

頭痛電子報第 115 期

台灣頭痛學會網站：<http://www.taiwanheadache.com.tw/>

發刊日期：民國 103 年 2 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

中樞神經敏感化與頭痛 -----賴資賢醫師

IHS 臨床或基礎頭痛醫學研究員獎學金申請

研討會訊息-----2014 第 1 次北區頭痛讀書會

中區頭痛讀書會

2014 年北中南區頭痛春季再教育

本期內容由賴資賢醫師提供，介紹「中樞神經敏感化與頭痛」。希望藉由本文能讓大家對中樞神經敏感化在頭痛發作機轉上所扮演的角色有更進一步的了解。

電子報主編：楊鈞百醫師

秘書處報告：

IHS再度來函提醒欲申請研究員獎學金補助的人員，請記得截止日期是今年四月一日，詳情如所附文件。另外4th European Headache and Migraine Trust International Congress於今年九月在丹麥哥本哈根舉行，已經開始接受註冊和論文報名，請見[連結](#)。

中北區頭痛讀書會將於民國103年2月22、23日分別在台中、台北舉行，會議免報名，歡迎參加。

2014年春季頭痛再教育研討會將於3月間分別於北、中、南三區舉行，本次主題為腦壓相關之頭痛，並有各類頭痛的新知，詳細內容及介紹請見後附，本活動免報名，歡迎直接前往參加。

台灣頭痛學會 敬啟

中樞神經敏感化與頭痛

作者：台北亞東醫院神經內科 賴資賢醫師

一、前言

所謂中樞神經敏感化(central sensitization)，指的是「中樞神經系統的神經訊號增強，所導致的疼痛敏感」的現象(1,2)。中樞神經敏感化被認為是許多慢性疼痛的機制之一，適當了解這個問題，可能有助於我們預防包含頭痛在內的各種疼痛的慢性化，並發展相關的治療。本文主要是參考 Woolf 發表於 2011 年的回顧文獻(1)。

二、何謂中樞神經敏感化及其發現歷史

回顧西方對疼痛的研究，中古時期的歐洲認為痛的感覺是由心所產生的。文藝復興時期，笛卡兒首先提出疼痛是由神經傳到腦部產生，此時認為痛覺的訊息傳導是單一方向性的(3)。遲至 1965 年，由 Melzack 和 Wall 等人提出的脊椎閘門控制理論(spinal gate control theory)，可以算是開啟中樞神經系統調節末梢神經訊息的啟蒙(4)。此後我們對於中樞神經調節疼痛的機制知道的越來越多，例如：腦內啡(endorphine)、DNIC (diffuse noxious inhibitory control)等等(5,6)。相對於上述中樞神經的研究，1970 年代還有一群科學家發現末梢的發炎反應，可以造成疼痛的加劇，被稱為周邊敏感化現象(peripheral sensitization)(7)。

中樞神經的敏感化現象，一般認為最早是由 Woolf 於 1983 年所發現。他給予痛覺受器(nociceptors)低頻率(1-10 Hz)，持續 10-20 秒的電刺激，能夠造成脊髓的背角神經元(dorsal horn neurons)的突觸傳遞的效率(synaptic efficacy)加強。此變化有以下幾個特點：首先，它能在原本的電刺激停止後持續約數十分鐘之久，很類似被認為是學習重要機制的長效增益作用(long term potentiation)。相對於長效增益作用是在同一種刺激型態下的加強(homosynaptic potentiation)，它可以引起背角神經元對其它種類的刺激，反應也加強(heterosynaptic potentiation)。舉例來說，給予觸覺本來不能引起痛覺，經過上述電刺激後，即便是輕觸也可以產生痛覺，這就非常類似臨床上神經痛病人常出現的觸痛感(allodynia)。

三、中樞敏感化之人體試驗

中樞神經敏感化在人體上的證據，首先由 La Motte 等人於 1991 年發表(8)。該實驗是以辣椒素(capsaicin)皮下注射進行，受試者首先會在注射部位感到熱辣的刺痛感(heat hyperalgesia)，可持續約 1-2 小時。此外，病人會有比較大範圍的觸痛感(dynamic tactile allodynia)，可持續數小時。最後，還有一個最大圈的刺痛(pinprick)敏感區，時間可以持續達 24 小時。La Motte 等人接著發表第二個實驗，證實原本只能引發無痛的觸感(non-painful tactile sensation)的電刺激，在辣椒素的

注射後，變成可以引發痛覺。使用利多卡因(lidocaine)麻痺末梢神經並不能阻斷這種痛覺，顯示這個現象並不是由周邊神經所引起(9)。類似的結果，也由其它的實驗者用芥子油(mustard oil)或電刺激等方式證實。

除了上述實驗以外，中樞神經敏感化所造成的結果，也可以用客觀的生物標記(biomarkers)偵測到。這包括痛覺引發的回縮反射(nociceptive withdrawal reflexes)以及大腦皮質對事件相關電位(event related potentials)的震幅加強，以及功能性磁共振造影(functional MRI)和腦磁圖(magnetoencephalography)感覺皮質的活性增加等等。

四、中樞神經敏感化的臨床表現

雖然在實驗中很容易證實中樞神經敏感化的存在，但在實際的臨床病人中，要確定病人的症狀是由中樞神經敏感化造成，則不是那麼容易。可能的症狀包括有：觸痛感(allodynia)、痛覺增加(hyperalgesia)、按時累積(temporal summation)、後感覺效果(sensory aftereffects)等等。更廣義地來說，任何感覺只要在它的強度、持續的時間、以及範圍上，超過預期應有的反應，都可能是因為中樞神經敏感化所造成(但也可能是中樞神經抑制功能的減弱)。這些比較不具特異性的變化可能包括：痛覺閾值(threshold)的降低、對痛刺激反應的增強、刺激後仍然有痛覺，以及原本正常的組織也出現感覺敏感化等等。上述的變化也有可能是周邊神經系統的改變造成，但兩者並不是互斥的。換言之，周邊神經的敏感化的存在，並不能排除中樞神經敏感化在其中扮演某種角色。

五、中樞神經敏感化與頭痛

可能伴隨有中樞神經敏感化的疾病很多，包括有關節(退化性關節炎、類風濕性關節炎、顳顎關節病變)、肌肉(纖維肌痛症及其它)、頭痛、以及各種神經痛等等。以下簡單介紹中樞神經敏感化與頭痛的關係。

(1) 緊縮型頭痛

關於頭痛可能有中樞神經敏感化的證據，首先可能來自緊縮型頭痛(tension-type headache)。研究顯示，病人即便在不頭痛時，頭部肌肉的壓痛感仍然比一般人來得強烈；在頭痛發作時，頭部肌肉的壓痛感更加增強，而且對熱痛(thermal pain)的閾值比對照組來得低(10)。

(2) 偏頭痛

關於中樞神經敏感化與頭痛的關係，最知名的例子可能是偏頭痛。Burstein等人發現，高達 79%的偏頭痛患者，在偏頭痛發作時有表皮的觸痛感，該觸痛感有時甚至可以超越頭部的範圍(11,12)。偏頭痛病人以電射誘發的表皮痛覺閾值較低；而偏頭痛病人的皮質事件相關電位的震幅，則比一般人增加。

(3) 慢性頭痛

在一個有 523 個原發性頭痛病人的研究中，痛覺的敏感化可以在緊縮型的病人中發現，而此傾向在慢性或頭痛比較頻繁的病人中更明顯，暗示中樞神經的敏感化可能和頭痛的慢性化有關(13)。在另一個長期追蹤的研究中，病人在還沒有頭痛時的閾值是正常的，但此閾值在病人有慢性緊縮性頭痛之後降低，顯示此痛覺敏感化是頻繁的頭痛產生的結果，而非原因(14)。另一個研究則發現，不論是慢性偏頭痛或慢性緊縮性頭痛，病人都有對壓力、痛覺、眨眼或痛覺反射閾值降低的現象，顯示中樞神經的敏感化可能是在各種不同的頭痛慢性化中，都扮演某種角色(15)。

結論

疼痛並不只是因為某種刺激，打開末梢神經的痛覺開關而已；相反地，它在某種程度上反應了中樞神經對痛覺反應迴路的敏感性。由末梢神經而來的刺激，會改變此中樞神經的迴路，導致本來不痛的感覺變成會痛，或是痛的感覺變得更痛、更久、或範圍更大。過去的研究已顯示，這樣的中樞神經敏感化出現在許多臨床的疾病當中。未來的研究宜著重於，甚麼樣的基因和環境的因素會導致中樞神經的敏感化，以及為何在某些病人身上會持續不退，導致疼痛的慢性化。此現象是許多臨床不可解的疼痛的一個可能機制，並提供未來可能的治療切入點。

Reference:

1. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-S15.
2. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686-8.
3. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology* 2008;23:371-80.
4. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
5. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-80.
6. Le Bars D, Chitour D, Kraus E, Clot AM, Dickenson AH, Besson JM. The effect of systemic morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat: evidence for a lifting of certain descending inhibitory controls of dorsal horn convergent neurones. *Brain Res* 1981;215:257-74.
7. Perl ER, Kumazawa T, Lynn B, Kenins P. Sensitization of high threshold receptors with unmyelinated (C) afferent fibers. *Prog Brain Res* 1976;43:263-77.

8. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66:190–211.
9. Torebjork HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992;448:765–80.
10. Jensen R. Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain* 1996;64:251–6.
11. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000;123:1703–9.
12. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614–24.
13. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain* 2006;123:19–27.
14. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain* 2008;137:623–30.
15. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008;9:295–300.



**International
Headache Society**

IHS Clinical and Basic Research Fellowships

The International Headache Society (IHS) is accepting applications for clinical and/or basic headache research fellowships. A combination of basic and clinical research is possible.

[APPLY NOW](#) if you are interested in enrolling in one of these international programmes.

Deadline: 1 April 2014

Please click [HERE to download the application information](#).

The successful applicant will receive the **maximum amount of GBP 50,000** to complete his/her 12-month fellowship programme. This award is designed to provide funding to cover the fellow's salary costs based on the local economic context of where the fellowship is taking place. Short-term fellowships from 3-6 months will also be considered.

IHS members are entitled to benefit from this and other exchange programmes. Our Society encourages the mobility of researchers and physicians within different institutions worldwide, to actively increase the knowledge base on headache disorders!

Tell your colleagues about the IHS Fellowship 2014!

Spread the word in your institution!

Deadline: 1 April 2014

To learn more please visit the [IHS website](#) or contact [Carol Taylor](#)

Company limited by guarantee, registered in England no. 2988368

Registered Charity no. 1042574

Registered office: 52-53 Russell Square, London, WC1B 4HP, UK

北區頭痛讀書會



親愛的醫師 您好:

很榮幸能邀請您參加"北區頭痛讀書會"(會議議程如下表)

衷心地期盼透過本次學術會議的交流，對於頭痛之治療能有所裨益。

竭誠地邀請您，並感謝您的支持!

祝 醫 安

時間：103 年 2 月 23 日 (星期日) 09:30~ 12:20

地點：老爺大飯店 B1 會議廳(台北市中山北路二段 37 之一號)

| 時間 | 主題 | 演講者 | 座長 |
|-------------|---------------------------|------------------|------------------|
| 09:20~09:30 | 簽到 | | |
| 09:30~09:40 | Opening | 王署君醫師 陽明大學 | |
| 09:40~10:20 | Fibromyalgia and Migraine | 劉虹余醫師 台北慈濟醫院 | 王署君醫師 陽明大學 |
| 10:20~11:00 | Migraine and Blood vessel | 鄭淳予醫師 台北榮民總醫院 | 傅中玲醫師 台北榮民總醫院 |
| 11:00~11:10 | Q & A | | |
| 11:10~11:20 | Break | | |
| 11:20~12:00 | SUNCT | 翁興裕醫師 萬芳醫院 | 傅中玲醫師 台北榮民總醫院 |
| 12:00~12:10 | Q & A | | |
| 12:10~12:20 | Discussion & Closing | 王署君醫師 陽明大學 | |

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

協辦單位：葛蘭素史克藥廠

中區頭痛讀書會



親愛的醫師 您好:

很榮幸能邀請您參加"中區頭痛專家讀書會"(會議議程如下表)

衷心地期盼透過本次學術會議的交流，對於頭痛之治療能有所裨益。

竭誠地邀請您，並感謝您的支持!

祝 醫 安

時間：103年2月22日(星期六)下午 15:00~18:30

地點：台中長榮桂冠酒店 B2 漢口廳

地址：台中市台灣大道二段 666 號

服務電話：(04) 2313-9988

| 時間 | 主題 | 演講者 | |
|-------------|---|------------------|---------------------------|
| 15:00~15:35 | Opening | 台中光田醫院 楊鈞百 醫師 | |
| 15:35~16:20 | Different causes of sudden headache | 台北亞東醫院 賴資賢 醫師 | 主持人 陽明大學 王署君 醫師 |
| 16:20~17:05 | Migraine and epilepsy | 台北馬偕醫院 陳律安 醫師 | |
| 17:05~17:45 | The treatment experience of triptan in acute migraine attacks | 台北振興醫院 王凱震 醫師 | |
| 17:45~18:15 | Discussion | All | |
| 18:15~18:30 | Closing | 台灣頭痛學會 王博仁 理事長 | |

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

2014 春季頭痛再教育研討會-北中南

親愛的醫師 您好:

很榮幸邀請您參加台灣頭痛學會舉辦 2014 年春季頭痛再教育研討會。

今年的主題，將探究腦壓高低與頭痛。中樞神經系統的恆定環境，是維持腦部功能的重要基礎，顱內壓就是其中一個重要項目，當顱內壓有所改變，造成的第一個症狀就是頭痛。高或低腦壓引起的頭痛，有時會模擬其它原發性頭痛，導致診斷困難，但是它卻可能潛藏著危險，並不能單純以止痛藥物解決。除了原發性的高低腦壓頭痛，還有醫源性行為引起的腦壓改變，也將在討論之列。

本次會議另外將討論到頭痛醫學相關的新知，例如安慰劑與頭痛治療、CGRP 在偏頭痛中的角色、非藥物的食物補充品與頭痛、睡眠頭痛、中風與頭痛、眼科疾病與頭痛以及最新版的國際頭痛分類—ICHD-3 beta 等，內容精彩豐富，除對臨床執業能有幫助，也適合追求新知的研究工作者。會議共在北中南區三地分別舉行，雖講題部分重複，但由不同講者詮釋，歡迎選擇參加，更期待您能全部參加。

竭誠地邀請您，並感謝您的支持!

台灣頭痛學會

詳情請見：<http://www.taiwanheadache.com.tw/201403.asp>

本活動免報名，請直接前往。

北區

時間：103 年 3 月 16 日(星期日) AM 09:25~PM 15:30

地點：集思交通部國際會議中心三樓會議廳 (台北市杭州南路一段 24 號, 仁愛路與杭州南路口)

| 時間 | 題目 | 主講人 | 座長 |
|---------------|---|---------------------|-------------------|
| 09:25 ~ 09:30 | Introduction and welcome | 王署君 醫師 | |
| 09:30 ~ 10:05 | Diagnosis of high and low pressure headache | 林高章醫師 奇美醫院 | 王署君醫師 陽明大學 |
| 10:10 ~ 10:45 | Post-lumbar puncture headache | 王嚴鋒醫師 台北榮民總醫院 | 陳威宏醫師 新光醫院 |
| 10:50~ 11:10 | <i>Refreshment Break</i> | | |
| 11:10 ~ 11:45 | Placebo in headache treatment | 盧相如醫師 高雄醫學大學 | 傅中玲醫師 台北榮民總醫院 |
| 11:50~ 12:25 | CGRP and migraine | 翁興裕醫師 萬芳醫院 | 吳進安醫師 關渡醫院 |
| 12:30~ 13:50 | <i>Lunch Break</i> | | |
| 13:50 ~ 14:25 | Dietary supplements and headache | 邱曉彥博士後研究員 台北醫學大學 | 葉篤學醫師 林口長庚醫院 |
| 14:25 ~15:00 | Hypnic headache: update | 梁仁峰醫師 台北榮民總醫院 | 廖翊筑醫師 台中榮民總醫院 |
| 15:00 ~ 15:25 | Case study: thunderclap headache with SAH and ICH | 陳彥宇醫師 彰化基督教醫院 | 王博仁醫師 活水神經內科診所 |
| 15:25 ~ 15:30 | Closing remarks | 王博仁理事長 | |

中區

時間：103 年 3 月 9 日(星期日) PM 14:55~PM 18:40

地點：沙鹿光田醫院第一醫療大樓 10 樓會議室 (台中市沙鹿區沙田路 117 號)

| 時間 | 題目 | 主講人 | 座長 |
|---------------|---|-------------------|------------------|
| 14:55 ~ 15:00 | Introduction and welcome | 楊鈞百醫師 | |
| 15:00 ~ 15:40 | ICHD-3 Beta version Update | 黃子洲醫師 活水神經內科診所 | 王署君醫師 陽明大學 |
| 15:40 ~ 16:20 | Headache and eyes | 梁巧盈醫師 台中榮總眼科部 | 張鳴宏醫師 台中榮民總醫院 |
| 16:20 ~ 16:35 | <i>Refreshment Break</i> | | |
| 16:35 ~ 17:15 | Idiopathic intracranial hypertension headache | 陳韋達醫師 台北榮民總醫院 | 傅中玲醫師 台北榮民總醫院 |
| 17:15 ~ 17:55 | Spontaneous intracranial hypotension headache | 廖翊筑醫師 台中榮民總醫院 | 吳鴻明醫師 彰化基督教醫院 |
| 17:55 ~ 18:35 | Headache and stroke | 陳盈助醫師 台中慈濟醫院 | 孫明輝醫師 台中光田醫院 |
| 18:35 ~ 18:40 | Closing remarks | 王博仁理事長 | |

南區

時間：103 年 3 月 23 日(星期日) PM 14:30~PM 18:15

地點：高雄榮民總醫院第五會議室（高雄市左營區大中一路 386 號）

| 時間 | 題目 | 主講人 | 座長 |
|---------------|--|-------------------|-----------------|
| 14:30 ~ 14:55 | Registration | | |
| 14:55 ~ 15:00 | Introduction and welcome | 林高章醫師 奇美醫院 | |
| 15:00 ~ 15:35 | CSF pressure and headache: classification | 盧相如醫師 高醫神經內科 | 林高章醫師 奇美神經內科 |
| 15:35 ~ 16:10 | Idiopathic intracranial hypertension headache | 楊鈞百醫師 台中光田神經內科 | 王署君醫師 陽明大學 |
| 16:10 ~ 16:45 | Spontaneous intracranial hypotension headache | 施景森醫師 高榮神經內科 | 陳威宏醫師 新光神經內科 |
| 16:45 ~ 17:00 | <i>Coffee Break</i> | | |
| 17:00 ~ 17:35 | Diagnosis and treatment of SIH | 許永居醫師 嘉基神經內科 | 傅中玲醫師 北榮神經內科 |
| 17:35 ~ 18:10 | Post-lumbar puncture headache | 陳貞吟醫師 奇美醫院麻醉科 | 王博仁醫師 活水神經內科 |
| 18:10 ~ 18:15 | Closing remarks | 王博仁理事長 | |

本電子報以電子郵件方式寄發，內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項，及頭痛相關文章。本園地公開，竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿，稿酬從優。敬請不吝指教，感謝您的支持！

聯絡人：秘書 王宣婷

會址：台南市安南區安和路一段 40 號

TEL：06-2810700、06-2810701 FAX：06-2810702

E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net<http://www.taiwanheadache.com.tw/>