darauf hin, dass Nervenfasern der Dura mater mit kollateralen Verzweigungen durch Suturen

und Venenkanäle den Schädelknochen verlassen und Teile des äußeren Periost sowie tiefe Schichten der Kopfmuskulatur innervieren können. Bei noxischer Stimulation dieser extrakranialen Strukturen wird die Erregung auch in die meningealen Äste der afferenten Fasern fortgeleitet, wodurch Neuropeptide freigesetzt und die Hirnhautdurchblutung gesteigert werden können. Der Nachweis solcher extrakranialen Kollateralen meningealer Nervenfasern führt zu einer veränderten Sicht auf Vorgänge, die der Auslösung von Kopfschmerzen und ihrer therapeutischen Beeinflussung durch extrakraniale Manipulationen zu Grunde liegen.

Schlüsselwörter

N. trigeminus · Dura mater · Spannungskopfschmerz · Durchblutung · Kopfmuskulatur

Innervation of extracranial tissues through collaterals of meningeal afferents. New insights into the generation and therapy of headaches

Abstract

Headaches are believed to arise from the cranial dura mater and large cerebral arteries because stimuli applied to these structures cause exclusively headache-like sensations. The contribution of extracranial structures like head and neck muscles with their trigger points has also been discussed. The convergence of afferent input to the trigemino-cervical brainstem complex is mainly regarded as an explanation for the influence of extracranial nociceptive events on the headache generation. New structural and functional examinations, particularly tracing experiments in rodent and human tissues, show clearly that collaterals of meningeal nerve fibres penetrate the skull through sutures and along blood

vessels to innervate parts of the outer periosteum and deep layers of pericranial muscles. Upon noxious stimulation of these extracranial structures the excitation spreads along these afferent branches into the meninges causing neuropeptide release and increased meningeal blood flow. The concept of an extracranial innervation by meningeal afferent collaterals offers a new explanation for the role of pericranial tissues in headache generation and the beneficial effects of therapeutic manipulations on these structures.

Keywords

Trigeminal nerve · Cranial dura · Tension-type headache · Blood flow · Head muscles

venfasern, deren Eintrittsstellen aus dem Schädelknochen gut identifiziert werden konnten und die zum Teil ausgedehnte Verzweigungen mit Endigungen in der Dura aufwiesen (▣ Abb. 3a). Damit schien klar, dass die nach extrakrani-

al ziehenden Nervenfasern wenigstens zum Teil Kollateralen meningealer Nervenfasern darstellten. Einen endgültigen Beweis für deren Existenz erbrachten Tracingexperimente mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen, von de-

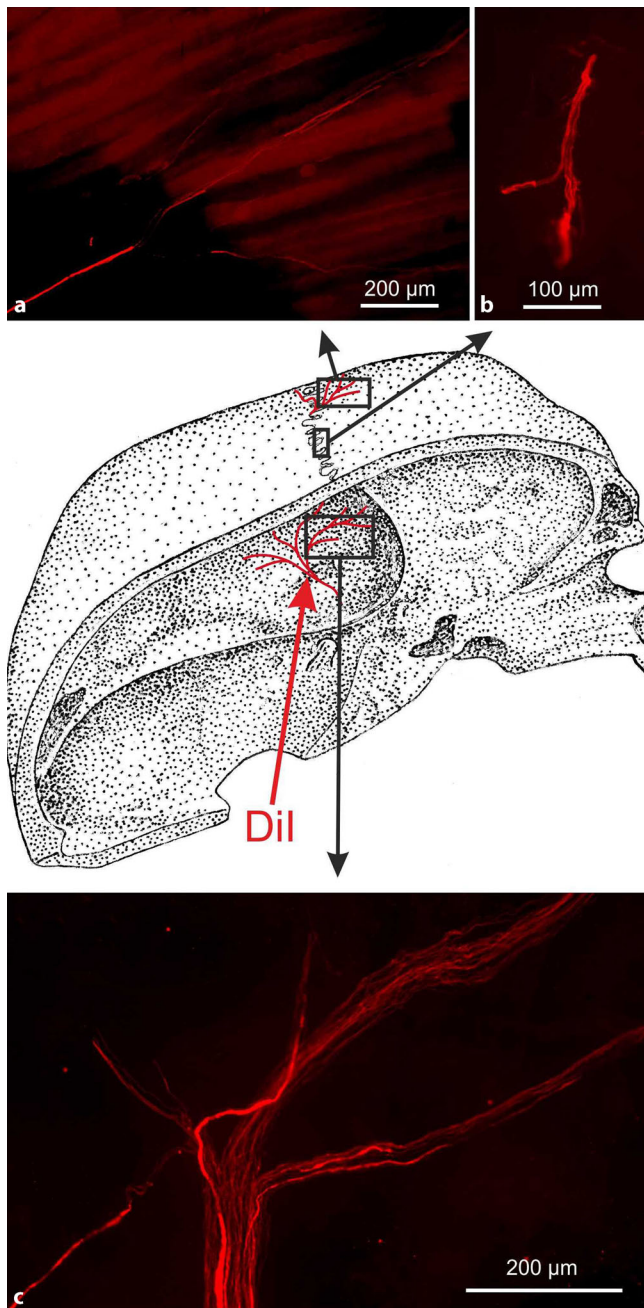


Abb. 2 ◀ Dil-Tracing distaler Äste des N. spinosus (roter Pfeil) am halbierten menschlichen Schädelpräparat. Bündel rot fluoreszierender Nervenfasern ziehen in der Dura mater der mittleren Schädelgrube nach parietal (c), finden sich auch in Knochenkanälchen (b) und innervieren extrakranial auch das Periost und tiefe Muskelschichten des M. temporalis (a). (a, c aus [27], mit freundl. Genehmigung von Wiley)

nen einer (grün fluoreszierend) in tiefe Schichten des M. temporalis oder der Nackenmuskulatur und ein anderer (rot fluoreszierend) nach einer kleinen Schädeltrepanation in die darunter liegende Dura mater eingebracht wurde. Nach retrograder Diffusion fanden sich einige Neurone im Ganglion trigeminale, die durch die Überlagerung der beiden Farbstoffe eine gelbe Färbung zeigten (▣ Abb. 3b, c).

Funktioneller Nachweis extrakranialer Kollateralen meningealer Afferenzen

Um die Annahme zu bestätigen, dass die extrakranialen Nervenfasern funktionsfähige Kollaterale meningealer trigeminaler Afferenzen darstellen, wurde eine Reihe funktioneller Untersuchungen angeschlossen [30]. Im halbierten Nagerschädel mit anhaftender Dura mater kann bei direkter noxischer Stimulation der trigeminalen Afferenzen

der Dura mater (z. B. mit der Reizsubstanz Capsaicin) das Neuropeptid CGRP freigesetzt und mittels ELISA („Enzyme Linked Immunosorbent Assay“) nachgewiesen werden. Aber auch nach extrakranieller elektrischer Stimulation des M. temporalis, der Nackenmuskulatur oder nach Injektion von Capsaicin in die perikranielle Muskulatur traten im Schädelinneren erhöhte Konzentrationen von CGRP auf, ohne dass die Dura mater direkt stimuliert wurde. Dies weist darauf hin, dass die Erregung der extrakraniellen Kollaterale von primären Afferenzen in das Schädelinnere und dort in die meningealen Kollaterale fortgeleitet wurde („Axonreflex“), wo schließlich das Neuropeptid freigesetzt wurde (▣ Abb. 4). Um eine direkte Wirkung des extrakraniell applizierten Capsaicin auf interkraniale Afferenzen auszuschließen (z. B. durch Diffusion der Substanz durch den Schädel), wurden die intrakraniellen Capsaicinrezeptoren (TRPV1) durch Capsazepin blockiert. Dies verhinderte die so induzierte CGRP-Freisetzung nicht, was eine direkte Wirkung von Capsaicin auf die intrakraniellen Afferenzen ausschloss. Eine Neuropeptidfreisetzung wurde durch Messung des meningealen Blutflusses *in vivo* bestätigt. Bei extrakranieller Stimulation führte die intrakranielle CGRP-Freisetzung zur Vasodilatation und damit zur verstärkten Durchblutung (▣ Abb. 5). Diese Wirkung ließ sich durch Hemmung der CGRP-Rezeptoren blockieren, womit gezeigt war, dass sie durch das freigesetzte CGRP verursacht wurde. Eine Wirkung über parasympathische Reflexe, die ebenfalls zur Vasodilatation führen könnten, wurde ausgeschlossen, da die verstärkte Durchblutung durch einen Ganglienblocker (Hexamethonium) nicht gehemmt wurde.

» Die Marking-Technik zeigte, dass die abgeleiteten Nervenfasern mechanosensitiv waren

Schließlich wurde die Existenz extrakranialer Kollaterale meningealer Afferenzen im Halbschädelpräparat elektrophysi-

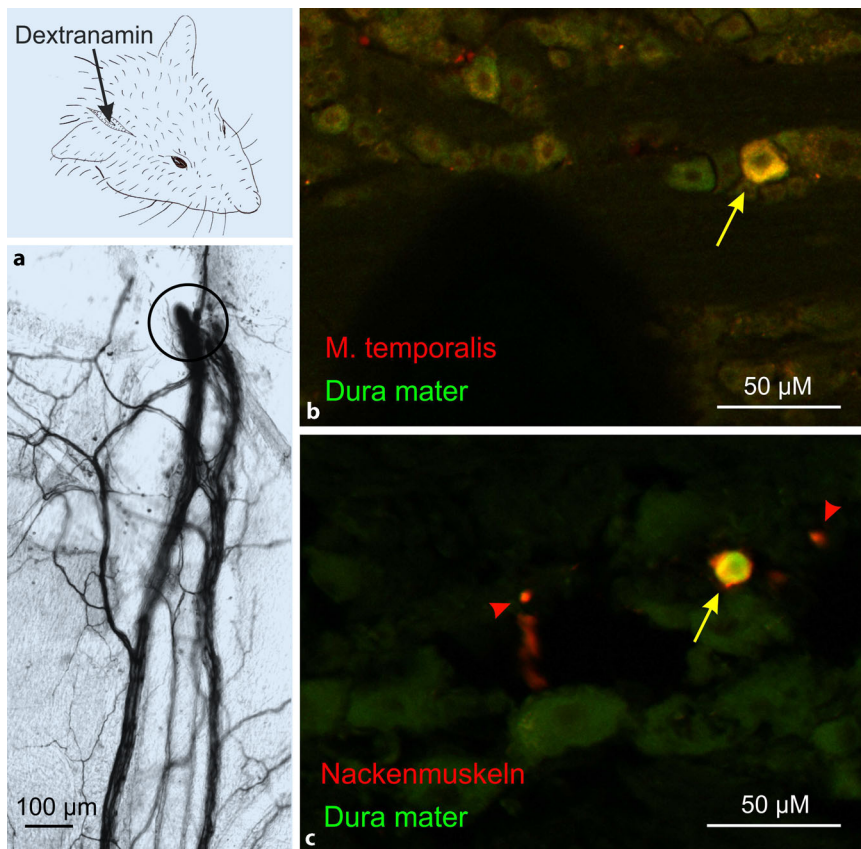


Abb. 3 ▲ Retrogrades Dextranamin-Tracing extrakranialer Kollateralen meningealer Nervenfasern in der tiefen perikranialen Muskulatur der Ratte. **a** Die mit Tracer gefüllten Fasern erscheinen nach der Präparation der Dura mater als dichtes Geflecht (hier schwarz gefärbt durch Entwicklung der Färbung mittels Diaminobenzidin), der Eintrittspunkt des Nervenfaserbündels durch den Schädel in die Dura ist durch einen Kreis markiert. **b, c** Nach doppeltem Tracing von *M. temporalis* bzw. Nackenmuskulatur und benachbarter Dura mater mit Dextranamin-konjugierten Fluoreszenzfarbstoffen wanderten diese in das Ganglion trigeminale und färbten die Ganglienzellen mit afferenten Kollateralen aus beiden Strukturen gelb (Pfeile) als Mischfarbe aus rot und grün. Die roten Pfeilspitzen in **c** deuten auf Nervenfasern, die selektiv aus der Nackenmuskulatur kommen

biologisch nachgewiesen. Dabei leiteten die Autoren Entladungen afferenter Fasern des N. spinosus ab und identifizierten rezeptive Felder derselben Afferenz in der Dura mater und extrakranial im Periostr (Abb. 6). Wurde nun das intra- und extrakraniale rezeptive Feld mit je einem elektrischen oder mechanischen Einzelreiz kurz aufeinanderfolgend stimuliert, erschien am N. spinosus nur ein einziges Aktionspotenzial. Der Grund hierfür ist, dass die Nervenfasern vom ersten Aktionspotenzial noch refraktär ist. Das im anderen rezeptiven Feld induzierte Aktionspotenzial kann aufgrund dieses refraktären Zustandes nicht weitergeleitet werden. Diese „Kollisionstechnik“ gilt als definitiver Beweis für die Erregung ein- und derselben Nervenfasers.

Noch aufschlussreicher war die ebenfalls angewandte „Markingtechnik“, die auf dem Phänomen des „activity-dependent slowing“ beruht. Hierbei kann eine deutliche Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit einzelner Aktionspotenziale beobachtet werden, wenn vorher eine Entladung oder erhöhte Aktivität in diesem Axon stattgefunden hat. Dies ist zum Teil die Folge einer aktivitätsbedingten Inaktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen bei hochfrequenter Aktivierung. Die extrakranial durch elektrische oder mechanische Impulse ausgelösten Aktionspotenziale zeigten eine zeitliche Verzögerung, wenn kurz zuvor durch einen länger dauernden mechanischen Stimulus (z. B. mit einem v. Frey-Filament) das intrakraniale rezeptive Feld gereizt und auf diese Wei-

se eine Salve von Aktionspotenzialen ausgelöst wurde. Das Ergebnis bewies nicht nur, dass es sich um ein- und dieselbe Nervenfasers handelte. Es zeigte auch, dass die abgeleiteten Nervenfasern mechanosensitiv waren, also dem trigeminalen Nervensystem und nicht etwa dem autonomen Nervensystem angehören mussten.

Biologisch-medizinische Bedeutung der extrakranialen Kollateralen

Die Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Untersuchungen zeigen eindeutig, dass meningeale Afferenzen des N. trigeminus kollaterale Verzweigungen bilden können, die über Suturen und entlang von Vv. emissariae das Schädelinnere verlassen und tiefe extrakraniale Strukturen innervieren. Über diese Kollateralen können Informationen von außen nach innen vermittelt werden, die wahrscheinlich zur meningealen Nozizeption beitragen; zumindest wirken sie durch Neuropeptidfreisetzung in der Nähe von Gefäßen vasodilatatorisch und steigern die meningeale Durchblutung. Da diese Afferenzen rezeptive Felder sowohl in der Dura mater als auch im extrakranialen Periost und der tiefen Muskulatur aufwiesen, ist anzunehmen, dass die initiale Erregung eines rezeptiven Feldes zu Erregungen in allen verbundenen axonalen Strukturen führt.

Der biologische Sinn einer extrakranialen Innervation durch meningeale Afferenzen kann eventuell unter dem Blickwinkel protektiver Funktionen gesehen werden. Die Modulation der Hirnhautdurchblutung spielt möglicherweise eine Rolle bei der Thermoregulation des Gehirns [31, 32], könnte aber auch bei entzündlichen und immunologischen Vorgängen in der Dura mater von Bedeutung sein [33]. Das Wichtigste ist aber sicherlich die nozizeptive Funktion der meningealen Afferenzen, indem diese auf schädliche mechanische, chemische und thermische Reize reagieren [34–36]. Die Autoren nehmen daher an, dass die extrakranialen Kollateralen ein schnelles und effizientes Warnsystem darstellen, um schädliche Einflüsse auf das Schä-

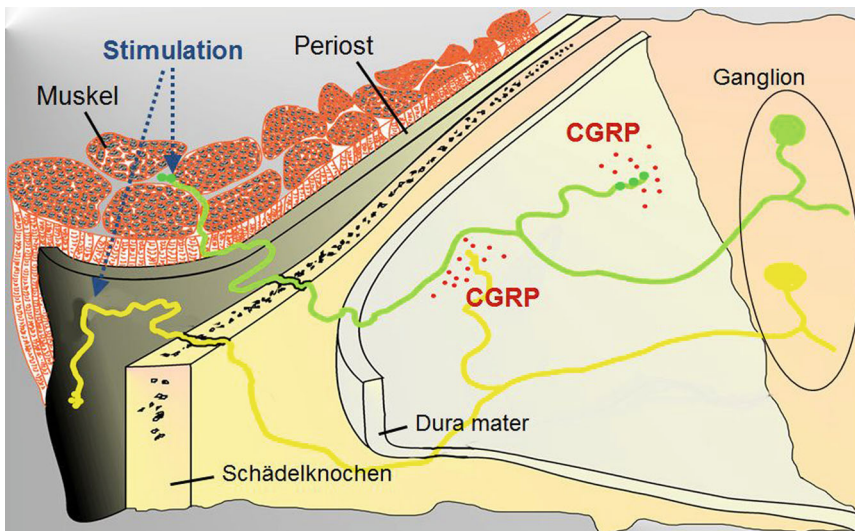


Abb. 4 ▲ Aktivierung meningealer Afferenzen durch Stimulation extrakranieller Kollateralen im Periost (gelb) und in tiefen Muskelschichten (grün), z. B. durch Injektion von Capsaicin. Die Erregung wird entlang der Axone auch in die meningealen Äste der Nervenfasern geleitet („Axonreflex“) und kann in der Dura mater das Neuropeptid CGRP freisetzen, wenn es sich um peptidhaltige Afferenzen handelt.

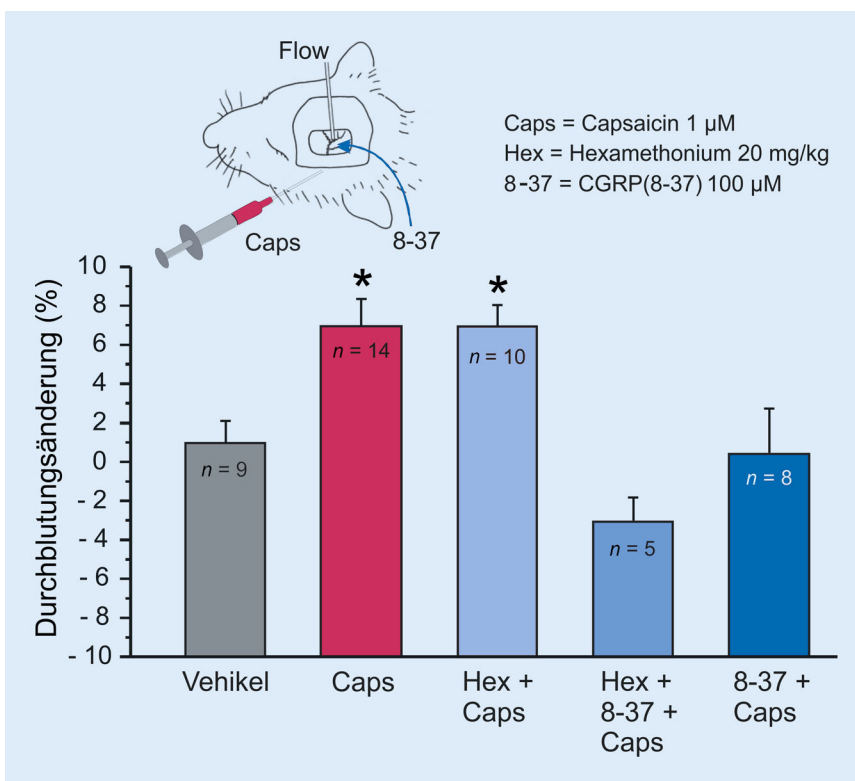


Abb. 5 ▲ Laser-Doppler-Flowmetrie an der freigelegten Dura mater encephali in einem kranialen Fenster. Bei Injektion von Capsaicin in den M. temporalis kommt es zum signifikanten (*) Anstieg der Hirnhautdurchblutung, die bei Vorbehandlung der Dura mit dem CGRP-Rezeptorantagonisten CGRP(8–37) ausbleibt. Eine systemische Gabe des Ganglienblockers Hexamethonium hat keinen signifikanten Einfluss. Dies zeigt, dass der Blutflussanstieg bei extrakranieller Stimulation vorwiegend durch die Freisetzung des vasodilatierenden CGRP verursacht wird. (Mod. nach [30])

deliniere wie zum Beispiel Temperaturerhöhung durch zu hohe Einstrahlung auf den Kopf zu registrieren und rasch mit entsprechenden Schutzfunktionen wie verstärkter Durchblutung darauf zu reagieren.

» Extrakranielle Kollateralen sind ein effizientes Warn- und Regulationssystem

Vergleichende morphologische Untersuchungen legen nahe, dass ähnliche Funktionszusammenhänge auch beim Menschen existieren. Die klinische Bedeutung der extrakraniellen Kollateralen ist hier vor allem im Zusammenhang mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von Kopfschmerzen zu sehen. So kann angenommen werden, dass Kopfschmerzen auch von tiefen extrakraniellen Geweben wie dem Periost des M. temporalis ausgehen oder zumindest durch Stimulation dieser Strukturen getriggert werden können. Umgekehrt könnten intrakranielle nozizeptive Prozesse auch als extrakranial wahrgenommen werden, sodass der ganze Kopf schmerzt, ohne dass die Quelle der Schmerzen genau angegeben werden kann. Tatsächlich wird die Lokalisation schmerzhafter Reize meningealer Strukturen nur sehr ungenau in unterschiedlichen Bereichen des Kopfes empfunden und richtet sich nicht immer nach den jeweils stimulierten Partitionen des N. trigeminus [37].

Mit Blick auf diese Erkenntnisse können die Zusammenhänge zwischen Kopfschmerz und schmerzhaften Zuständen im perikranialen Bereich nun neu interpretiert werden. Es besteht relativ häufig eine Komorbidität zwischen temporomandibulären Erkrankungen und Kopfschmerz [38, 39], die möglicherweise durch den direkten Einfluss nozizeptiver Vorgänge im M. temporalis auf temporo-meningeale Afferenzen erklärbar sind. Ähnlich häufig ist die Assoziation von Migräne und Spannungskopfschmerz mit myofaszialen Triggerpunkten und Druckschmerzhaftigkeit des M. temporalis und der Nackenmuskulatur [13, 14, 40–42]. Dies kann möglicherweise auch durch solche direkten kollateralen Verbindungen und

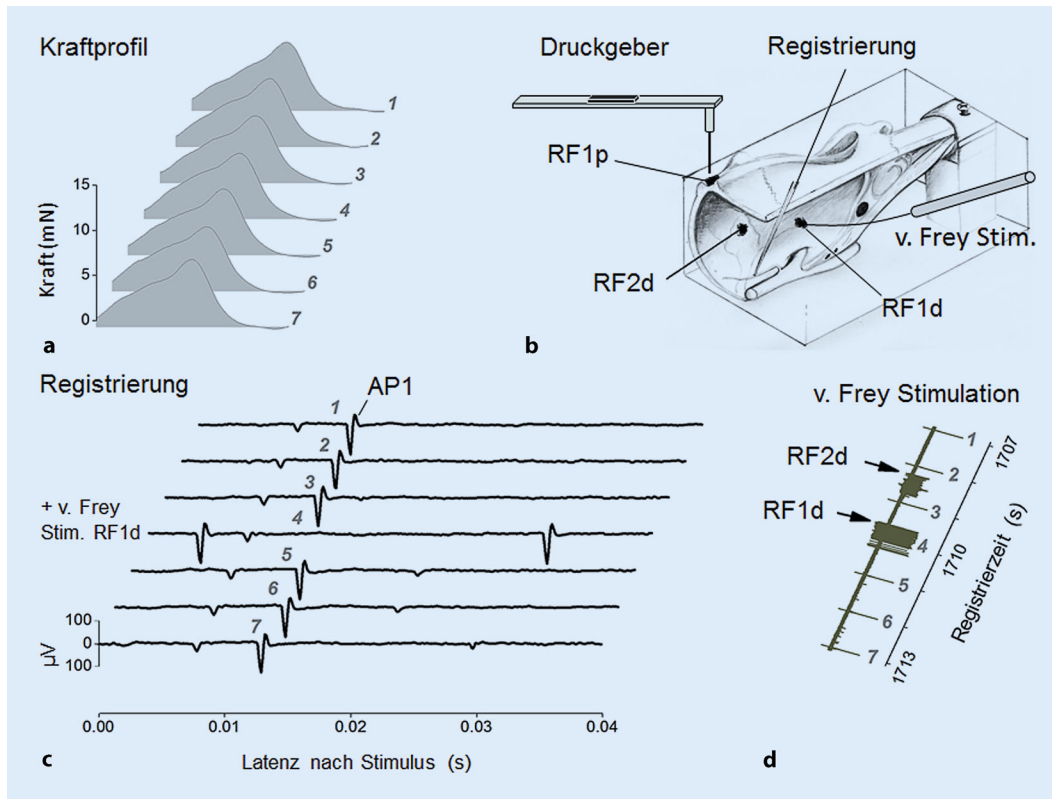


Abb. 6 ◀ Elektrophysiologischer Nachweis extrakranialer Kollateraler meningealer Nervenfasern im Halbschädelpräparat. Durch eine Glaselektrode werden vom N. spinosus in der Dura mater Aktionspotenziale (AP) registriert (a). Einige Nervenfasern zeigen receptive Felder (RF) in der Dura mater (RF1d, RF2d), eine davon auch im Periost (RF1p) (b). Regelmäßig applizierte, extrem kurze mechanische Reize im RF1p (a, 1–7) lösen mit konstanter Latenz jeweils ein AP aus (c, AP1). Werden nun gleichzeitig mit einem v. Frey-Filament mechanische Reize auf die Dura mater appliziert, so lösen auch diese Salven von APs aus (d). Das durch die Reizung des RF1p ausgelöste AP wird dabei ausgelöscht (c, Spur 4), weil es auf das bereits aktivierte und damit refraktäre Axon trifft („Kollision“)

nicht nur durch konvergenten afferenten Zustrom zu den sekundären Neuronen im trigemino-zervikalen Komplex erklärt werden [9, 10]. In therapeutischer Hinsicht könnten aus diesem Grund auch die vielfältigen physikalischen Therapieverfahren, welche die Kopf- und Nackenmuskulatur zum Ziel haben [43, 44], Akupunktur [45] oder die Injektion von Lokalanästhetika in Triggerpunkte [46] oder von Botulinumtoxin in die Kopfmuskulatur [47] nützlich sein. Obwohl die Mechanismen aller dieser Therapieverfahren nicht wirklich bekannt sind, kann angenommen werden, dass sie helfen, weil der direkte nozizeptive Zustrom über Kopfschmerz auslösende meningeale Afferenzen mit extrakranialen Kollateralen vermindert wird.

Fazit für die Praxis

Bei der Behandlung primärer Kopfschmerzerkrankungen werden häufig ergänzende Methoden angewandt, welche direkt oder indirekt die Kopf- und Halsmuskulatur betreffen (progressive Muskelentspannung, Mobilisations-

techniken, Akupunktur, Blockade von Triggerpunkten, Injektion von Botulinumtoxin etc.). Neue Erkenntnisse, nach denen tiefe Schichten der perikranialen Muskulatur direkt durch kollaterale Verzweigungen von Hirnhautafferenzen aus dem Schädelinneren innerviert sein können, werfen ein neues Licht auf die bis heute nicht geklärten Wirkungsmechanismen dieser Methoden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Meßlinger

Institut für Physiologie & Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland
karl.messlinger@fau.de

Danksagung. Die diesem Beitrag zu Grunde liegenden Projekte wurden durch die FAU Erlangen-Nürnberg (Emerging Fields Initiative), die Alexander von Humboldt-Stiftung (Reisestipendium für M. Dux) und die Europäische Union (FP7 Grant 602633 EUROHEADPAIN) unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Meßlinger, M. Schüler, M. Dux, W.L. Neuhuber und R. De Col geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die diesem Beitrag zu Grunde liegenden tierexperimentellen Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien der International Association for the Study of Pain und der nationalen und europäischen Gesetzgebung (Council Directive 2010/63/EU) durchgeführt und von der Bezirksregierung Mittelfranken genehmigt.

Literatur

1. Arnold F (1831) Der Kopfteil des vegetativen Nervensystems beim Menschen. Groos, Heidelberg
2. Luschka H (1856) Die Nerven der harten Hirnhaut. H. Laupp, Tübingen
3. Dowgjallo N (1929) Ueber die Nerven der harten Hirnhaut des Menschen und einiger Säuger. Z Anat Entwicklungsgesch 89:453–466
4. Grzybowski J (1931) L'Innervation de la Dure – Mère crânienne chez l'homme. Arch Anat Histol Embryol 14:387–428
5. Ray BS, Wolff HG (1940) Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg 1:813–856
6. Feindel W, Penfield W, McNaughton F (1960) The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. Neurology 10:555–563
7. Penfield W, McNaughton M (1940) Dural headache and innervation of the dura mater. Arch Neurol Psychiatry 44:43–75

8. Graham JR, Wolff HG (1938) Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39:737–763
9. Bartsch T, Goadsby PJ (2011) Central mechanisms of peripheral nerve stimulation in headache disorders. *Prog Neurol Surg* 24:16–26. doi:10.1159/000323008
10. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P (2009) Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 8:679–690. doi:10.1016/S1474-4422(09)70090-0
11. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML et al (2006) Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache* 46:1264–1272. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00440.x
12. Fernández-de-las-Peñas C, Caminero AB, Madeleine P et al (2009) Multiple active myofascial trigger points and pressure pain sensitivity maps in the temporalis muscle are related in women with chronic tension type headache. *Clin J Pain* 25:506–512. doi:10.1097/AJP.0b013e3181a08747
13. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F (2006) Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol* 13:244–249. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01181.x
14. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A et al (2007) Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain* 8:869–878. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.002
15. Calandre EP, Hidalgo J, Garcia-Leiva JM et al (2008) Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series. *Head Face Med* 4:32. doi:10.1186/1746-160X-4-32
16. Liu Y, Zhang M, Broman J, Edvinsson L (2003) Central projections of sensory innervation of the rat superficial temporal artery. *Brain Res* 966:126–133
17. Liu Y, Broman J, Edvinsson L (2004) Central projections of sensory innervation of the rat superior sagittal sinus. *Neuroscience* 129:431–437. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.045
18. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM (1998) Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 79:964–982
19. Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M et al (1999) Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat. *Neuroscience* 90:543–554
20. Malick A, Strassman RM, Burstein R (2000) Trigemino-hypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 84:2078–2112
21. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D (2000) The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain J Neurol* 123(Pt 8):1703–1709
22. Goadsby PJ, Bartsch T, Dodick DW (2008) Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy. *Headache* 48:313–318. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.01022.x
23. McMahon MS, Norregaard TV, Beyerl BD et al (1985) Trigeminal afferents to cerebral arteries and forehead are not divergent axon collaterals in cat. *Neurosci Lett* 60:63–68
24. O'Connor TP, van der Kooy D (1986) Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci* 6:2200–2207
25. Schaefer ML, Böttger B, Silver WL, Finger TE (2002) Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444:221–226. doi:10.1002/cne.10143
26. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R (2009) Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol* 515:331–348. doi:10.1002/cne.22049
27. Schueler M, Neuherber WL, De Col R, Messlinger K (2014) Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache* 54:996–1009. doi:10.1111/head.12371
28. Messlinger K, Hanesch U, Baumgärtel M et al (1993) Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity. *Anat Embryol (Berl)* 188:219–237
29. Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJM (2012) CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache* 52:1411–1427. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02212.x
30. Schueler M, Messlinger K, Dux M et al (2013) Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 154:1622–1631. doi:10.1016/j.pain.2013.04.040
31. Bruner E, Mantini S, Musso F et al (2011) The evolution of the meningeal vascular system in the human genus: From brain shape to thermoregulation. *Am J Hum Biol* 23:35–43. doi:10.1002/ajhb.21123
32. Holom VH, Messlinger K, Fischer MJM (2008) Temperature-dependent neuronal regulation of arterial blood flow in rat cranial dura mater. *J Neurosci Res* 86:158–164. doi:10.1002/jnr.21459
33. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I et al (2001) Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 124:2490–2502
34. Strassman AM, Levy D (2006) Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 95:1298–1306. doi:10.1152/jn.01293.2005
35. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R (1996) Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 384:560–564. doi:10.1038/384560a0
36. Dux M, Sántha P, Jancsó G (2012) The role of chemosensitive afferent nerves and TRP ion channels in the pathomechanism of headaches. *Pflügers Arch* 464:239–248. doi:10.1007/s00424-012-1142-7
37. Wirth FP, Buren JM van (1971) Referral of pain from dural stimulation in man. *J Neurosurg* 34:630–642. doi:10.3171/jns.1971.34.5.0630
38. Franco AL, Gonçalves DAG, Castanharo SM et al (2010) Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 24:287–292
39. Speciali JG, Dach F (2015) Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache* 55(Suppl 1):72–83. doi:10.1111/head.12515
40. Calhoun AH, Ford S, Millen C et al (2010) The prevalence of neck pain in migraine. *Headache* 50:1273–1277. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01608.x
41. Fernández-de-las-Peñas C, Ge H-Y, Cuadrado ML et al (2008) Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension-type headache. *Headache* 48:1067–1075. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.01005.x
42. Lozano López C, Mesa Jiménez J, de la Hoz Aizpurúa JL et al (2014) Efficacy of manual therapy in the treatment of tension-type headache. A systematic review from 2000–2013. *Neurologia*. doi:10.1016/j.nrl.2014.01.002
43. Biondi DM (2005) Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 45:738–746. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05141.x
44. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML (2015) Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. doi:10.1177/0333102415596445
45. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S et al (2011) Acupuncture in primary headache treatment. *Neurosci* 32(Suppl 1):15–18. doi:10.1007/s10072-011-0548-x
46. Robbins MS, Kuruvilla D, Blumenfeld A et al (2014) Trigger point injections for headache disorders: expert consensus methodology and narrative review. *Headache* 54:1441–1459. doi:10.1111/head.12442
47. Ashkenazi A, Blumenfeld A (2013) OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache. *Headache* 53(Suppl 2):54–61. doi:10.1111/head.12185