

## 頭痛電子報 第192期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 109年 11月

### 【本期內容】

**HOT** 聚焦式超音波在偏頭痛之應用 三軍總醫院神經科部 蔡佳霖醫師 P2

各位頭痛學會的會員大家好：

感謝陳韋達理事長的推介，個人十分榮幸自本月起擔任頭痛電子報的主編，與梁仁峯醫師共同合作。也很高興有機會與頭痛學界的先進、同好們一起合作，將時下頭痛醫學及治療新知分享給大家。

本期電子報我們邀請到三軍總醫院神經科部的蔡佳霖醫師，跟大家介紹聚焦式超音波（Focused Ultrasound），未來在偏頭痛治療上的可能應用。蔡醫師今年9月剛從加拿大多倫多回國，過去一年進修領域，即是針對聚焦式超音波在神經內科疾病的應用。本期內容包括聚焦式超音波近幾年在臨床治療領域上的突破性進展，其精準且非侵入性的治療方式，在動物研究中的正向結果，亦顯示出聚焦式超音波對慢性偏頭痛可能是一項具有潛力的治療選擇。期待未來能進一步驗證人體上的療效及安全性，成為臨床治療上的生力軍。

電子報主編：楊富吉醫師

### 秘書處報告：

\*109年12月05日(六)南區\_冬季讀書會。時間：PM 14:30 ~ PM 17:20  
地點：帕可麗酒店艾可廚坊\_2樓會議室(地址:高雄市鼓山區文信路192號)高雄。議程表如後列。P9

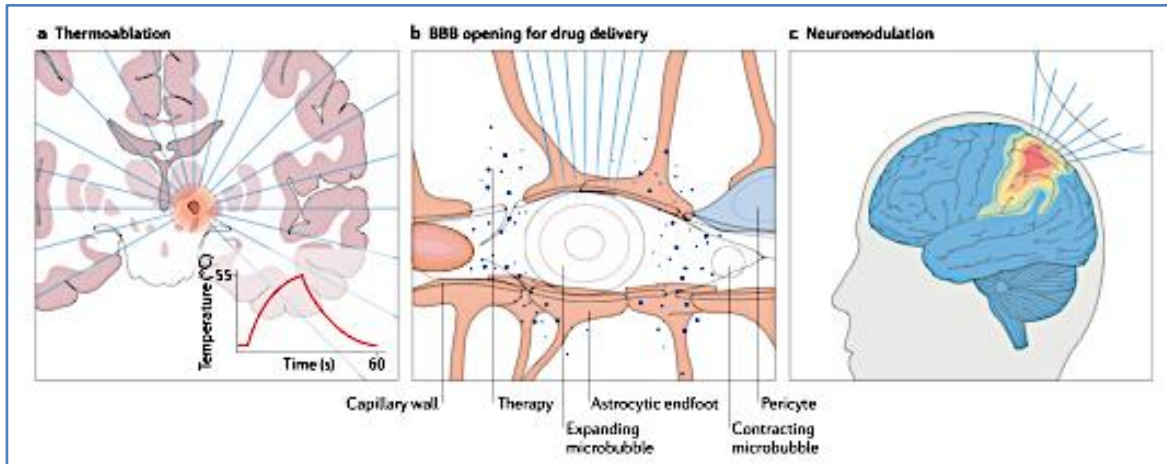
\*110年01月16日(六)北區\_冬季讀書會。地點:台北。議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

## 聚焦式超音波在偏頭痛之應用

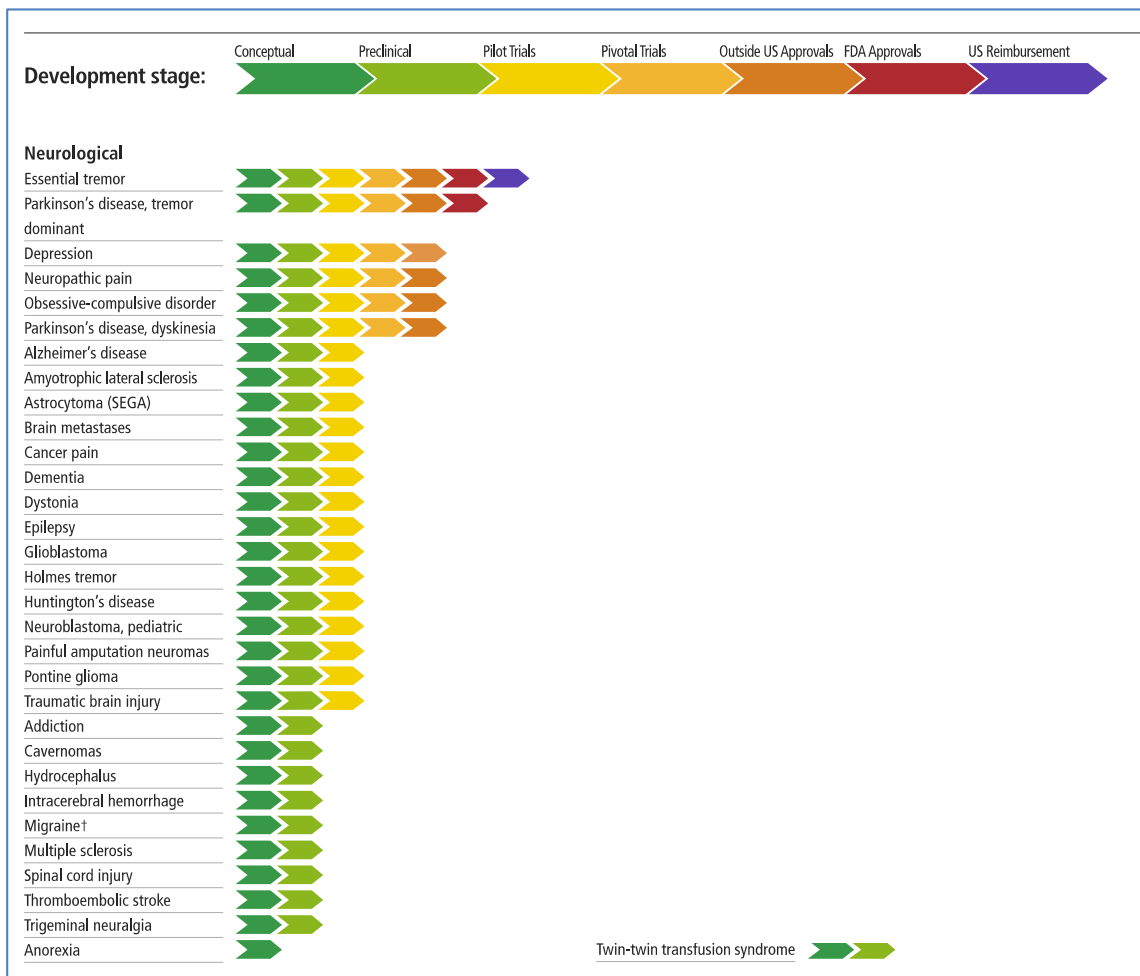
三軍總醫院神經科部 蔡佳霖醫師

聚焦式超音波 (Focused ultrasound, FUS) 是一項創新的醫療技術，而這項新技術在臨床上的成功應用，象徵著數十年來在該領域研究的極致。拜科技進步所賜，聚焦式超音波結合了物理學、工程學、影像學、生物學和神經科學等技術能將超音波束更準確地聚焦在大腦深處的治療目標上，而不會造成周圍正常組織的損壞。核磁共振引導聚焦超音波便是兩種創新技術的結合：聚焦超音波提供能量以準確、無創的方式治療體內深層的組織；而核磁共振影像則可以提供目標組織的精確位置、治療的即時回饋、以及確認治療的有效性。聚焦式超音波在腦中造成的生物效應有多種形式，從永久性熱消融、暫時性的血腦屏障開啟到神經調節作用(圖一) [1]。過去的五年來，聚焦式超音波在臨床的適應症和治療經驗皆有突破性的進展，目前的臨床應用範圍涵蓋了神經醫學 (動作障礙疾病、神經痛) 及精神醫學 (憂鬱症、強迫症) 的治療。同時，聚焦式超音波應用於腦部惡性腫瘤、阿茲海默失智症、肌萎縮側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 等的人體試驗及更多疾病的臨床前研究亦如火如荼的進行中(圖二)[2]。

(圖一) 聚焦式超音波的生物效應 [1]



(圖二) 聚焦式超音波研究與臨床應用現況[2]



偏頭痛(migraine) 是常見的原發性頭痛，發作時，除了擾人的頭痛外，還可能伴隨噁心、嘔吐或畏光及怕吵等症狀。患者甚至會因劇烈頭痛而無法上學或工作、影響社交活動、嚴重干擾生活品質，造成失能。偏頭痛常見的起始年齡為15~35歲，因此偏頭痛也是致使年輕族群失能的主要原因，除了引起個人極度不適，也導致醫療體系的負擔[3]。此外，部份偏頭痛的患者，還會由陣發性轉變為慢性偏頭痛。據統計，每年約有2.5~3%的陣發性偏頭痛患者會進展成慢性偏頭痛[4]。慢性偏頭痛的診斷，依據國際頭痛學會(International Headache Society)所制定之國際頭痛疾病分類第三版(ICHD-III)之診斷標準：每月至少有15天的頭痛(其中超過8天以上的頭痛發作符合偏頭痛的診斷標準)，且持續3個月以上，就可以診斷為慢性偏頭痛[5]。慢性偏頭痛在一般人口的盛行率為0.5% to 5%\*，與陣發性偏頭痛相比，雖然較不常見，但對個人的生活品質，乃至社會和職業功能的影響更大[6-7]。

在慢性偏頭痛的診斷確立後，找到有效、合適且副作用少的治療就成為重要的課題。除了嚴格控制誘發因素，避免急性治療藥物的過度使用外，慢性偏頭痛還有多種治療選項，包括藥物治療(偏頭痛預防性藥物、注射肉毒桿菌(Botox A)、注射抗CGRP或其受體抗體)、以及神經調控治療(neuromodulation therapy)。雖然慢性頭痛的首選治療是藥物療法，仍有部分慢性偏頭痛患者在使用現行的藥物治療後，頭痛的症狀並未得到改善。對於這類藥物難治性的慢性偏頭痛患者，則可考慮使用近期迅速發展的神經調控治療[8]。用於治療慢性偏頭痛的神經調控治療可分為兩大類：周邊神經調控治療(peripheral nerve stimulations)和非侵入性的大腦電刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)。前者包括大枕神經阻斷術

(greater occipital nerve block)，經皮枕神經/眶上神經電刺激術 (transcutaneous supraorbital/occipital electrical neurostimulation, tSNS and tONS)以及非侵入性迷走神經電刺激術(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS)等。後者包括經顱磁刺激術(transcranial magnetic stimulation, TMS)和經顱直流電刺激術(non-invasive transcranial direct current stimulation, tDCS)等[9]。其中，周邊神經刺激術，以經皮枕神經電刺激術為主，自 2003 年起已陸續有多個研究證實了這種療法的安全性和有效性，儘管有兩個觀察偏頭痛（包括慢性偏頭痛）患者使用經皮枕神經電刺激術效果的隨機分派研究並未能顯示其效果。然而，2015 年發表的一篇系統性回顧與統合分析的研究顯示：經皮枕神經電刺激術對慢性偏頭痛有中度的整體效果[10]。上述結果再次肯定經皮枕神經電刺激術對於其它療法難治性慢性偏頭痛的療效，但其治療過程中所衍生的不良反應包括感染、皮膚糜爛，植入電極裝置移位和/或破損斷裂，以及和刺激器或刺激相關的慢性疼痛等，都是該治療方式不容忽視且需持續精進的重要課題。因此，後續研發一種治療藥物難治性慢性偏頭痛的非侵入性且不需永久性植入物的有效療法就變成亟待解決的問題。

根據近期發表在國際期刊「Brain Research」上的一項研究指出脈衝性聚焦式超音波(pulsed focused ultrasound, FUS)可能為慢性偏頭痛和相關的皮膚異常性疼痛的患者提供一種非侵入性、有效的治療[11]。研究人員為了測試在大鼠動物模型上使用外部聚焦式超音波設備的能效和安全性，先在研究開始時(baseline，或稱基準)，評估大鼠的活動能力和整體健康狀況，然後誘發了頭痛(implanting the cannula) 並使用 Von Frey hair test 評估動物的機械性觸感疼痛行為。在建立慢

性頭痛的動物模型過程中，在導管植入手術後，眼眶週圍的 Von Frey 細絲平均閾值(Von Frey filament thresholds, VFF)從  $8.43 \pm 0.08$  g 降低到  $7.22 \pm 0.52$  g，前掌區域的平均閾值從  $14.35 \pm 0.45$  g 降低到  $12.72 \pm 0.96$  g，兩個區域的機械閾值均顯著降低 ( $P < 0.001$ )。在連續注射發炎物質(2mM histamine, 2mM serotonin, 2mM bradykinin, and 0.2mM prostaglandin E2) 15 天後，眼眶週圍的閾值進一步降低至  $1.94 \pm 0.42$  g，在前掌區域的閾值進一步降低至  $8.43 \pm 1.04$  g。在治療方面，注射 Sumatriptan 後，在第 2-5 天，眼眶週圍的閾值顯著增加 ( $P < 0.001$ )。使用燒蝕性高強度的聚焦式超音波(ablative high intensity focused ultrasound, HIFU)針對兩側的枕神經(occipital nerve)來治療，顯示眼眶週圍和前掌區域的閾值無顯著差異。但在給予脈衝性聚焦式超音波治療後，治療後 3 天眼眶周圍區域的機械閾值顯著增加。超音波治療後 24 小時的病理分析，並未發現許旺氏細胞(Schwann cells)核濃縮、神經周圍空間的擴大、空泡化或神經內膜/神經周圍空間水腫等情形，顯示枕神經並未在治療過程中受損。

總結這個研究結果告訴我們，在大鼠的慢性頭痛模型中，將超音波聚焦在枕神經上可顯著改善機械性疼痛閾值。這意味著對於慢性偏頭痛和有相關皮膚異常性疼痛的患者而言，聚焦式超音波可能是一種具有潛力的治療選擇。然而，聚焦式超音波應用於慢性偏頭痛的治療目前仍處於臨床前研究的階段，之後依然有賴更完善、更大型的研究，來證實它的療效，進而才能應用於臨床治療上。

## 參考資料

1. Meng Y, Hynynen K, Lipsman N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol*. 2020 Oct 26. doi: 10.1038/s41582-020-00418-z. Epub ahead of print. PMID: 33106619.
2. Focused Ultrasound Foundation | State of the Field 2019.  
[https://www.fusfoundation.org/images/pdf/FUSF\\_State\\_of\\_the\\_Field\\_Report\\_2019.pdf](https://www.fusfoundation.org/images/pdf/FUSF_State_of_the_Field_Report_2019.pdf). Accessed 12 Nov 2020
3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954-976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. PMID: 30353868; PMCID: PMC6191530.
4. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020 Apr;40(5):503-516. doi: 10.1177/0333102419883355. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31635478.
5. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013. 33(9): p. 629-808.
6. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008 Aug 19;71(8):559-66. doi: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7. PMID: 18711108.
7. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599-609. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x. PMID: 19614702.

8. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazzi L, Leone M, Martelletti P, Pini LA, Prudenzano MP, Sarchielli P, Tedeschi G, Russo A; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019 Aug 30;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4. PMID: 31470791; PMCID: PMC6734211.
9. Viganò A, Toscano M, Puledda F, Di Piero V. Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity. *Front Pharmacol*. 2019 Feb 5;10:32. doi: 10.3389/fphar.2019.00032. PMID: 30804782; PMCID: PMC6370938.
10. Chen YF, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, Bayliss S, Cummins C, Lilford R. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0116786. doi: 10.1371/journal.pone.0116786. PMID: 25793740; PMCID: PMC4368787.
11. Walling I, Panse D, Gee L, Maietta T, Kaszuba B, Kumar V, Gannon S, Hellman A, Neubauer P, Frith L, Williams E, Ghoshal G, Shin DS, Burdette C, Qian J, Pilitsis JG. The use of focused ultrasound for the treatment of cutaneous allodynia associated with chronic migraine. *Brain Res*. 2018 Nov 15;1699:135-141. doi: 10.1016/j.brainres.2018.08.004. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30077646.





## 2020 南區冬季頭痛讀書會

親愛的醫師 您好：

很榮幸能邀請您參加 109 年 12 月 05 日假高雄艾可廚房\_2 樓會議室所舉辦之南區頭痛讀書會。衷心地期盼透過本次學術會議的交流，對於偏頭痛之治療能有所裨益。竭誠地邀請您，並感謝您的支持！

時間：109 年 12 月 05 日(星期六) PM 14:30 ~ PM 17:20

地點：帕可麗酒店艾可廚坊\_2 樓會議室(地址:高雄市鼓山區文信路 192 號)

主辦單位：台灣頭痛學會

協辦單位：台灣禮來股份有限公司

時間	題目	講師	座長
14:20~14:30	Registration		
14:30~14:40	致歡迎詞	盧相如 主任 (高醫神經內科)	
14:40~15:20	Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy	張慧騏 醫師 (高榮神經內科)	施景森 主任 (高榮神經內科)
15:25~16:05	Headache during pregnancy and puerperium	鄧琚心 醫師 (高醫神經內科)	陳韋達 理事長 (北榮神經醫學中心)
16:05~16:25	Coffee break		
16:25~17:05	Headache and autoimmune disorders	盧相如 主任 (高醫神經內科)	王博仁 院長 (台南活水神經內科)
17:05~17:20	總和討論	陳韋達 理事長 (北榮神經醫學中心)	

1. 本課程已申請台灣神經學學會教育學分。

2. 報名方式：

◆ QR Code 條碼或線上報名：<https://forms.gle/eTo1gZmePjm6Sh8z6>

◆ 信箱報名：[taiwan.head@msa.hinet.net](mailto:taiwan.head@msa.hinet.net)

◆ LINE 報名：ID\_0911307000 李瑞琦秘書。



QR-code 報名

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 李瑞琦 會址: 台南市永康區中華路901號-全人醫療科辦公室

TEL : 06-2812811轉 57421 FAX:06-2816161

E-mail : taiwan.head@msa.hinet.net

學會網頁 : <http://www.taiwanheadache.com.tw/>