

PLAATS VAN DE ELEKTRO-ACUPUNCTUUR IN DE BEHANDELING VAN PRIMAIRE HOOFDPIJN, DOOR ZIJN EFFECTEN OP DE FYSIOPATHOLOGIE.

Dr.Olivier Cuignet – vertaling Dr.Machtelinckx Vera

Primaire hoofdpijn-elektroacupunctuur- sensitief trigeminus complex (STC) – migraine-spanningshoofdpijn – autonome trigeminusneuralgie

Inleiding

Pijn die van het hoofd komt (schedel en nek) ligt in het cutane gedeelte van de n.trigeminus en de eerste wortels van de cervicale plexus. De pijninformatie volgt dus het sensitief traject van deze zenuwen. Na een eerste station in het ganglion van Gasser komt de pijninformatie in het STC, een complexe kern die zich uitbreidt vanaf het mesencefalon tot aan het cervicale merg figuur 1). Het STC krijgt ook de sensitieve innervatie van de hersenvliezen, en van de intra- en extracraniële bloedvaten. Het STC speelt dezelfde rol als de dorsale hoorn van het ruggemerg in de discriminatie van sensiebele zenuwen, in hun onderlinge interacties en in de controle van hogere centra op de expressie van deze sensibiliteit [1].

Interactie tussen de extracraniële periferie en intracraniële sensiebele zenuwen werd reeds met vele argumenten aangetoond. Hebben migraine patiënten een vermindering van hun sensibiliteitsdrempel of hebben ze allodynie ter hoogte van de huid van het gelaat wanneer ze een crisis hebben, hun reflexen op nociceptieve wenken worden uitvergroot tijdens de crisissen en de gewenning van deze reflexen verdwijnt tussen de crisissen[2].

Het STC is dus de therapeutische target bij uitstek om de pijnperceptie te moduleren die van in de schedel komt of van erbuiten.

Er zijn reeds argumenten die staven dat elektroacupunctuur (EA) een zeer goed middel is om in te spelen op het STC bij patiënten met hoofdpijn.

Het menselijk lichaam doet zich voor als een geleider waarbij het hoofd iets meer positief is dan de ledematen[3] en zo erg gevoelig is voor de elektromagnetische veranderingen van de omgeving.

Zo kan men de hoofdpijn verklaren die mensen ondervinden in Oostenrijk wanneer de wind, de Föhn waait die elektromagnetische velden van 3 à 6 Hz met zich meebrengt [4]. TENS stimulatie van punten op de dermatomen van de trigeminus heeft thermometrische veranderingen teweeggebracht die proportioneel zijn aan het beter gaan van de pijnveraring van mensen met hoofdpijn [5].

Dit is ook het geval met de corticale elektrische stimulatie waar de anode wordt geplaatst op Yin Tang en de kathode op Ga20, fengchi, wat een verhoging veroorzaakt van de endorfines in het CSV

(cerebrospinaalvocht) bij patiënten met migraine terwijl er niets gebeurt bij mensen zonder migraine [6]. Bij EA hebben elektrische metingen thv het voorhoofd en het occiput aangetoond dat de verlaging van de impedantie van de lokale acupunctuurpunten, gemeten voor de behandeling, zich normaliseerde na de behandeling, enkel wanneer deze effectief was geweest en niet wanneer er geen of weinig verbetering was[7].

Een rapport van het Ministerie van Volksgezondheid[8] betreffende acupunctuur heeft aangetoond dat “hoofdpijn” de derde rede is van consultatie (85%) na lumbale of cervicale problemen ((93 en 89%).

Spijts deze vaststelling en spijts vele fysiopathologische argumenten voor de elektroacupunctuur stellen we vast dat de studies weinig efficiëntie aantoon in studies die beantwoorden aan de EBM criteria.

Sommige auteurs van systematische reviews beschouwen acupunctuur enkel als een placebo-effect in verband met hoofdpijn of dat er geen besluiten kunnen getrokken worden wanneer we EA vergelijken met andere behandelingen [10]. Andere studies zeggen dan weer dat noch de ernst noch de duur van de crisis verbeterd wordt terwijl de frequentie van de crisissen verminderd wordt en men minder pijnmedicatie moet nemen[10]. Maar de auteurs van de laatste Cochrane meta-analyses bevelen toch meer en meer aan acupunctuur te integreren qua behandeling omdat ze geen neveneffect inhoudt en veilig is en dat de conventionele behandelingen toch weinig argumenten hebben om te zeggen dat de behandeling efficiënt is[12].

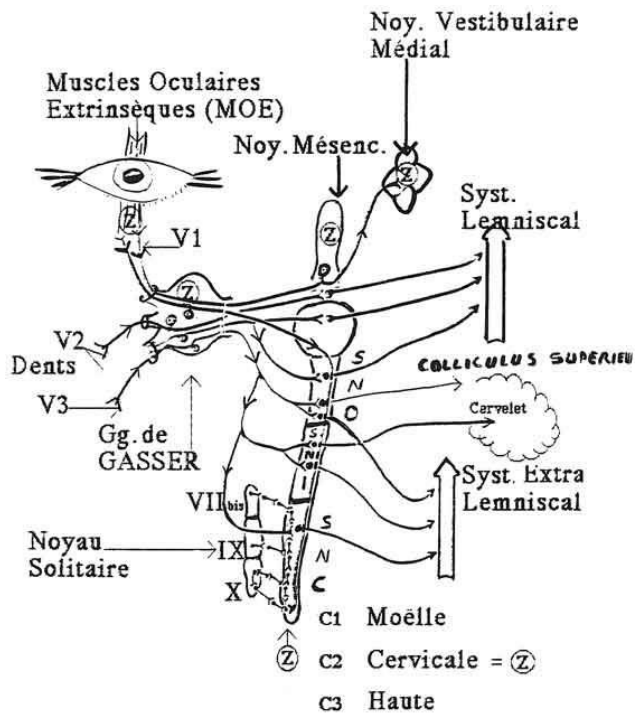
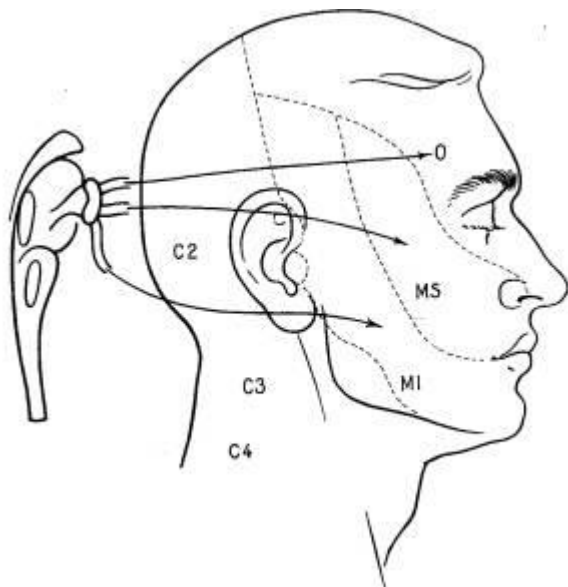


Figure 1. Innervation sensitive de la tête et du cou et complexe trigéminal sensitif. Tiré de BUISSERET P. Revue d'O.N.O. 1991, 14, 31 -47

Deze tegenstelling tussen het theoretisch effect van acupunctuur op de fysiopathologie van hoofdpijn en het gebrek aan voldoende resultaat zou wel eens kunnen liggen aan het gebrek aan onderscheid tussen migraine, spanningshoofdpijn en andere primaire hoofdpijn[13].

Vijf studies met een kwalitatief hoogstaande methodologie vinden geen verschil tussen Sham- acupunctuur en reële acupunctuur, maar dit verschil ziet men wel wanneer een onderscheid gemaakt wordt tussen gewone acupunctuur en EA, wanneer de naalden 30 minuten blijven zitten en de behandeling 2 maal per week uitgevoerd wordt.

Primaire hoofdpijn wordt niet veroorzaakt door secundaire oorzaken zoals tumor, hemorrhagie of bloeding of door cervicale oorzaken of temporo-mandibulaire,

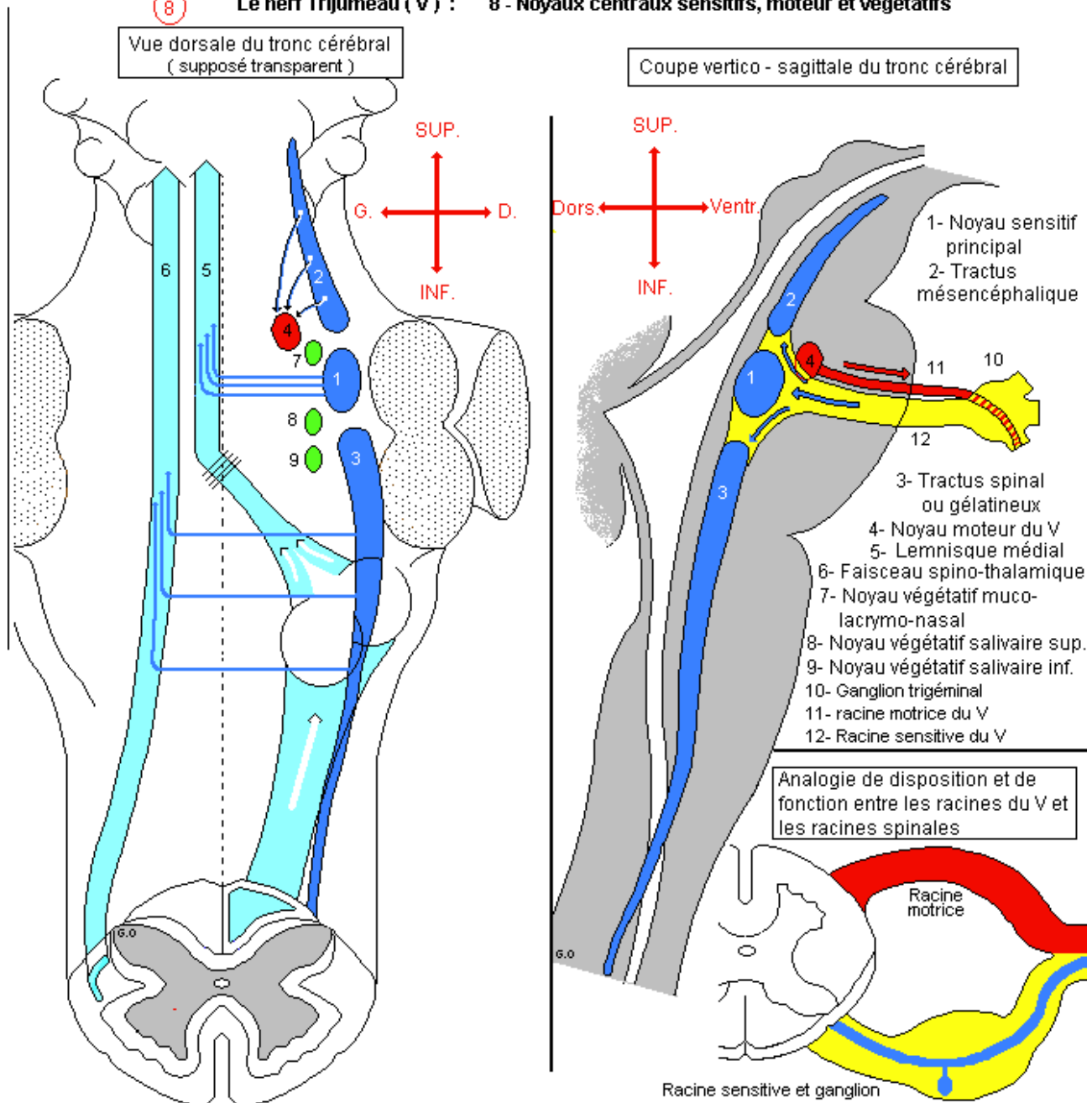
De IHS (International Headache Society) maakt een onderscheid tussen migraine, spanningshoofdpijn en essentiële of autonome trigeminus hoofdpijn[14].

De IRM technologie heeft kunnen aantonen dat er anatomische anomalieën zijn die goed beantwoorden aan chirurgie.

We bekijken dus de effecten van EA op de migraine, op de spanningshoofdpijn en de autonome trigeminushoofdpijn (nieuwe benaming die de vasculaire hoofdpijn samenvat van het gelaat, de clusterhoofdpijn en andere paroxysmale hemicraniale hoofdpijn) na het bekijken van de anatomie en de fysiologie van het therapeutisch gemeenschappelijk doelwit van deze primaire hoofdpijnen nl. het STC.

8

Le nerf Trijumeau (V) : 8 - Noyaux centraux sensitifs, moteur et végétatifs



La disposition des noyaux segmentaires du tronc cérébral traduit les transformations morphologiques de la segmentation branchiale. Mais leur organisation fonctionnelle est la même que celle des centres spinaux.

Les 3 noyaux sensitifs du V ont donc les fonctions suivantes:

- 1- le noyau principal (sens. extéroceptive) est l'homologue des noyaux gracile et cunéiforme qui reçoivent les voies sensitives des cordons post. de la moelle. Il est donc logique que les deutoneurons du noyau principal rejoignent le lemnisque médial (voies lemniscales).
- 2- le noyau supérieur ou Tractus mésencéphalique reçoit la proprioceptivité des muscles de la face. Ce noyau est l'homologue des noyaux proprioceptifs du col de la corne dorsale spinale.
- 3- le noyau inférieur ou Tractus spinal ou noyau gélatineux est l'homologue des noyaux du corps de la corne dorsale de la moelle (noyau propre et substance gélatineuse de Rolando). Il transporte les sensibilités thermo-algésiques de la face. Il est donc logique que les deutoneurons de ce noyau rejoignent le faisceau spino-thalamique.

Le noyau moteur du V appartient à la colonne branchio-motrice. Les voies des noyaux végétatifs empruntent une partie du trajet des ramifications du nerf Trijumeau.

Figure 2. Anatomie du complexe trigéminal sensitif. Tiré de www.lookfordiagnosis.com

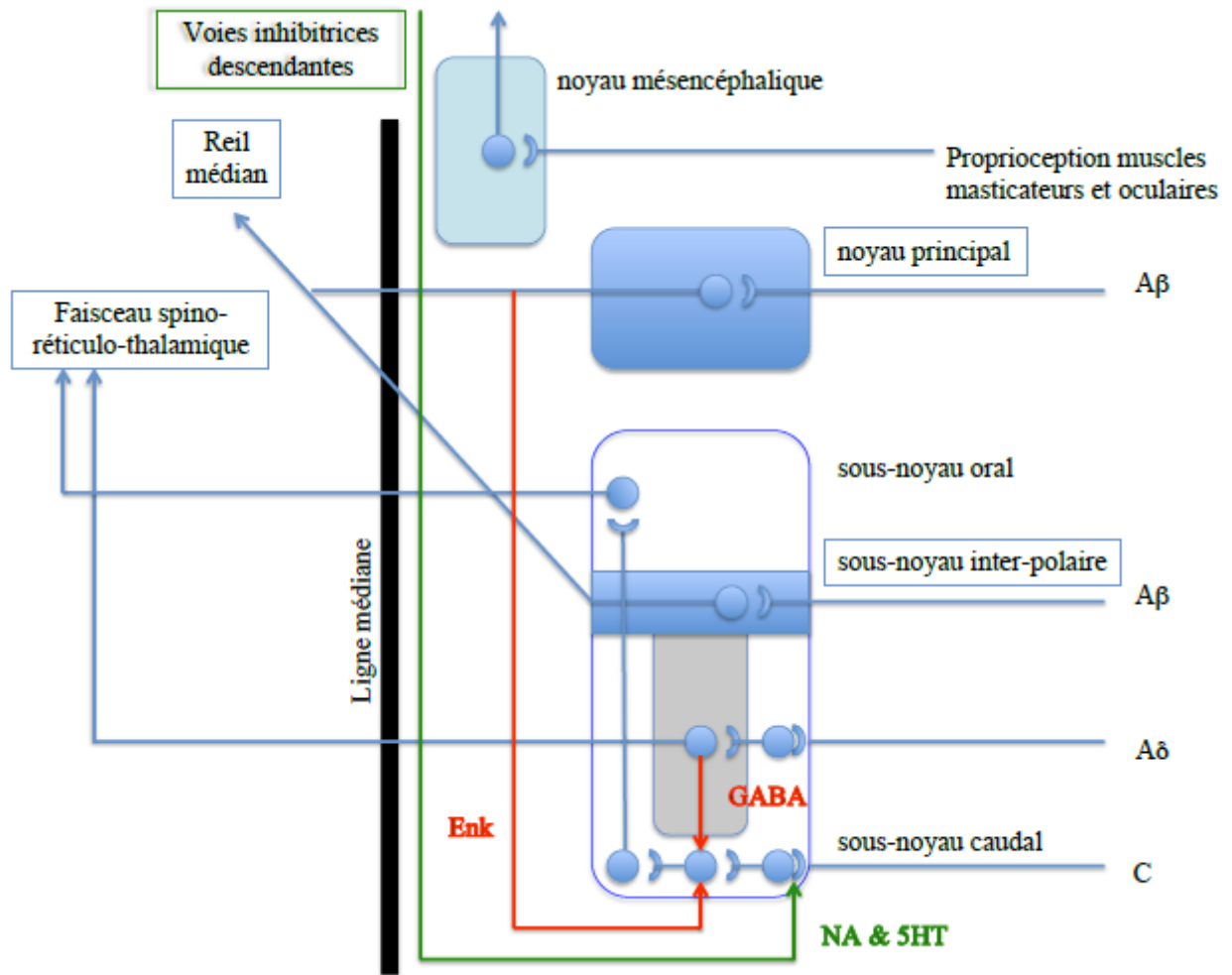


Figure 3. Physiologie du complexe trigéminal sensitif. : interactions entre les différentes afférences et les centres supérieurs.

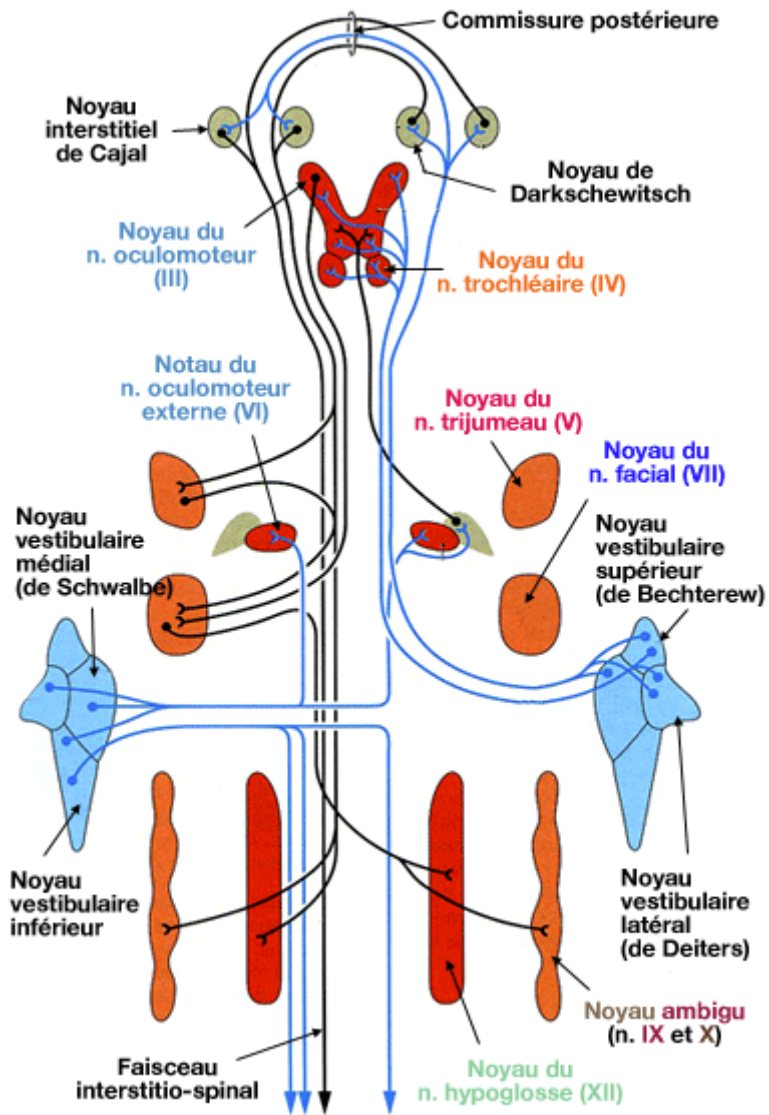


Figure 4. Bandelette longitudinale postérieure. Tiré de

<http://www.vetopsy.fr/anatomie/systeme-nerveux/encephale/tronc->

Het sensitief trigeminus complex (STC)

Anatomie en fysiologie

Het sensitief trigeminus complex (STC) is een complex neuronaal netwerk dat van het mesencefalum tot het ruggemerk gaat.

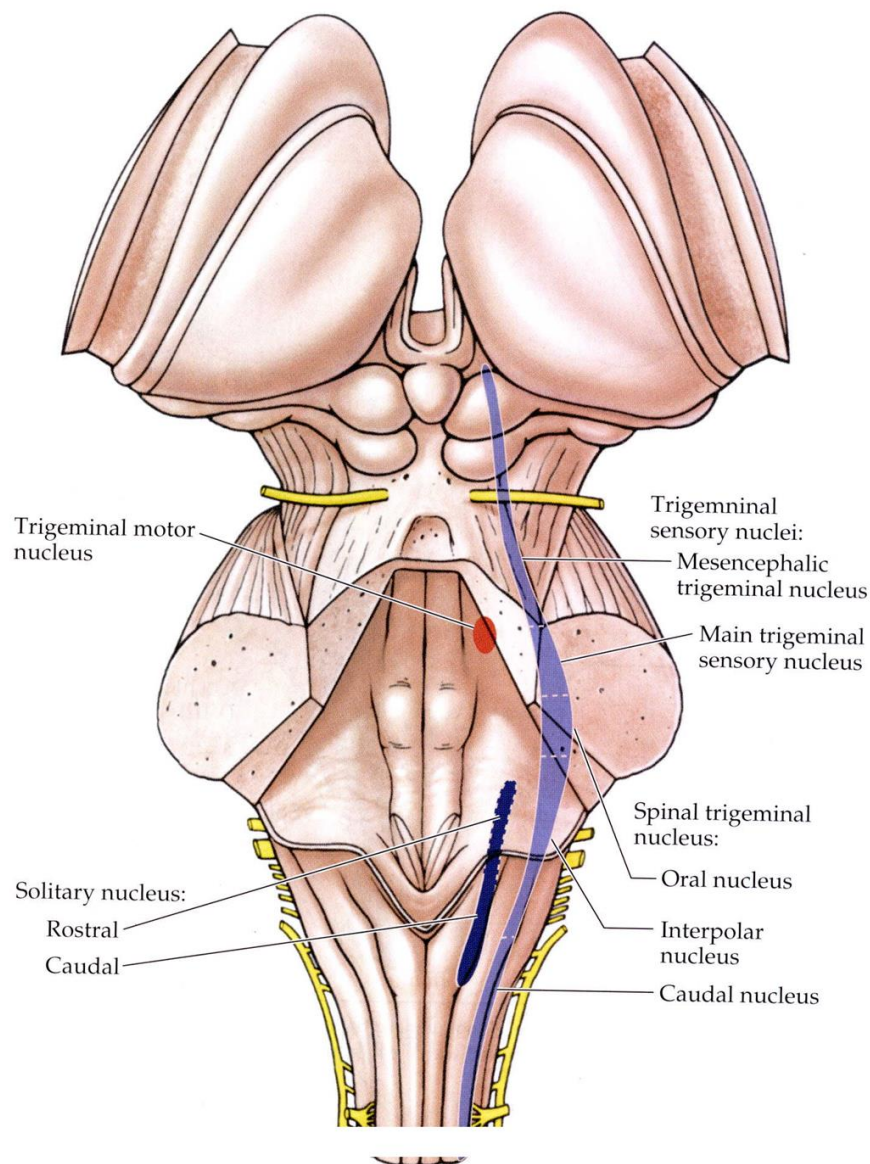


FIGURE 6-7 Dorsal view of the brain stem without the cerebellum, indicating the locations of trigeminal and solitary nuclei.

Figuur uit “Neuroanatomy text and atlas van John H.Martin

Hij heeft een mesencefalokern, een hoofdkern of ponskern en een spinale of bulbaire kern en deze laatste heeft een orale kern, een inter-polaire en een caudale subkern.

De mesencefalokern krijgt de afferenten van de masseterspieren en de oogspieren maar hij interfereert niet in de hoofdpijn. De hoofdkern en in mindere mate de polaire subkern van de spinale kern is de belangrijkste verbinding van de tactiele epicritische (of discriminatieve) sensibiteit en

de proprioceptieve sensibiliteit die door dikke gemyeliniseerde vezels vervoerd wordt ($A\beta$).

Deze informatie gaat naar de heterolaterale mediane band van Reil die dezelfde informatie naar de thalamus brengt als deze van de rugzenuwen en de rest van het lichaam.

Van de hoofdkern, zoals bij het dorsale ruggemerg, gaan de $A\beta$ vezels collateralen uitzenden die een Gate Control type inhibitie gaan uitvoeren op de nociceptieve vezels (figuur 3).

Dit verklaart het positief effect van TENS op pijn thv de trigeminus.

De caudale subkern daalt tot het ruggemerg van de 4de cervicale wervel en mengt zich met de I en II lagen van Rexed waar hij het equivalent van is (de gelatineuze substantie van Rolando in de dorsale hoorn van het ruggemerg). Deze caudale subkern krijgt de nociceptieve vezels van het gelaat en de sinussen ($A\delta$ en C).

De $A\delta$ vezels, verantwoordelijk voor de discriminatieve en snelle pijninformatie en voor de thermische sensatie, gaan via interneuronen naar het centrum van de caudale subkern en zo naar de heterolaterale néo-spino-thalamische bundel. Het centrum van de caudale subkern is dus te vergelijken met laag V van Rexed.

Hier zijn GABA-ergische interneuronen, geactiveerd door de $A\delta$ vezels die, zoals thv het ruggemerg de nociceptieve boodschap van de C vezels gaat inhiberen. Na polysynaptische connecties gaat deze info naar de orale subkern (identiek als laag IV van Rexed) en voegt de paléo-spino-thalamische bundel.

Het is ook thv de perifere caudale subkern dat de modulatie (inhibitie en bevorderend) van de pijn van hogere centra plaatsgrijpt; hier gebeurt ook de gate control (figuur 3).

We vinden daar trouwens de wide dynamic range neurons, WDR terug met de NMDA (Nmethyl-d-aspartate) receptoren die de passage van de pijninformatie moduleren naargelang er een inflammatoire factor is of een repetitieve stimulatie.

Deze WDR zijn geïmpliceerd wanneer hoofdpijn chronisch wordt of wanneer er mechanische of thermische allodynie optreedt.

De secundaire vezels van de n.trigeminus zijn tegenwoordig in de longitudinale mediale band ; deze bevat vezels van verschillende systemen (figuur 4).

Ze begint in het superieure deel van het mesencefalon om te eindigen in het ruggemerg en maakt verbinding met vele kernen van de hersenstam. Vele reflexen hangen hier van af : de corneareflex,(connecties van V met de VII en de VI) die abnormaal is bij chronische migraine, de lacrimale secretiereflex (connecties van V met de superieure speekselkern, die de origine is van de parasympatische innervatie van het oog en de neus)

Het is door dit systeem (de longitudinale mediale band) dat men kan verklaren dat hoofdpijn, migraine gepaard gaat met tranende ogen en lopende neus),.

Het is eveneens via deze band dat de spinale kern afferenten stuurt naar de kern van de tractus solitarius in de bulbus wat de neurovegetatieve symptomen verklaart die een migraine crisis begeleiden nl.nausea, bleekheid, hypotensie of diarree.

Hoofdpijn en STC

Zoals thv het ruggemerg integreert het STC ook de informatie die van in de hersenen komen [15].

De afferenten van de dura mater, van de arteriele takken van de interne carotide en van de veneuze sinussen van 2/3 van de hersenen worden vervoerd door de eerste tak van de n.trigeminus (figuur 5).

Deze vervoert dus de somatische pijn van de anterieure 2/3 van het hoofd en het voorhoofd.

Thv het STC zijn het dezelfde neuronen die verschillende informaties behandelen en zijn ze dus verantwoordelijk voor de gerefereerde frontale en retrobulbaire pijn wanneer anterosuperieure intracranieële vaten geïrriteerd worden (figuur 6).

Op dezelfde manier gaan de afferenten van de occipitale regio, van het oor, van de nekspieren, van de dura mater in de fossa posterior en de vertebrobasillaire slagaders transiteren via de posterieure wortels van het ruggemerg thv de eerste drie cervicale niveaus. De nek en het occiput zijn dus de zones van gerefereerde pijn in geval van nociceptieve intracranieële activiteit in de fossa posterior of thv de spieren van de nek[16]

Wanneer de hoofdpijn chronisch wordt zal er hypersensibilisatie optreden door de herhaling van de perifere nociceptieve stimulus.

De hypersensibilisatie van de eerste afferente neuronen en de centrale hypersensibilisatie van de neuronen van het STC of van de neuronen van de superieure centra spelen een rol in het transformeren van episodische hoofdpijn naar chronische hoofdpijn [17].

De functionele Magnetische Resonantie heeft functionele veranderingen van de ascendente en de descendente nociceptieve banen gevonden tijdens en tussen de crisissen van migraine patienten. Er zijn dan veranderingen van de bloedflux naar het posterieure gedeelte van de Varolebrug, naar de anterieure cortex cingularis, naar de visuele cortex en de associatieve auditieve cortex [18].

Structurele cerebrale veranderingen werden ook in het licht gesteld.

Studies suggereren dat migraine patiënten een verdikte cortex hebben thv de visuele area met een verhoging van de dichtheid van de periaqueductale grijze materie en van de dorso-laterale en minder grijze materie in de cortex anterior cingularis en in de insula.[19]

Figure 5. Innervation sensitive des structures intracrâniennes. Tiré de Jes Olesen. The Lancet Neurology. Volume 8, No. 7, p679–690, July 2009

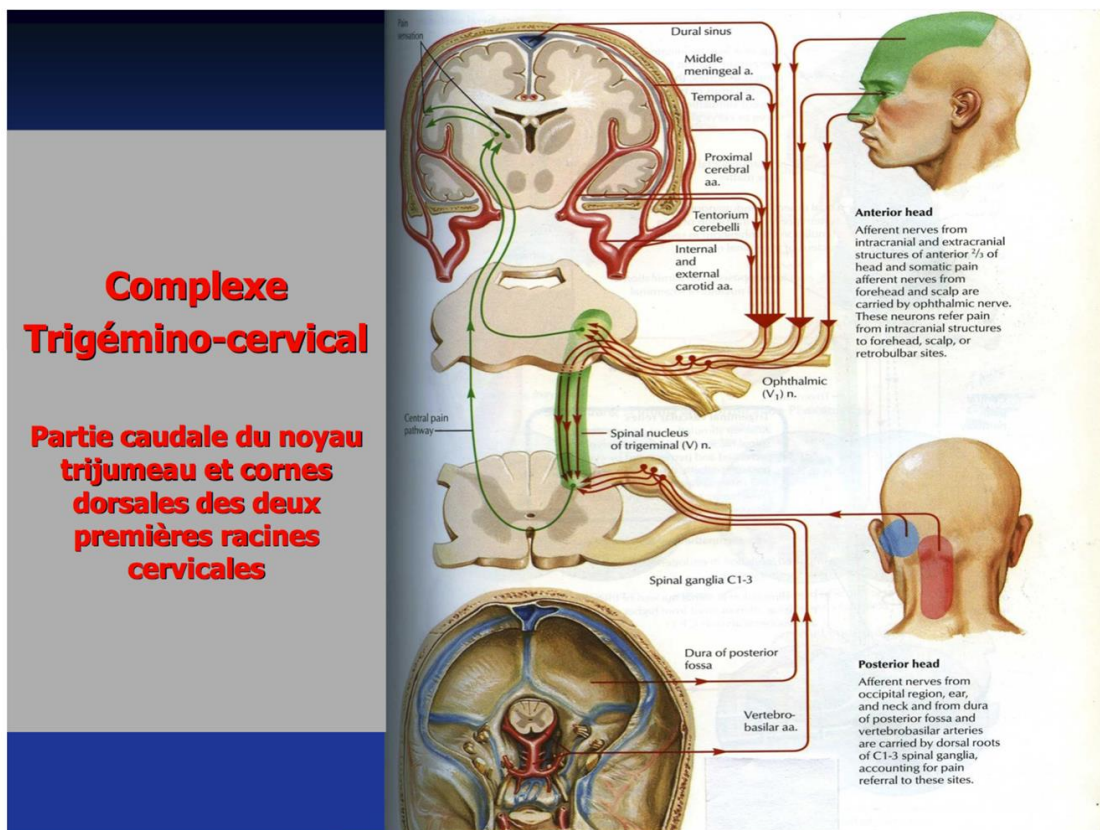
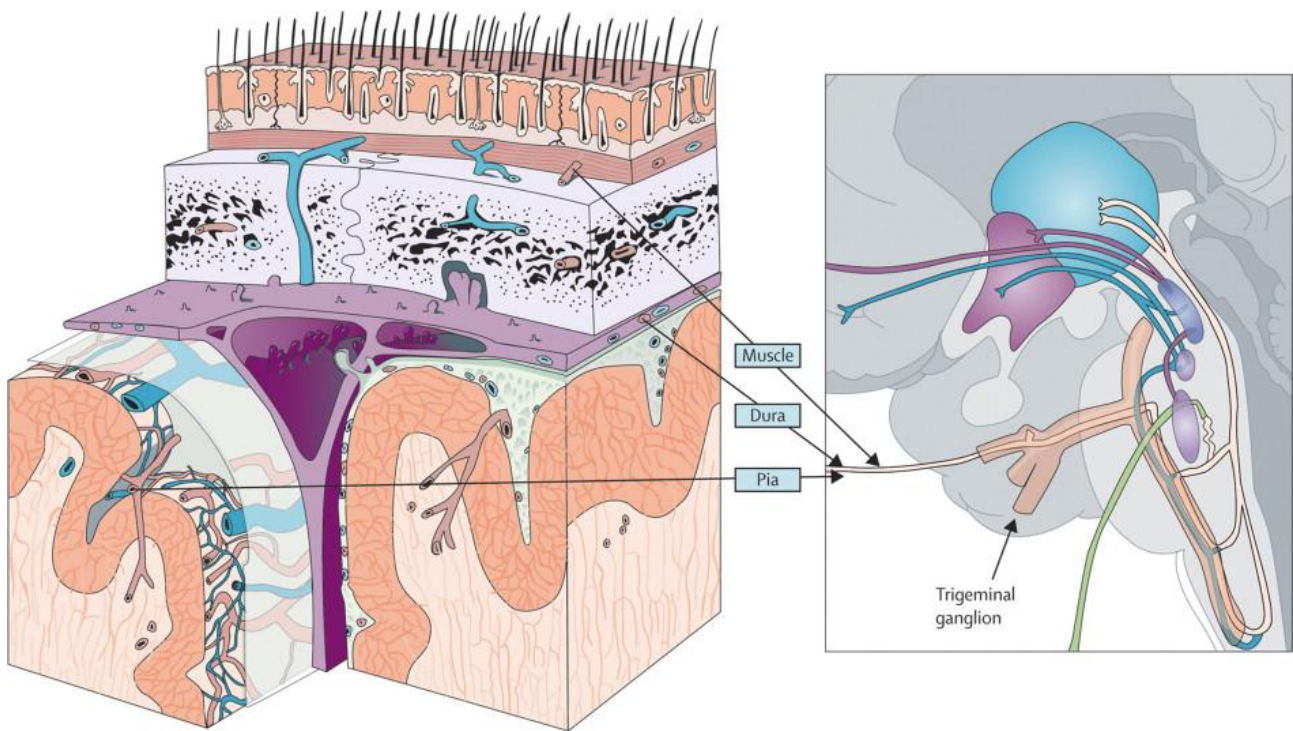


Figure 6. Douleur référées des migraines. Tiré de *Physiopathologie de la migraine*, professeur Géraud. www.neurocoop.net/download/Physiopathologie_migraine_Geraud.pdf

EA en STC

Dierexperimenten

De expressie van de proteïne Cfos kan de neurale activiteit meten van het STC. Ze wordt verhoogd

bij stimulatie van de superieure sagitale sinus of door toediening van substanties die migraine veroorzaken (agonisten van NO zoals nitraatderivaten, chlorofenylpiperazine agonist van 5-HT_{2B}) [20].

Op dezelfde manier gaan de drugs die migraine behandelen de Cfos-proteïne doen dalen in het STC (triptanen, valproaat)[21]. Bij de rat heeft EA op Ma44 de expressie van Cfos-proteïne verlaagd en was ze verhoogd bij pijnstimulatie van het STC[22].

EA doet de reflex om de kaak te openen verdwijnen wanneer de rat rechtstreeks gestimuleerd wordt in het STC[23]. Dit effect verdwijnt na oversnijden van de spinale nucleus trigeminus thv de obex[24], wat getuigt dat de EA werkt op het STC. Deze inhibitie zou kunnen verklaard worden doordat er geen lokale secretie is van P-substantie. De elektrische activiteit van het STC op een pijnstimulus geeft inderdaad bij het konijn een verhoogde secretie van Psubstantie[25]. De EA inhibeert deze fenomenen maar wanneer naloxone of methysergide vooraf worden toegediend wordt deze inhibitie opgeheven. Dit suggereert sterk dat het effect van EA op het STC en op de P substantiesecretie gebeurt via serotonergische en endogene opiaten banen.

Het STC beantwoordt aan de inhibitorische modulatie van vele structuren zoals de hoofdkern van de trigeminus, de Raphe Magnuskernen (RMK), de dorsale raphe, de PAG(periaqueductale grijze materie), de bulbus rostralis ventro-medialis (RVM), de locus caeruleus, de insula, de hypothalamus en de somato-sensitieve cortex [24]. Vele dierproeven tonen aan dat de EA de functie van deze inhiherende kernen van het STC veranderen. EA op DuD18(quantalio) verhoogt de expressie van Cfos proteïne in de raphe dorsalis, de locus caeruleus, de hypothalamus, de thalamus, de RVM van ratten[26]. De EA op Ma44 (neiting), activeert ook de expressie van Cfos-proteïne in de PAG[22]. EA op Ma36 (zusanli) verhoogt de activiteit van de excitatieve neuronen van de RMK die de oorsprong zijn van de descenderende inhibitie van het nociceptieve antwoord bij de rat[27].

De stimulatie van de superieure sagitale sinus bij de kat en de aap verhoogt de expressie van Cfos-proteïne in het STC en in de dorsale hoorns van C1-C2 [28]. We zagen reeds dat de kernen van het STC eindigen thv van de dorsale hoorns van de eerste 3 cervicale wervels en dat deze kernen een rol spelen in de fysiopathologie van occipitale hoofdpijn.

De EA verhoogt de concentraties van metenkefaline in het cervicale ruggemerg en de pons in een experimenteel hoofdpijn model bij de hond [29].

Deze verhoogde concentratie is gecorreleerd met een verhoging van de pijndrempels. Meer, de expressie van het messenger-RNA van de precursor van enkefaline in het cervicale merg is ook verhoogd, wat suggereert dat de synthese van deze endogene opiaten verhoogd wordt door de EA en zo toelaat te begrijpen dat EA een verlengde werking heeft op de hoofdpijn[30].

De hypothalamo-hypofysaire as is een belangrijke bron van cerebrale en plasma β endorfinen en ze is de target voor de EA wat verklaart dat de inhibitie van pijn door de EA te verklaren is door de stimulatie van de inhiherende descenderende banen van de Hhas-PAG-RMK[31].

De EA activeert ook de descenderende noradrenerge inhiherende banen die oorsprong hebben in de locus caeruleus. Deze wordt geactiveerd want de Cfos-proteïne erin is verhoogd[32].

Deze banen zijn ook verantwoordelijk voor de centrale inhibitie van het STC en zouden een rol kunnen spelen in het chronisch worden van de hoofdpijn indien ze niet efficiënt zijn [25].

Table 1. Points d'acupuncture les plus fréquemment utilisés en électroacupuncture.
Tiré de Mayor D. Electroacupuncture. A Practical Manual and Resource. Churchill Livingstone, Edinburgh 2007.
Et de WQ-6F Acupuncture Point Stimulation, user manual.

Très fréquents :							
		4GI (<i>hegu</i>)		20VB (<i>fengchi</i>)		3F (<i>taichong</i>)	
Fréquents :							
		10V (<i>tianzhu</i>)		8VB (<i>lugu</i>)		36 ^E (<i>zusani</i>) point hors-méridien <i>taiyang</i>	
Selon la topographie des céphalées et des méridiens, points locaux et à distance :							
	Frontale		Temporale		Occipitale		Vertex
Méridiens :	<i>YangMing</i>		<i>Shaoyang</i>		<i>Shaoyang, TaiYang</i>		<i>Tous les Yang</i>
Points :	23DM, <i>shangxing</i>		8VB, <i>lugu</i> 8VB, <i>lugu</i>		20VB, <i>fengchi</i> 20VB, <i>fengchi</i>		20DM, <i>daibai</i>
	<i>Yintang</i>		<i>taiyang</i> <i>taiyang</i>		10V, <i>tianzhu</i> 10V, <i>tianzhu</i>		<i>7V, Tongtian</i> <i>7V, Tongtian</i>
	8E, <i>Tonweiz</i>	8E, <i>Tonweiz</i>					
	14VB, <i>yangbai</i>	14VB, <i>yangbai</i>					
	4GI, <i>hegu</i>	4GI, <i>hegu</i>	5PC, <i>jianshi</i>	5PC, <i>jianshi</i>	3IG, <i>houxi</i>	3IG, <i>houxi</i>	4GI, <i>hegu</i> 4GI, <i>hegu</i>
	44E, <i>neiting</i>	44E, <i>neiting</i>	41VB, <i>zulingqi</i>	41VB, <i>zulingqi</i>	60V, <i>kunlun</i>	60V, <i>kunlun</i>	3F, <i>taichong</i> 3F, <i>taichong</i>

Experimenten bij de mens

Verschillende studies tonen aan dat acupuncture ook de descenderende banen van pijn beïnvloeden. Bij patiënten met chronische post-traumatische hoofdpijn verhoogt de concentratie aan endogene opiaten tijdelijk maar significant bij het toedienen van Eacupuncture[33].

Een andere studie met 22 pediatrie patiënten met migraine toont aan dat de endogene endorfines in het bloed verhogen en dat dit samengaat met een verbeterde klinische toestand[34]. De acupuncture verbetert ook de verlaagde waarden van met-enkefaline van het CSV bij patiënten die geplaagd worden met cluster headache[35]. Acupuncture verhoogt ook de waarden van plasma magnesium en heft de pijn op bij chronische migraine patiënten[36].

Zoals vroeger reeds gezegd zullen de NMDA receptoren van de WDR in de periferie van de caudale subkern deelnemen aan de centrale hypersensibiliteit die verantwoordelijk is voor het chronisch worden van hoofdpijn; het intracellulaire magnesium is een antagonist van dit proces.

Een gebrek aan geïoniseerd Mg is trouwens ter sprake gekomen in de pathogenese van migraine en spanningshoofdpijn[37].

Praktische gevolgen om EA gunstige invloed te laten hebben op het STC.

Sommige punten van de nek en het gelaat worden vaak gebruikt in de TCG. Men vindt ze terug in de studies die de werking van de mechanismen van EA trachten te ontcijferen op de primaire hoofdpijn en in de behandelingsformules[3]. Zoals we in de vorige paragraaf zagen zal de behandeling op deze punten de pijntransmissie van de neuronenvan de dorsale hoorn van de superieure cervicale niveaus en van het STC beïnvloeden.

Ga20(fengchi) en B110 (tianzhu), sinds eeuwen gebruikt om hoofdpijn te behandelen werken op de huid- en spierstructuren geïnnerveerd door C2-C5 en zullen direct de nociceptieve influx van de cooresponderende dermatomen en myotomen beïnvloeden[38]. Punten zoals DiD4 (Hegu) of Ma36 (Zusanli) oefenen waarschijnlijk niet-specifieke effecten uit door op de descenderende inhibitorische banen te werken en hun actie kan erin bestaan latere veranderingen te induceren maar die langer inwerken. Dit kan misschien verklaren waarom de Chinese tijdschriften steeds lokale punten beschrijven met een sneller en intenser effect dan de distale punten[39].

Om hoofdpijn te behandelen met EA worden meestal de volgende punten gebruikt :

DiD4, Ga20, Le3, en dan minder frequent :

B110, Ga8, Ma36 en Taiyang[3].

Sommige gebruiksaanwijzingen van elektro-acupunctuurapparaten onderscheiden distale en lokale punten volgens de topografie van de meridiaan die door de pijnlijke zone loopt (tabel 1).

Een overzicht van de literatuur toont aan dat alle vormen van parameters werden gebruikt maar misschien meestal LF(lage frequentie) en d-D (dense-disperse) .

De tendens om LF te gebruiken kan met stress gerelateerd worden die de acute fases versnelt en die op deze frequenties goed reageert[3].

De literatuurstudie van EA of TENS of CES laat ook toe om preciezere parameters te definiëren [3, 5-6, 40](tabel 2).

De vorm van de impuls is rechthoekig, bidimensioneel en symmetrisch, zoals bij de meeste moderne stimulators.

De intensiteit van de stimulus wordt steeds opgedreven maar blijft onder de pijngrens.

De stimulatie duurt minimum 30 minuten per sessie.

Men zal eerder de frequentie van 100HZ gebruiken bij een acute crisis van de hoofdpijn en eerder LF van 2-6 Hz voor de basis behandeling, buiten crisissen. De impulsie varieert van 50 tot 250 microsec bij crisis en van 250-400 microsec. bij basisbehandeling. Deze keuze is beter te begrijpen wanneer we de effecten van acupunctuur op de perifere afferenten bekijken.

HF stimuleert electief A β vezels . De impulsduur bij HF(50 à 250) is 5maal de chronaxie van de A β vezels (50 microsec) maar blijft onder die van A δ en C vezels(250à400micros).

HF blijven boven de refractaire fracties van A δ (50Hz) en C(5Hz)-vezels maar A β vezels hebben een refractie op 1000Hz. De

A β vezels moduleren de pijntransmissie thv de caudale subkern en van de dorsale medullaire hoorns van de eerste cervicale wervels via het gate-control mechanisme (figuur 3).

Deze is snel maar beperkt in de tijd. Maar de LF van 2 à 6 Hz met een impuls van 300microsec stimuleert ook de A δ en de C vezels en zal endogene opiaten vrijmaken en zal de inhiberende descenderende banen beïnvloeden. Deze effecten zijn duurzamer in de tijd maar installeren zich langzamer.

Tiré de référence 14.

1. Migraine zonder aura

A. Ten minste 5 crises die beantwoorden aan criteria B tot D

B. Duur van 4 à 72 uren (zonder behandeling)

C. Hoofdpijn met tenminste 2 van volgende criteria :

unilateraal

pulsatieel

gemodereerd of ernstig

verergering door routine fysiek oefeningen

D. Tijdens de crisis, tenminste 1 van volgende criteria :

nausea en/of braken

fotofobie en /of fonofobie

E. Geen verband met een andere pathologie

2. Migraine met aura

A. Tenminste 2 crisissen met kenmerken van B tot D

B. De aura heeft tenminste 1 van de volgende symptomen maar geen motorisch deficit :
visuele symptomen die volledig reversieel zijn , met vlekken of lichtflitsen of tijdelijk verlies van het zicht) , sensitieve symptomen met miereprikkels of taalstoornissen (dysfasie die volledig reversieel is).

C. Tenminste 2 van de volgende karaktertrekken :

homonieme visuele symptomen of unilaterale sensitieve symptomen.

De aura's komen met >_ 5 minuten tussenpauze voor en ieder symptoom duurt van 5 minuten tot 60 minuten.

D. Hoofdpijn die beantwoorden aan de criteria B-D van de migraine zonder aura en beginnend tijdens de aura of binnen de 60 minuten.

E. Niet te verklaren door een andere pathologie.

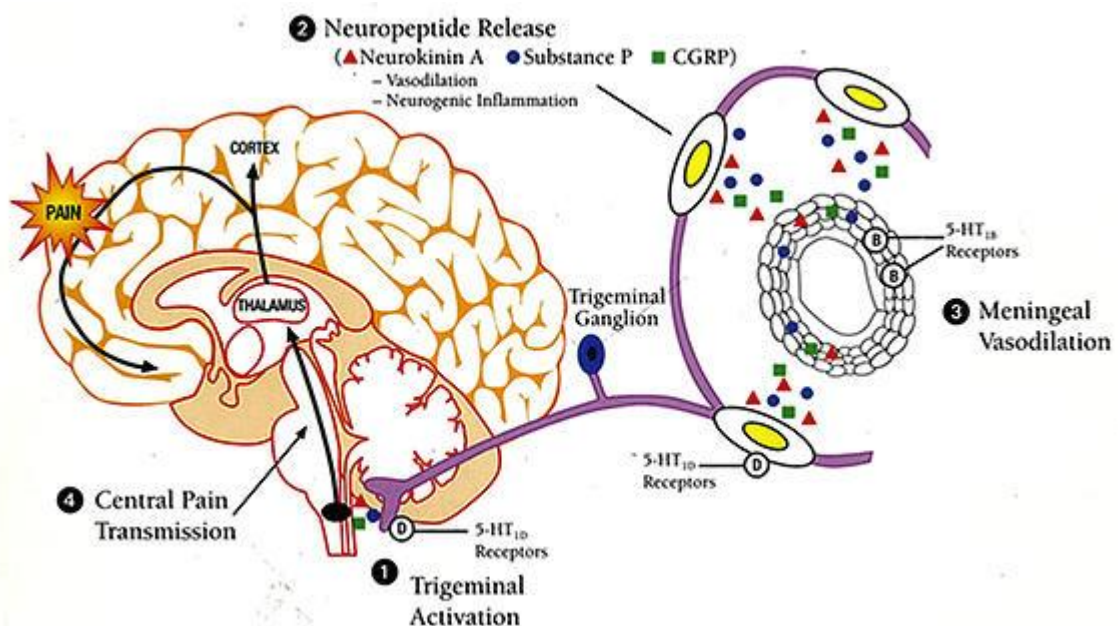


Figure 7. Inflammation neurogénique. Tiré de Société de Recherche sur les Migraines et céphalées.

<http://www.srmcf.com/#!/physiopathologie/chtik>

Electroacupuncture en migraines

Fysiopathologie

De diagnose van migraine berust op de anamnese en op het normaal zijn van het klinisch onderzoek[41].

Migraines zijn specifieke periodes van hoofdpijn gescheiden door hoofdpijnvrije perioden.

Geen enkel bijkomend technisch onderzoek is nodig indien de semiologie typisch is.

Twee typen migraines zijn mogelijk : de migraine zonder aura et de migraine met aura, ongeveer drie maal minder frequent. Deze 2 typen kunnen samen voorkomen bij dezelfde patient. Vele factoren kunnen crisissen uitlokken. De diagnostische criteria van migraine staan in tabel 3. De hoofdpijn wordt vaak voorafgegaan door prodromen (humeurstoornissen, hongergevoel, asthenie...)

Deze getuigen van een hyperexcitabiliteit thv de hypothalamische centra[42]. De migraine zetelt vaak temporaal of suborbitaal, unilateraal met veranderingen thv de aangetaste kant met snelle aanzet in een paar uur tijd; de crisis kan de patient s nachts wakker maken.

De veroorzaker van de crisis is het STC dat geactiveerd wordt door de neurogene inflammatie van cerebro-meningeale bloedvaten : anterosuperieur indien de pijn zich frontaal projecteert, temporaal en retro-oculair wanneer de bloedvaten komen van de fossa posterior en de schedelbasis die occipitaal en cervicaal geprojecteerd worden (figuur 6).

Het betreft een pulsatiele pijn die erger wordt bij fysieke activiteit is en wanneer men zich moet concentreren, wat wijst op de vasodilatatie(figuur 7) die hoort bij de inflammatie.

De neurogene inflammatie is het resultaat van vrijkomen van plasmatische proteïnen en van nociceptieve substanties zoals de calcitonin gene related peptide (CGRP), de Psubstantie, de vasoactieve intestinale peptide (VIP) en de NO[43].

Deze substanties veroorzaken niet alleen vasodilatatie maar ook verandering van de vasculaire permeabiliteit, de mobilisatie en activatie van lokale mastocyten die de inflammatie verstevigen.

Het zijn de nociceptoren van het STC zelf die verantwoordelijk zijn voor de secretie van deze proteïnen, door hun sensitieve projecties thv de intracraniele bloedvaten wat zo een vicieuze cirkel maakt om de pijn en de inflammatie te onderhouden.

De initiële oorzaak van de activatie van het STC en van de neurogene inflammatie die daarop volgt blijft onderwerp van debat.

Maar onlangs heeft fMNR(functionele magnetische nucleaire resonantie) van migrainepatienten in crisis aangetoond dat er activatie is van de regio's van de pons en de hypothalamus die blijven bestaan na de behandeling of als de pijn terug weg is[44].

Het periodisch aspect van migraine wijst op de supra-chiasmatische kern van de hypothalamus die het circadiane ritme beheert[45].

Zoals vroeger reeds gezegd, wordt de nociceptieve informatie van het STC aan andere kernen van de hersenstam (door de LBM) en naar de cortex (limbische systemen bijvoorbeeld) doorgegeven die betrokken zijn bij de emotionele en vegetatieve reactie van de pijn[46]. Dit verklaart dat migraine vaak gepaard gaat met nausea en braken, met vasomotorische tekens (verandering van de kleur van het gelaat), de fotofobie (intolerantie aan licht) en fonofobie (intolerantie aan geluid).

De duur van een crisis wordt door de IHS (International Headache Society)bepaald tussen 4 en 72 uren met een gemiddelde van 12 à 24 uren met volledige recuperatie aan het einde van de crisis.

De neurogene inflammatie brengt ons naar de perifere hypersensibilisatie en later naar een centrale hypersensibilisatie (de neuronen van de descenderende modulators) zoals vroeger beschreven.

Men denkt dat dit de symptomen van de acute crisissen versterkt door de transformatie van een periodische migraine naar een chronische migraine. In het CSV heeft men trouwens hoge concentratie van vaso-actieve neuropeptiden gemeten bij chronische migraine patienten buiten de crisis , wat de chronische activatie van het STC bevestigt bij deze patienten[47].

De migraine met aura karakteriseert zich door focale neurologische tekens die de migraine vergezellen.

De oorzaak van de aura van de migraine moet gezocht worden in de invasieve corticale depressie (ICD)[48]

Deze ICD is een neuronale en gliale depolarisatiegolf die door de cerebrale cortex beweegt met een snelheid van 4 à 6 mm per minuut. De ICD is het gevolg van een vrijlating van Kalium en van glutamaat van de neurale structuren. Deze vrijlating depolariseert de nabijgelegen structuren die op hun beurt meer neurotransmitters uitscheiden zodat de ICD zich verspreidt. Dit getuigt van een neuronale corticale hyperexcitabiliteit die gelinkt is aan de hyperactiviteit van de Na-, de K- en de Ca-kanalen.

Migraine heeft een familiale predispositie van 35 à 90% wanneer het over migraine met aura gaat. Deze hyperexcitabiliteit maakt de patient gevoelig voor uitlokkende factoren zoals licht, geuren, smaken, premenstruele daling van het oestrogeen of de pijn.

De ICD gaat gepaard met een bloedflux die verminderd is tijdens de aura wat aangetoond is met de PETscan (positron emissie tomografie) en die niet correspondeert met vasculaire gebieden.

Deze oligemie is niet voldoende op zich om de ontregeling van het functioneren van de neuronen te verklaren die we zien na de ICD. Het is een verandering in metabolisme die de oligemie veroorzaakt. Ze is het gevolg van de ontkoppeling van de neurovasculaire eenheid die bestaat uit een neuron, een astrocyt en een bloedvat.

Normaal gaat deze eenheid de metabolische verhoging van het neuron met de activatie van de astrocyt de lokale bloedflux verhogen. Bij migraine met aura gaat deze verhoging van lokale bloedflux snel gevolgd worden door een oligemie die 60 à 90 minuten duurt. Dit verklaart het progressieve voorkomen van de aura >_ 5 minuten met zijn klassiek voorkomen met volledige regressie in minder dan 1 uur vóór of tijdens de hoofdpijn.

Wanneer de ICD begint thv de visuele primaire occipitale cortex of thv de pariëtale associatieve cortex zal de aura respectievelijk visueel of sensitief zijn. Deze zijn het meest frequent en ze kunnen tesamen voorkomen bij dezelfde patient. Een aura dat spraakstoornissen teweegbrengt is zeldzamer (een woord dat ontbreekt of parafrasie). Sommige aura zijn zeer zeldzaam : oftalmoplegie, hemiplegie, enz... en getuigen van het vertrek van de invasieve cerebrale depressie op een zeldzame plaats.

De ICD komt tenslotte bij het STC en sommige auteurs duiden haar aan als het mechanisme dat de migraine crisis uitlokt, zelfs wanneer er geen aura's zijn. De aura's zouden wel aanwezig zijn maar klinisch niet waarneembaar...[49]. Maar een nieuw produkt, het tonaserbat dat het ICD inhibeert voorkomt slechts de crisissen met aura wat voorgaande hypothese niet staaft[50].

Plaats van de EA in het behandelen van migraine

A.Acute behandeling (crisis).

De acute behandeling probeert de symptomen in een vroeg stadium te stoppen. Alleen wanneer de medicatie vroeg wordt toegediend heeft men een goed resultaat [51].

Voor matige crisissen zijn er de paracetamol en de NSAID's als eerstelijnsmedicatie want ze zijn efficiënt, goedkoop en hebben minder nevenwerkingen dan triptanen of ergotderivaten [52].

Op niet-specifieke wijze bestrijden ze de neurogene inflammatie en ze zijn het meest efficiënt wanneer ze in het begin van de crisis worden toegediend. Bij nausea kan men best een anti-emeticum bijgeven.

Het behandelen van een erge crisis vraagt het gebruik van triptanen met of zonder NSAID's[53]. Sumatriptan bestaat ook in subcutane of intranasale injectie. De triptanen zijn agonisten van de receptoren 1b/1d van de serotonine. Deze medicatie wordt gegeven bij acute crisis want ze werken op de pathologische mechanismen[54].Zijn actie op de receptoren 1b bevordert de vasoconstrictie en hun actie op de receptoren 1d inhiberen het vrijgeven van de vaso-actieve en inflammatoire peptiden en blokkeert zo de pijnlijke transmissie naar het STC[54]. De triptanen activeren ook de receptoren 1b/1d van de descenderende inhiberende banen van de pijn en inhiberen zo de durale nociceptie[56]. Maar omdat men niet weet welke de cardiovasculaire effecten zijn geeft men ze niet aan hartlijders[57].

Volgens de British Acupuncture Council van november 2014 kan de acupunctuur helpen in de behandeling van acute migraine door in te spelen op de verschillende pathologische mechanismen van de crisis[58].

De acupunctuur vermindert de neurogene inflammatie door de productie van beta-endorfinen van CGRP en Psubstantie te stimuleren; deze interfereren met de productie van inflammatoire cytokines en met de NO.

Regelmatige sessies van EA met 2-6Hz verhogen de concentratie van CGRP met anti-inflammatoire eigenschappen zonder stimulatie van de pro-inflammatoire cellen[59].

Het anti-inflammatoire effect van de EA kan ook te wijten zijn aan stimulatie van de n.vagus die de inactivatie van mastocyten en macrofagen veroorzaakt[60].

De acupunctuur heeft een vasoconstrictie effect op de door neurogene inflammatie intracraniele gedilateerde vaten[61].

De EA verlaagt ook de ICD en de plasma concentraties van CGRP en Psubstantie in een model voor migraine bij de rat [62]. In een gelijkaardig model verandert EA de RNA-boodschap voor de precursoren van de serotonine en zou zo zoals triptanen werken[63].

Behandeling tussen de crisissen (preventie)

Tussen de crisissen probeert men de frequentie en de ernst van de crisissen te reduceren om de levenskwaliteit van de patienten te verbeteren. Het chronisch worden van de migraine is gelinkt aan de perifere hypersensibilisatie (STC) en de superieure hypersensibilisatie=descenderende modulerende neuronbanen en deze zijn non-specifiek voor de migraine en de EA reageert er op [64]. De meeste preventieve medicatie werkt waarschijnlijk op dezelfde manier want we vinden ze ook terug in het arsenaal van behandeling van chronische pijn die deze fenomenen van hypersensibiliteit probeert te moduleren. Verschillende CRS(gecontroleerde gerandomiseerde studies) tonen aan dat betablokkers en vooral metoprolol, propranolol en timolol efficiënt zijn als preventieve behandeling[65]. Dit effect vindt men ook bij alle behandelingen voor hypertensie zoals een recente meta-analyse toont[66]. Anti-depressiva zijn eveneens efficiënt zoals de Guidelines van 2012 van de American Academy of Neurology aantonen nl. dat amytriptyline en venlafaxine efficiënt zijn in de preventie van migraine[67]. Deze drugs zijn inhibitoren van de reuptake van serotonine en noradrenaline. Zij werken dus op de chemie van de descenderende modulerende neuronbanen die oorzaak zijn van de hypersensibiliteit bij de chronische migraine patienten. Dezelfde American Academy of Neurology besluiten dat topiramaat en valproaat ook efficiënt zijn in de preventie van de migraine door hun stabiliserend effect van de Na receptoren in de membranen, maar gabapentine heeft nog niet voldoende zijn efficiëntie bewezen[67].

Men mag daarbij niet vergeten dat al deze medicaties neveneffecten hebben : cardiovasculair of respiratoir voor de betablokkers, sedatief en atropineachtig voor de antidepressieve drugs, vermoeidheid, geheugen en concentratiestoornissen , daling van de eetlust en van de smaak bij topiramaat.

Daarvoor is acupunctuur zo een voordelige behandeling.

Acupunctuur is even effectief als medicaties zoals een grote studie met 794 patienten aantoont [68] met een analyse en intention to treat. De vermindering van het aantal dagen met migraine na 23 à 25 weken was statistisch significant maar niet verschillend tussen de groepen behandeld met acupunctuur(echte of sham) of verschillende medicaties en dit effect was groter dan een placebo-effect.

Men zegt dat het placebo-effect zou versterkt zijn omdat er bij acupunctuur een ritueel is, grote aandacht voor de patient en lichamelijk contact[69]. Maar hetzelfde tijdschrift sluit niet uit dat er specifieke effecten zijn van de acupunctuur op de fysiopathologie van de migraine. Men heeft ook vastgesteld dat het verschil tussen echte en sham acupunctuur onduidelijk is omdat de meta-analyses te heterogene studies vergelijkt qua duur en mode van acupunctuur en de frequentie van de sessies[13].

Een bijkomend argument om acupunctuur te gebruiken putten we uit een recente studie (RCS) die TENS gebruikt op de n.sub-orbitalis in 5 centra voor hoofdpijn in België[70].69 volwassen migraine patienten (met

of zonder aura) werden gestimuleerd gedurende 20 minuten dagelijks en dit gedurende 3 maanden. Het aantal patiënten dat zei dat het aantal dagen met migraine 50% was gedaald was significantief voor TENS patiënten (38,2 versus 12,1 en -2,1 versus +0,3 dagen). Gezien deze resultaten die wel beperkt waren maar die geen secundaire effecten vertoonden, heeft dit geleid tot het commercialiseren van deze behandeling in Europa, VS en Canada. Ook als bijbehandeling bij EA kan dit aangeraden worden (CEFALY®, CEFALY-Technology, 4460 België).

Table 4. Criteria voor spanningshoofdpijn volgens de IHS.

Uit referentie 14.

Episodische of frequente spanningshoofdpijn

Beschrijving : bilaterale hoofdpijn, druk of intensieve spanning die enkele minuten of enkele dagen kan duren. Er is geen verergering met fysieke activiteit, noch nausea maar fotofobie of fonofobie kunnen er wel zijn. Bij palpatie kan er pericraniale druk zijn.

A. Tenminste 10 episodes van hoofdpijn met criteria van B tot D. De sporadische of weinig frequente spanningshoofdpijn wordt als volgt gedefinieerd :

Sporadische: frequentie <1 dag per maand = minder dan 12 dagen per jaar.

Frequente: frequentie van 1 à 14 dagen per maand = meer dan 3 maanden per jaar.

B. Duur van 30 minuten tot 7 dagen.

C. Minstens 2 van de 4 karakteristieken:

1. Bilateraal.
2. Druk of spanning, niet pulsatieel
3. Zachte tot gemiddelde pijn
4. Niet verhoogd door fysieke activiteit zoals stappen en trappen doen

D. 2 karakteristieken die volgen :

1. geen nausea of braken
2. Geen dubbele fotofobie of fonofobie maar misschien wel een van de twee

Chronische spanningshoofdpijn

Beschrijving: Evolutie van het vorige naar bijna dagelijks hoofdpijn, bilateraal met spanning en/of druk van enkel uren tot enkele dagen of permanent. De pijn zal niet verergeren door fysieke oefeningen maar kan wel gepaard gaan met braken of nausea en met fotofobie of fonofobie.

A. Hoofdpijn ≥ 15 dagen per maand gemiddeld op 3 maanden (≥ 180 dagen per jaar) en de criteria van B tot D.

B. Duren van enkel uren tot enkele dagen of permanent.

C. Tenminste 2 van de volgende criteria :

1. Bilateraal.
2. Sensatie van druk of spanning, niet pulsatieel.
3. Zwakke tot gemiddelde intensiteit
4. Niet verergerd door dagelijkse activiteit zoals stappen of trappen doen.

D Te twee volgende criteria tesamen voorkomend :

1. Maar 1 klacht van fotofobie, fonofobie ou nausea.
2. Geen erge nausea of braken

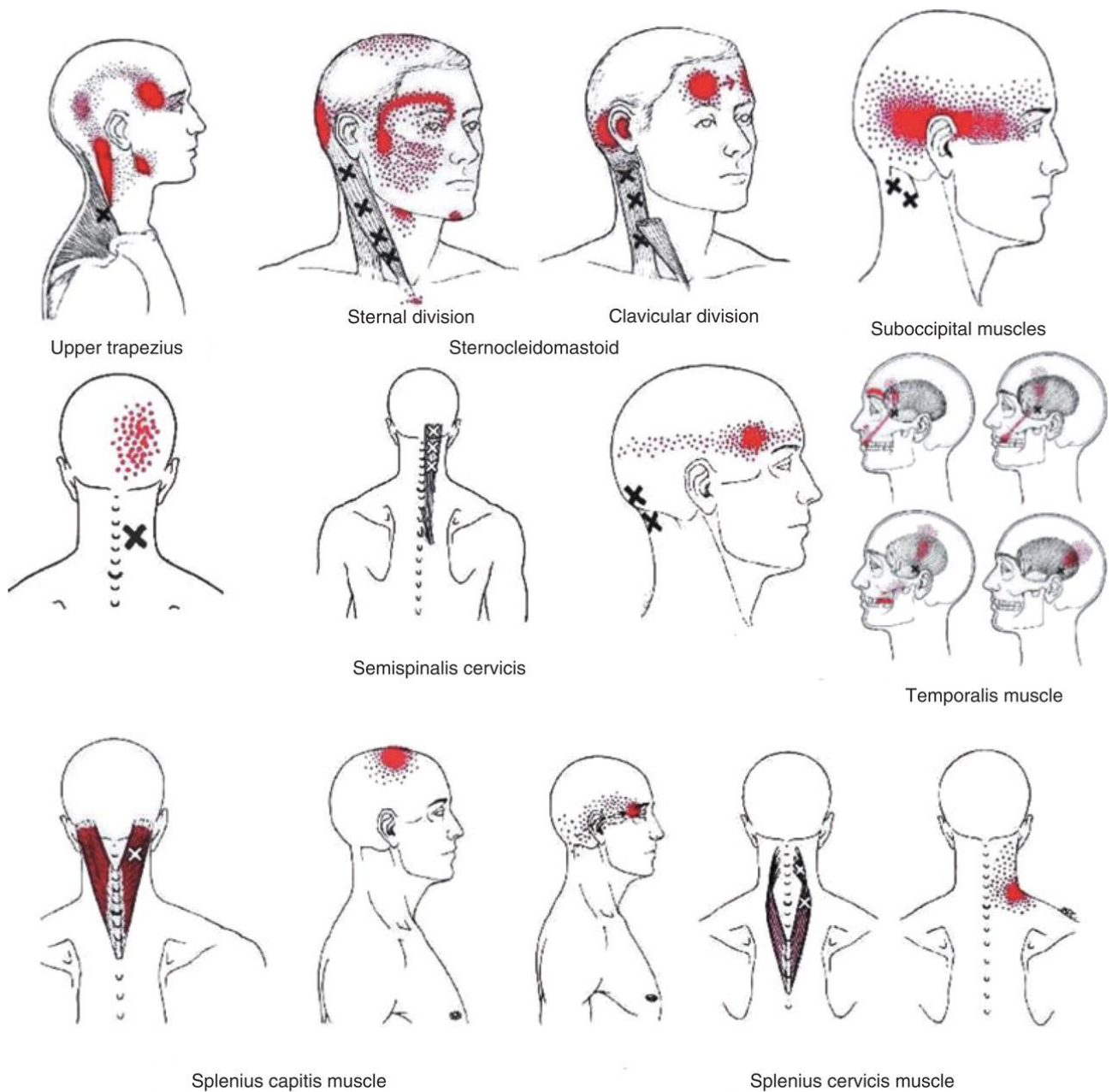


Figure 8. Muscles incriminés le plus fréquemment dans les céphalées de tension. Tiré de Travell and Simons' Trigger Point Flip Charts 1 Chrt Edition by Janet Travell MD , David Simons.

Electroacupunctuur en spanningshoofdpijn

Fysiopathologie

De spanningshoofdpijn is de meest voorkomende in de algemene bevolking[14] en de tweede meest voorkomende pathologie in de wereld[71].

De definitie is een bilaterale gemiddelde hoofdpijn, niet pulsatieel en zonder bijkomende tekens (zie tabel 4) die sporadisch is wanneer het gaat over 1 dag per maand, frequent wanneer 1 dag tot 14 dagen per maand en chronisch wanneer ze langer dan 15 dagen per maand duren.

Deze indeling laat toe de fysiopathologie uit te leggen en dus ook verschillende behandelingen vermits de sporadische of weinig frequente spanningshoofdpijn vooral perifere nociceptieve mechanismen hebben terwijl de frequente of chronische vormen ook centrale nociceptieve mechanismen hebben [72].

De eerste groep zullen we dus enkel behandelen wanneer ze zich voordoen terwijl we de tweede groep beter profylactisch behandeld wordt. Myofasciale nociceptoren die hyperactief werden of perifere hypersensibilisatie zijn de essentiële oorzaken van spanningshoofdpijn. Zij hebben een aantal actieve en latente myofasciale triggerpunten die duidelijk in hoger aantal zijn dan bij mensen zonder hoofdpijn, evenals een gebogen houding en een verminderde beweeglijkheid van de nek[74]. Deze musculaire gevoeligheid is terug te vinden bij alle patienten en is de uiting van de activatie van de perifere nociceptoren.

[75]. Deze nociceptoren zitten rond de bloedcapillairen van de skeletspieren, in de enthesen van de pezen en in de fasciae[72]. De spieren rond het hoofd zijn de m.frontalis, temporalis, de masseter, de pterygoïdeus, de sterno-cleido-mastoïdeus, de splenius en de trapezius (figuur 8)[14]. Hun maat van gevoeligheid buiten de crisissen houdt verband met de intensiteit en de frequentie van de crisissen en wordt uitvergroet tijdens een crisis. De chronisatie van deze spanningshoofd zou uitgelokt worden door langdurige nociceptieve stimuli in de myofasciae van de weefsels rond het hoofd, die verantwoordelijk zijn voor de hypersensibilisatie van de hogere centrale nociceptieve banen . Zoals vroeger reeds aangehaald komt deze hypersensibilisatie van een verhoogde facilitatie en een verminderde inhibitie van de pijnlijke transmissie thv de dorsale hoorn van het cervicale merg, van het STC. Maar ze is ook het resultaat van een verhoogde pijnlijke spanning van de spieren rond het hoofd wat een versterkende vicieuze cirkel vormt op dit niveau. Metingen van de pijndrempel hebben trouwens een veralgemeende hyperalgesie bij chronische spanningshoofdpijn terwijl de inhibitorische nociceptieve diffuse controle (NIDC) bij deze patienten gedaald is [76].

Op dezelfde manier zijn de thermische en elektrische drempels verlaagd bij mensen met chronische spanningshoofdpijn wat duidt op een pathologische centrale interpretatie van de perifere informatie[77]. De NO zou een centrale rol kunnen spelen in de pathofysiologie van de spanningshoofdpijn en nieuwe behandelingen die de anti-nociceptieve effecten van NOSynthase-inhibitoren beogen worden bestudeerd[76]. In tegenstelling met patienten met migraine hebben de patienten met spanningshoofdpijn geen significantief verschil in de serologische dosis van N-acetyl-aspartaat (een merker van neuronale dysfunctie) of van BDNF (brain derived neurotropic factor) die met de CGRP communiceert in d-het STC[78,79].

In tegenstelling met migraine lijken erfelijke factoren geen rol te spelen in de pathogenese van sporadische spanningshoofdpijn. Maar bij de chronische spanningshoofdpijn werd in een studie aangetoond dat de ouders van de eerste graad een verhoogd risico hadden van 3 maal om ook van spanningshoofdpijn te lijden in vergelijking met de algemene bevolking, wat toch een genetische factor laat vermoeden[80].

Plaats van de EA in de behandeling van spanningshoofdpijn.

Behandeling van acute gevallen

In tegenstelling met migraine heeft men geen bewijs dat het vroegtijdig toedienen van analgetica een betere behandeling van de crisissen tot gevolg heeft maar het principe wordt toch toegepast. Niets bewijst ook dat men onmiddellijk de maximale dosis analgetica moet geven en in de praktijk moet voor iedere patiënt de juiste dosis gezocht worden. De efficiëntie van analgetica vermindert proportioneel met de frequentie van de aanvallen.. Wanneer de frequentie vermeerderd zullen stress en angst comorbiede systematische symptomen

worden waarvoor analgetica niet efficiënt zijn[81]. De literatuur bewijst de efficiëntie van NSAID's, van paracetamol en van aspirine voor het behandelen van acute crisissen van spanningshoofdpijn[82]. De NSAID's zijn een eerste keuze want ze geven zelf minder aanleiding tot hoofdpijn die uitgelokt wordt door het nemen van de medicatie. Eender welke molecule van NSAID's werkt goed[83]. Ze lijken efficiënter dan paracetamol[84]. Ze werken op de inflammatie die de activiteit van de nociceptoren uitlokt en onderhoudt, zelfs wanneer de studies niet overeenkomen wat betreft de aanwezigheid van inflammatie in de betrokken spieren[85]. Sommige experts geven aspirine de voorkeur als eerste behandeling maar weinig studies vergelijken aspirine met andere analgetica. Wanneer een monotherapie niet efficiënt is wordt cafeïne toegevoegd wat de efficiëntie verhoogt[86]. Maar NSAID's hebben neveneffecten op de coagulatie of op de nierfunctie wat voor sommige patiënten een risico inhoudt. De acupunctuur werkt in op de perifere musculaire inflammatie door lokale factoren te moduleren[59]. Ze heeft ook een anti-inflammatoire functie thv het STC door op de n.vagus te werken[60]. Vermits acupunctuur geen neveneffecten heeft is ze nuttig bij patiënten die contra-indicaties hebben om medicamenteus behandeld te worden. Acupunctuur werkt ook in op de stress en de angst hetgeen comorbiede factoren zijn die niet reageren op analgetica van de eerste lijn[87].

Preventieve behandeling tussen de crisissen.

De redenen om een preventieve behandeling in te stellen zijn dezelfde als bij migraine : de frequentie verminderen, de ernst en de duur van de crisissen, de verbetering van het therapeutisch antwoord op de behandeling bij crisis en dus een verbetering van de levenskwaliteit. Een preventieve behandeling is dus aan te raden wanneer de crisissen frequent of chronisch zijn, lang duren en de patient inactief maken. Wanneer de patiënten slechts gedeeltelijk aan deze behandeling beantwoorden kan acupunctuur bij de behandeling gevoegd worden met het oog op een beter resultaat[88]. Maar de studies hieromtrent zijn beperkt en enkel amitriptyline, een tricyclisch antidepressivum is voldoende bestudeerd [89]. Zoals bij chronische migraine vindt men medicaties terug die niet-specifiek op de centrale hypersensibilisatie werken zoals tricyclische anti-depressiva, venlafaxine of andere epileptica zoals topiramaat en gabapentine. De antidepressiva werken op de modulatie van de pijnbanen door niet-specifiek te zorgen voor de inhibitie van de re-uptake van serotonine en noradrenaline. De negatieve resultaten van de selectieve inhibitoren van de serotonine suggereren dat andere mechanismen zoals het antagoniseren van receptor NMDA de analgetische werking van tricyclische antidepressiva verklaren. De amitriptyline vermindert de gevoeligheid van de spieren rond het hoofd en dus de perifere nociceptie wat de centrale hypersensibilisatie ook vermindert [90]. Andere behandelingen proberen ook de herhaling van de perifere nociceptieve boodschap te verminderen met het oog op het doen dalen van de centrale hypersensibiliteit. Het gaat hier over tizanidine, een musculaire relaxans en een anti-spasmodicum maar de resultaten van het gebruik van deze drug zijn niet sluitend en laten niet toe deze behandeling aan te raden[91]. De inactivatie van Trigger points door injectie moeten bevestigd worden maar sommige CRS suggereren reeds dat het injecteren van lidocaïne de frequentie van de crisissen kan verminderen[92]. Maar de injectie van botulinumtoxine bleek geen voordeel te hebben in de preventieve behandeling van spanningshoofdpijn[93].

Sinds lang is de efficiëntie van acupunctuur aangetoond om Trigger points te desactiveren[94]. In verschillende meta-analyses werd zijn efficiëntie aangetoond in de preventieve behandeling van spanningshoofdpijn zelfs al ziet men zagezegd geen verschil tussen reële acupunctuur en sham acupunctuur zoals in de laatste review van 2012 beweerd wordt[13]. Deze review beweert echter ook dat EA veel efficiënter is dan sham acupunctuur. EA is bijzonder efficiënt in het desactiveren van de myofasciale triggerpoints[95]. Er is ook een zekere correlatie tussen de Triggerpoints rond het hoofd en de punten die klassiek in de acupunctuur gebruikt worden volgens sommige auteurs (zie tabel 5)[96]. EA vermijdt secundaire nevenwerkingen en kan dus voorgesteld worden bij patiënten die geen medicatie verdragen of die niet willen of als complement bij een medicamenteuze therapie die niet afdoende is.

Table 5. Correlations entre points gâchettes des muscles peri-craniens et les points d'acupuncture
Tiré de Melzack, Pain. 1977; 3: 3-23 (référence 95).

Point gâchette	Innervation	Point d'acupuncture
Frontal	V1 (ophtalmique)	14VB <i>yangbai</i>
Temporal	V3 (auriculotemporal)	22TR <i>heliao</i> 23TR <i>sizhukong</i> <i>taiyang</i>
Masséter	V3 (maxillaire)	6E <i>jiache</i> , superficiel 7E <i>xiaguan</i> , superficiel
Ptérisgoïde	V3 (maxillaire)	6E <i>jiache</i> , profond 7E <i>xiaguan</i> , profond
Sterno-cléido-mastoidien (claviculaire)	Branches C2-8	16IG <i>tianchuang</i>
Sterno-cléido-mastoidien (sternal)	XI (nerf accessoire)	18GI <i>futu</i> 9E, <i>renying</i>
Splénius capitis	Branches C1-T1	10V <i>tianzhu</i> 20VB <i>fengchi</i>
Splénius cervicis	Branches C3-5	15IG <i>jianzhongshu</i> <i>huatuoqiaji</i> cervicaux
Trapèze (portion supérieure)	XI et branches C3-4	VB21 <i>jianjing</i> 15TR <i>tianliao</i>

Electroacupuncture en autonome trigeminus hoofdpijn

Fysiopathologie

De autonome trigeminus hoofdpijn brengt een geheel van primaire hoofdpijnen samen met unilaterale trigeminuspijn en autonome homolaterale symptomen zoals tranen en nasale secreties en/of myosis, ptosis of chemosis. Naargelang de duur en de frequentie van de crisissen worden er verschillende syndromen onderscheiden (tabel 6).

De fysiopathologische modellen zijn nog niet met zekerheid bepaald maar moeten de pijn en de autonome letsels uitleggen. De unilaterale ernstige pijn is de weergave van de eerste tak van de n.trigeminus terwijl de tranen en de rhinorree te wijten zijn aan de parasympatische activatie van de n.facialis[97]. De orthosympatische paralyse kan veroorzaakt worden door de verbluffing van de post-ganglionnaire vezels van de plexys carotis[98]. De vigerende theorie beschrijft de activatie van de hypothalamus die secundair de activatie van het STC en de trigemino-autonome reflexen activeert via het MLB(mediane longitudinale

bandje) of via een trigemino-hypothalamische baan.

De posterieure hypothalamus wordt al lang erkend als een actor in de pathofysiologie van de autonome hoofdpijn[99]. Men vindt seizoensgebonden variaties, regelmatige crisissen en cyclische remissies wat doet vermoeden dat het bioritme dat huist in de hypothalamus een rol speelt[100].

Dierproeven hebben aangetoond dat de hypothalamus geïmpliceerd wordt in de anti-nociceptieve modulaties en de autonome antwoorden, dat er connecties zijn met het STC[101] en dat hij geactiveerd wordt bij acute crisissen zoals alle hogere structuren geïmpliceerd worden in de perceptie van pijn[102].

Bij de mens heeft de fMNR aangetoond dat de posterieure hypothalamus geactiveerd wordt bij autonome hoofdpijn[103]. Het bestaan van trigeminus-autonome reflexen is goed gekend in dierenexperimenten[104]. Deze liggen aan de basis van normale fysiologische reflexen als antwoord op de gelaatpijnen zoals het tranen. Autonome reflexen die de hoofdpijn vergezellen zijn reeds beschreven in geval van migraine maar hier is de unilateraliteit steeds aanwezig welke ook de korte duur of de intensiteit van de autonome ontladingen is[105]. De intensiteit van de autonome symptomen getuigt misschien van een centrale desinhibitie van deze trigemino-autonome reflexen. De orthosympatische reflex die verantwoordelijk is voor het Claude Bernard Horner syndroom zou men kunnen uitleggen als de nerveuze inflammatie van de wanden van de sinus cavernus, de enige anatomische locatie die de C en orthosympatische vezels van het STC impliceert[106].

De inflammatie veroorzaakt door de trigemino-vasculaire efferenten zou het veineuze terugkeren naar de sinus kunnen verhinderen en dus de sympatische vezels die de a.carotis interna in zijn intracaverneus traject kunnen irriteren[107] wat verklaart dat de pijn unilateraal is en behoort tot de eerste tak van de trigeminus en het slecht functioneren van de homolaterale orthosympaticus.

Plaats van de EA in het behandelen van de autonome trigeminus hoofdpijn

Behandeling van de crisis

De behandeling is empirisch en berust niet op de fysiopathologie van de autonome hoofdpijn.

Zuurstofoediening[108] en de subcutane sumatriptan[109] zijn de eerste keuzes bij de acute behandeling zelfs al zijn er weinig RCS die dit bevestigen en dat het succes ongeveer 70% is tenopzichte van 20 à 30% voor placebo .

Enkele studies spreken over het toedienen van ocreotide intra-nasaal, een analoog van somatostatine. Dit is efficiënt in 50% van de gevallen tegenover 1 op 3 voor placebo-effect[110]. Zonder vergeleken te zijn geworden met triptanen zou ocreotide minder snel en minder efficiënt zijn dan triptanen en wordt het dus niet aangeraden. Anekdotische studies van de effecten van acupunctuur op de crisissen van autonome hoofdpijn bestaan en worden besproken in de volgende paragraaf.

Table 6. Critères cliniques des céphalées trigémiques autonomiques selon l'IHS.
Tiré de référence 14.

	Algies vasculaires de la face	Hémicranie paroxystique	SUNCT and SUNA	Hemicrania continua
Sexe (femme/homme)	1:3 à 1:7	1:1 à 2.7:1	1:1.5	2:1
Douleur				
Type	Elancements invalidants	Elancements lancinants et en pics aigus	Brûlure, élancements en pics aigus	Pression lancinante, sourde, brûlures
Sévérité	Atroce	Atroce	Sévère à atroce	Modérée à sévère
Site	Orbital, temporal	Orbital, temporal	Périorbitaire	Orbital, frontal, temporal, rarement occipital
Fréquence	1 /2 jours à 8/ jour	1 à 40 / jour (>5/ jour plus de la moitié du temps)	1 à 200/ jour	Continu avec exacerbations
Durée des crises	15 à 180 minutes	2 à 30 minutes	1 à 600 secondes	Mois à années
Symptômes autonomiques	Oui	Oui	Oui	Oui
Agitation	Oui	Oui	fréquent	Oui
Signes de migraines (nausées, photo-ou phonophobia)	Oui	Oui	Rare	Fréquent
Déclenché par l'alcool	Oui	Occasionnel	Non	Occasionnel
Gâchette cutanée	Non	Rare	Oui	Non
Traitement				
Aigu (crise)	Sumatriptan sc ou nasal	Oxygène	Lidocaïne iv	Rien
Prophylactique	Verapamil Methysergide Lithium	Indométhacine	Lamotrigine, Topiramate Gabapentine	Indométhacine

SUNCT: short-lasting unilateral neuralgiform pain with conjunctival injection and tearing; SUNA: short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms.

Tabel 7, De acupunctuurpunten die het meest gebruikt worden in EA

Punten die op de efferenten van het sfeno-palatino-ganglion werken
Punten die op de n.occipitalis inwerken
Punten die inwerken op de eerste tak van de trigeminus
Punten die inwerken op de derde tak van de trigeminus
Punten die inwerken op de hypothalamus

neiyangxiang /EX-HN9
Ga20, fenchi
Ga14, yangbai
TAIYANG
DID4, Hegu
Ma36, Suzanli
MI6, sanyinjiao
Le3, taichong

Frequentie 100Hz

30 minuten sessies

Ritme : de eerste 2 weken 2 maal, de 8 volgende weken 1 maal en dan 1 maal de volgende 2 weken

Preventieve behandeling

moet gebeuren vanaf er frequente crisissen optreden om niet steeds een acute behandeling te moeten geven en zo een overdosis medicatie te bekomen dewelke nefast is voor ongewenste effecten. Verapamil geeft een goede preventieve behandeling maar zijn gebruik is gebaseerd op één enkel RCS van 30 patienten die een efficiëntie van slechts 80% aantoonde om de crisissen met 50% te doen afnemen tenopzichte van een placebo groep waar geen vermindering optreedt.[111]. Andere therapieën zijn corticoiden toedienen, lithium, topiramaat.

In zeer moeilijke gevallen wordt voorgesteld trigeminus vezels te vernietigen maar op lange termijn zijn er geen goede resultaten en geven ze zelfs paradoxale pijnen [112].

Soms wordt een lokaal anestheticum ingespoten of corticoiden thv de nervus occipitalis met een zeker succes[[113]. Recent wordt de n.occipitalis periodisch of continu met geïmplanteerde elektroden gestimuleerd en lijkt dit positieve effecten te hebben op de profylaxe van de crisissen[114]. Het STC krijgt afferenten van de eerste cervikale wortels die de n.occipitalis voortbrengen. Het mechanisme zou berusten op reflex inhibitie van het STC door de perifere stimulatie. We worden dus aangespoord om Ga20, fenchi in acupunctuur te gebruiken want dit punt ligt dicht bij de n.occipitalis.

Een andere aanmoedigende interventionele techniek bestaat erin met hoge frequentie sfero-palatinum ganglion te stimuleren met een implantaat van een neuro-stimulator die aangestuurd wordt door de patiënt zelf[115]. We werken hier in op een reflex van de parasympathische banen van de superieure speekselkernen die met dit ganglion in verbinding staan. Sommige auteurs halen deze resultaten aan om EA van intra-nasale punten te promoten nl. *neiyangxiang*, een *extra-meridiaanpunt*, om dezelfde reflexen te stimuleren[3]. De stimulatie van de infero-posterieure hypothalamus lijkt een veelbelovende techniek maar het zal wat duren eer deze techniek gevalideerd wordt want ze wordt weinig toegepast. Men moet een elektrode diep in de hersenen inplanten wat niet evident is[116].

Indirect worden we aangemoedigd om EA te gebruiken van distale punten zoals Ma36 (Suzanli) en DID4 (Hegu) die op de thalamus inspelen zoals vele studies hebben aangetoond[64]. Weinig studies zijn beschikbaar betreffende de behandeling van primaire hoofdpijn met elektro-acupunctuur. Onlangs hebben auteurs bij 4 patiënten de efficiëntie van gewone acupunctuur aangetoond bij 4 patiënten die geplaagd werden met vasculaire pijn in het gelaat als supplement op verapamil[117]. Dit is trouwens de enige studie die weergeeft welke punten gebruikt werden, de duur en het ritme van de sessies voor deze indicatie. Taiyang, Ga14 *yangbai*, (beiden aan de kant van de aandoening), Ga20 *fenchi*, DID4, hegu, Le2, xingjiang, Mi6, *sanyinjiao* en Ma36, *suzanli* (allemaal bilateraal). De sessies duren 20 minuten en telkens werd de DeQi opgezocht. Er wordt 2 maal per week behandeld in de eerste 2 weken, 1 maal per week in de volgende 8 weken en dan 1 sessie in de 2 weken die volgen.

Men kan dus een protocol uitbouwen om met EA autonome hoofdpijn te behandelen (tabel 7).

Besluit

Alle primaire hoofdpijnen worden uitgelokt door de activatie van het STC. Doorzicht in zijn functionering en in de mechanismen die de uitdrukking ervan reguleren laat toe specifieke medicatie en niet-medicamenteuze middelen te selecteren. De acupunctuur en de EA in het bijzonder werken in op de hypersensibilisatie mechanismen van dit complex en kan dus aangewend worden om acute hoofdpijn te behandelen.

De EA werkt ook in op de hypersensibilisatie van de superieure centra die determinerend zijn in het chronisch worden van de hoofdpijn.

EA kan dus bijdragen in het beter werken van de conventionele behandelingen terwijl er geen bijkomende nevenwerkingen zijn, andere dan die door de medicatie.

Door de mechanismen van de activatie van het STC beter te omschrijven in geval van migraine, spanningshoofdpijn en autonome hoofdpijn en door de specifieke behandelingen te omschrijven toont dit overzicht aan dat EA gunstig werkt in geval van deze pathologieën wanneer ze alleen wordt aangewend of in combinatie met conventionele (medicamenteuze) behandelingen.

Referenties

1. Dalle R. Neurobiologie de la douleur trigéminal. *Médecine/Sciences*. 2003;19: 567-574.
2. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000 May. 47(5):614-24.
3. Mayor D. *Electroacupuncture. A Practical Manual and Resource*. Churchill Livingstone, Edinburgh 2007
4. Coghill RWE, Jerabek J 1994 *A Textbook of Magnetotherapy: Theoretical, fundamental, and practical aspects of the therapeutic use of static, sinusoidal, and pulsed magnetic fields and low frequencies*. Coghill Research Laboratories, Pontypool, Wales
5. Heidenreich. Thermometric objectivation of the electroacupuncture in the treatment of headache. *Zeitschrift für Physiotherapy* 1987;39(3) :177-82
6. Lazzari C, Anzola GP, Di Monda V, Poloni A Changes in the activity of plasma beta-endorphin-like-immunoreactivity induced by transcutaneous stimulation of the brain. *Bolletino della Società Italiana Biologia Sperimentale*. 1983 Nov 30; 59(11): 1704-10
7. Kuang PG 1989 Five necessities in acupuncture and research on their mechanism - Kuang Peigen's clinical experience. In: Chen YB, Deng LY, with Zhang K (eds) *Essentials of Contemporary Chinese Acupuncturists' Clinical Experience*. Foreign Languages Press, Beijing, 106-19
8. Rapport 153b du KCE Etat des lieux de l'acupuncture en Belgique. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. 2011. https://kce.fgov.be/sites/.../kce_153b_acupuncture_en_belgique_0.pdf
9. ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P Acupuncture and chronic pain: A criteria-based meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1990; 43(11): 1191-9
10. Ernst E Low back pain: a systematic review. *Acupuncture and Science: Fundamental contradiction or creative tension? A research workshop*. Novartis Foundation, London, 2001 March 5
11. Hester J 1998 Acupuncture in the pain clinic. In: Filshie J, White A (eds) *Medical Acupuncture: A western scientific approach*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 319-40
12. Melchart D, Linde K, Fischer P, Berman B, White A, Vickers A, Allais G 2002 Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Update Software, Oxford (issue 3)
13. Hao XA1, Xue CC, Dong L, Zheng Z Factors associated with conflicting findings on acupuncture for tension-type headache: qualitative and quantitative analyses *J Altern Complement Med*. 2013 Apr;19(4):285-97.
14. The Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
15. Géraud G, Donnet A. Migraine and hypothalamus [Article in French] *Rev Neurol (Paris)*. 2013 May;169(5):372-9.
16. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and the Other Facial Pain*. New York: Oxford University Press, Inc; 2001: 57-72.
17. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001;89(2-3):107.
18. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357(9261):1016
19. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006;37(7):1765.
20. Martin RS, Martin GR. Investigations into migraine pathogenesis: time course for effects of m-CPP, BW723C86 or glyceryl trinitrate on appearance of Fos-like immunoreactivity in rat trigeminal nucleus caudalis (TNC). *Cephalalgia*. 2001;21: 46-52.
21. Cutrer FM, Limmroth V, Ayata G, et al. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin. *Br J Pharmacol*. 1995;116(3):199-204.
22. Sheng LL, Nishiyama K, Honda T, et al. Suppressive effects of Neiting acupuncture on toothache: an experimental analysis on Fos expression evoked by tooth pulp stimulation in the trigeminal subnucleus pars caudalis and the periaqueductal gray of rats. *Neurosci Res*. 2000;38: 331-339.
23. Toda K. Changes of the jaw opening reflex activity by electroacupuncture stimulation in rat. *Am J Chin Med*. 1981;9: 236-242.
24. Toda K, Iriki A, Tanaka H. Jaw opening reflex affected by electroacupuncture in rat. *Neurosci Lett*. 1981;25: 161-166.
25. Cutrer CM. Pain-sensitive cranial structures: chemical anatomy. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and the Other Facial Pain*. New York: Oxford University Press, Inc; 2001: 50-56.
26. Zhou Z, He L, Zhou J. Expression of C-fos protein in CNS following electroacupuncture of the "quanliao" and the electrostimulation of the rat tail. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1993;18: 14-20.
27. Liu X, Zhu B, Zhang SX. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism

of nucleus raphe magnus. *Pain*. 1986;24: 383-396.

28. Kaube H, Keay K, Hoskin KL, *et al*. Expression of c-fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus caudalis and high cervical cord following stimulation of the sagittal sinus in the cat. *Brain Res*. 629: 95-102

29. Yu Y, Zhou S, Liu LG. Distribution of met-enkephalin and its changes in cervical spinal cord and medulla oblongata of dog during operation under acupuncture anesthesia. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1985;10: 289-294.

30. Ji RR, Zhang Q, Han JS. Electroacupuncture enhances enkephalin mRNA expression in the spinal cord and medulla, and in situ hybridization study. *Sheng Li Xue Bao*. 1993;45: 395-399.

31. Pomeranz B. Scientific basis of acupuncture. In: Stux G, Pomeranz B, eds. *Basics of Acupuncture*. 1st Edition. New York: Springer-Verlag; 1995: 4-60.

32. Lee JH, Beitz AJ. The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain*. 1993;52: 11-28.

33. Nappi G, Facchinetti F, Bono G, *et al*. Plasma opioid levels in post-traumatic chronic headache and trigeminal neuralgia: maintained response to acupuncture. *Headache*. 1982;22: 276-279.

34. Pintov S, Lahat E, Alstein M, *et al*. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol*. 1997;17: 129-133.

35. Hardebo JE, Ekman R, Eriksson M. Low CSF met-enkephalin levels in cluster headache are elevated by acupuncture. *Headache*. 1989;29: 494-497.

36. Chen B. Effect of acupuncture on serum magnesium level in treatment of migraine. *J Trad Chin Med*. 2000;20: 126-127.

37. Zhao C, Stillman C. New developments in the pharmacotherapy of tension-type headaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4: 2229-2237.

38. Dung, Houchi; Clogston, Curtis P.; Dunn, Joeming W. *Acupuncture: An Anatomical-Based Approach*
Editeur : CRC Press., 2004

39. Chen KZ. Insomnia. *International Journal of Clinical Acupuncture*. 1995; 6(3): 289-94.

40. Sluka, K.A. and D. Walsh, Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*, 2003. 4(3): p. 109-21.

41. Migraine et algies de la face. CEN - Collège des Enseignants en Neurologie - <http://www.cen-neurologie.asso.fr>

42. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865.

43. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193.

44. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357(9261):1016.

45. Géraud G(1), Donnet A. *Rev Neurol (Paris)*. Migraine et hypothalamus 2013 May;169(5):372-9

46. Bernard JF, Peschanski M, Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neurosci Lett*. 1989;100(1-3):83.

47. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001;57(1):132.

48. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM *et al*. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687.

49. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar;339(6123):1092-5.

50. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009 Aug. 8(8):718-23.

51. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP, Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*. 2000;284(20):2599.

52. MacGregor EA. In the clinic. *Migraine*. *Ann Intern Med*. 2013;159(9): 5.

53. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. 2015;55(6):778.

54. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology*. 2000;54(8):1553.
55. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000;60(6):1259.
56. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004;56(3):371.
57. Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *Am J Med*. 2002;112(2):135.
58. <http://www.acupuncture.org.uk/a-to-z-of-conditions/a-to-z-of-conditions/migraines.html>
59. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm*. 2003 Apr;12(2):59-69.
60. Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther*. 2007 Sep;6(3):251-7.
61. Park K.-H. Kim H.-J. Baek S.-Y. Cho B.-M. Yoo T.-W. Effect of acupuncture on blood flow velocity and volume in common carotid and vertebral arteries in migraine patients. *Medical Acupuncture*. 2009; 21(1):47-54.
62. Shi H, Li JH, Ji CF, Shang HY, Qiu EC et al. Effect of electroacupuncture on cortical spreading depression and plasma CGRP and substance P contents in migraine rats. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2010 Feb;35(1):17-21.
63. Zhong G.-W. Li W. Effects of acupuncture on 5-hydroxytryptamine 1F and inducible nitric oxide synthase gene expression in the brain of migraine rats. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*. 2007;11(29):5761-5764.
64. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008 Aug;85(4):355-75.
65. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337.
66. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation*. 2005;112(15):2301.
67. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ*. 2010;182(7):E269.
68. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. GERAC Migraine Study Group. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):310.
69. Meissner K, Fässler M, Rücker G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov;173(21):1941-51.
70. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013 Feb;80(8):697-704.
71. Martelletti P, Birbeck GL, Katsarava Z, Jensen RH, Stovner LJ, Steiner TJ. The Global Burden of Disease survey 2010, Lifting The Burden and thinking outside-the-box on headache disorders. *J Headache Pain*. 2013 Dec;14(1):13.
72. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486.
73. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(6):460.
74. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. *Headache*. 2007 May;47(5):662-72.
75. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(6):415.
76. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache*. 2011;51(2):262.
77. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1989;38(2):203.
78. de Tommaso M, Ceci E, Pica C, Trojano M, Delussi M, Franco G, Livrea P, Ruggieri M. Serum levels of N-acetylaspartate in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2012 Jul;13(5):389-94.

79.
Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, Broessner G. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*. 2012 Aug;13(6):469-75.
80.
Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999;19(4):207.
81.
Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995;15(1):45.
82.
Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Bendtsen L. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain*. 2014;155(11):2220-83.
83.
Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res*. 1995;21(3):89.
84.
Mehlich DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache*. 1998;38(8):579.
85.
Ashina M, Stalknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Schifter S, Galbo H, et al. Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2003;23(2):109.
86. Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, Tavolato B, Trenti T, Uslenghi C, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol*. 2005;12(10):759.
87. Lee B et al. Effects of acupuncture on chronic corticosterone-induced depression-like behavior and expression of neuropeptide Y in the rats. *Neuroscience Letters* 2009; 453: 151-6.
88. Bendtsen L, Jensen R. Treating tension-type headache -- an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:1099.
89.
Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Fam Pract* 2010; 27:151.
90.
Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000; 20:603.
91.
Warner JS. Tizanidine is not a cure for chronic daily headache. *Headache* 2003; 43:296; author reply 296.
92.
Karadaş Ö, Gül HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain* 2013; 14:44.
93.
Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1736.
94.
Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jul;79(7):863-72.
95. Chu J, Schwartz I. The muscle twitch in myofascial pain relief: effects of acupuncture and other needling methods. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2002 Jul-Aug;42(5):307-11.
96.
Melzack R. Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications. *Pain*. 1977; 3: 3-23.
97.
Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994;117 (Pt 3):427.
98.
Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006;26(6):633.
99.
Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):755.
100.
Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia*. 1987;7 Suppl 6:76.
101.
Malick A, Burstein R. Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol*. 1998;400(1):125.
102.
Benjamin L, Levy MJ, Lasalandra MP, Knight YE, Akerman S, Classey JD, et al. Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiol Dis*. 2004;16(3):500.
103.
Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 2004;62(3):516.
104.
May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(2):115.
105.
Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia*.

2001;21(2):82.
106.
Hardebo JE. Activation of pain fibers to the internal carotid artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache*. 1991;31(5):314.
107.
May A, Büchel C, Bahra A, Goadsby PJ, Frackowiak RS. Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: A PET study. *Neuroimage*. 1999;9(5):453.
108.
Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: a review. *Cephalalgia*. 2014;34(13):1079.
109.
Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
110.
Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebocontrolled double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 2004;56(4):488.
111.
Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54(6):1382.
112.
Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache.. *Neurology*. 2003;60(8):1360.
113.
Gantenbein AR, Lutz NJ, Riederer F, Sándor PS. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2012;32(8):630.
114 .
Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011;51(8):1191.
115.
Jürgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, Hillerup S, Láinez MJ, Assaf AT, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*. 2014;34(13):1100.
116.
Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11(1):23.
117.
Fofi L, Allais G, Quirico PE, Rolando S, Borgogno P, Barbanti P, et al. Acupuncture in cluster headache: four cases and review of the literature. *Neurol Sci*. 2014 May;35 Suppl 1:195-8.