

頭痛電子報 第194期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 110年 01月

【本期內容】偏頭痛與腦中風

台北榮民總醫院神經內科 吳致緯醫師 P2

各位頭痛學會的會員大家好:

本期頭痛電子報很高興邀請到台北榮總神經內科吳致緯醫師，向我們介紹偏頭痛與腦中風之間的關係。偏頭痛與腦中風是神經內科在臨床上相當常見的兩種疾患，過去許多的文獻研究也指出兩者之間的密切關聯性。吳醫師於本期的電子報將彙整近期研究新知，從流行病學切入、連結病生理機轉與危險因子，不僅增進我們對兩類疾病相關性的瞭解，其臨床見解也有助於實務的判斷。

另外向各位報告，2月份適逢農曆春節，頭痛電子報將依往例會暫停乙次。在此先向各位先進、會員拜個早年，祝福大家新的一年身體健康、事事順心如意! 新冠肺炎疫情能夠早日緩解。謝謝大家！

電子報主編：楊富吉醫師

秘書處報告：

*原定 110 年 03 月 07 日(日)BOTOX 認證課程，因應疫情變化暫緩開辦，待趨緩後會再通知各位會員。

*國際頭痛學會 IHS 年輕學者獎助計畫，有興趣的會員可至學會網頁[連結](#)申請。

偏頭痛與腦中風

台北榮民總醫院神經內科 吳致緯醫師

「醫生，我有嚴重的偏頭痛，會不會發生腦中風啊？」

對於神經內科醫師來說，這是很常在診間遇到的問題，由於偏頭痛和腦中風都是神經內科很常見且重要的疾病，此外，這兩個疾病無論在發生年齡、性別、臨床表現、還有治療方法都有很大的不同。因此，多年以來有不少文獻探討兩者之間的關係。在接下來的文章裡，我們將會從流行病學、病生理機轉等面向，探討偏頭痛與腦中風的關係，並且討論那些因子會增加偏頭痛患者發生腦中風的風險。

一、偏頭痛與中風的流行病學關係

從流行病學的角度看，目前數個大型的 meta-analysis 都指出，偏頭痛患者會有比較高的機會發生缺血性腦中風。然而如果將偏頭痛分為有預兆 (Migraine with aura) 與無預兆偏頭痛 (Migraine without aura) 兩大類，三個大型 meta-analysis 一致發現預兆偏頭痛患者會增加缺血性腦中風的風險，Odds ratio 分別是 2.16 (95% CI 1.89-2.48)、2.27 (95% CI 1.61-3.19)、2.41 (95% CI 1.81-3.20)；¹⁻³ 然而，關於無預兆偏頭痛與缺血性腦中風的關係，三個 meta-analysis 並沒有一致的結過，僅有 Etminan et al. 認為兩者存在顯著的關聯性。¹ 台灣也曾經有健保資料庫的研究，探討偏頭痛患者發生腦中風的機會，根據研究結果，小於 45 歲的女性如果有偏頭痛，會增加 3 倍發生缺血性腦中風的風險；而此一研究的次分析更進一步發現，女性、小於 45 歲的有預兆偏頭痛患者，其發生缺血性腦中風的風險可達 5 倍以上 (hazard ratio=5.79)。⁴ 除此之外，腦影像的研究也發現，有預兆偏頭痛的患者，在影像上發現腦白質異常 (white matter abnormalities) 的機會較高；⁵ 此外，偏頭痛的患者也會有比較高的機會有亞臨床的腦梗塞 (Subclinical brain infarcts)，特別是在後循環的位置。⁶

流行病學的研究證明了偏頭痛與缺血性腦中風的關聯，讓臨床醫師感興趣的下一個課題，便是偏頭痛患者發生缺血性腦中風後的嚴重度與預後。根據 2010 年發表

在重要期刊 *Circulation* 的研究，有預兆偏頭痛雖然會增加缺血性腦中風的風險，但是中風後的功能（以 *Modified Rankin Scale* 作為分析依據）較好。⁷ 此外，同一份研究也發現，有預兆偏頭痛的患者有較高發生暫時性腦缺血（*Transient ischemic attack, TIA*）的機會，但是此一關聯性並不會發生在無預兆偏頭痛的患者上面。⁷

除了缺血性腦中風外，偏頭痛與出血性腦中風的關係也是近年來學界關注的議題，同樣有數個 *meta-analysis* 探討兩者之間的關係，然而結果較為不一致。^{2,8,9} 比較早的研究一般認為關係不明確，然而近期的研究發現，偏頭痛患者有比較高的機會發生出血性腦中風，且和是否有預兆無關。^{8,9} 此外，*Sacco et al.* 進一步發現，女性以及小於 45 歲，會進一步增加偏頭痛患者發生出血性腦中風的風險。⁸ 然而，流行病學的相關性不能代表兩者真正的因果關係，其背後的病生理機轉，仍有待更多研究去解答。

二、造成偏頭痛患者發生中風的危險因子

根據流行病學的研究結果，有幾種危險因子會加重偏頭痛患者發生缺血性腦中風的風險，這些因子包含有預兆偏頭痛、避孕藥的使用、和抽菸。

1. 有預兆偏頭痛：

有預兆偏頭痛和缺血性腦中風的關聯，可能預兆背後的機轉- *Cortical spreading depression* 有關係。¹⁰ *Cortical spreading depression* 會造成興奮性的氨基酸釋放，造成缺血性的神經損傷，或是讓神經更無法承受缺血性的壓力，增加缺血性腦中風的風險。^{10,11} 此外，也有研究顯示，有預兆偏頭痛的患者，會有比較高的血液凝固性，也會增加血管內皮功能障礙的風險。^{12,13} 這些因素都有可能增加缺血性腦中風發生的機會。如果偏頭痛預兆持續很久（>60 分鐘），並且在與偏頭痛預兆相對應的腦血流區域發生缺血性腦病變，根據國際頭痛分類 *ICHD-3*，此種情況就稱為偏頭痛腦梗塞（*Migrainous infarction*），根據德國團隊的研究，偏頭痛腦梗塞的中風區域常見於後循環，從預兆發生到到院治療平均經過 33 小時。¹⁴ 因此在臨床上遇到病患某次偏頭痛預兆持續過久，仍然需要非常小心，在必要時須考慮進一步的影像檢查。

2. 避孕藥的使用與抽菸：

早期有關偏頭痛患者使用避孕藥的研究發現，偏頭痛患者如果使用避孕藥，會比沒有偏頭痛且不用避孕藥的族群有較高發生缺血性腦中風的風險 (odds ratio=16.9)；此外，如果再加上抽菸這項因子的話，odds ratio 會增加到 34.4。152017 研究結果發現，有預兆偏頭痛的患者使用避孕藥發生缺血性腦中風的 odds ratio 是 6.08，而無預兆偏頭痛患者使用避孕藥的發生缺血性腦中風的 odds ratio 是 1.77。16 和早期的研究結果相比，新的研究結果顯示，有預兆偏頭痛患者使用避孕藥，發生缺血性腦中風的風險相對較低。此差異的原因可能是近年來避孕藥雌激素(estrogen)濃度不同所致。17 雌激素增加偏頭痛患者發生中風的風險，其背後原因可能是雌激素本身有促進凝血的效果，且研究也顯示使用含較高雌激素濃度避孕藥的族群，發生腦中風的風險較高。18 在抽煙方面，meta-analysis 的研究結果顯示，抽煙會增加偏頭痛患者約 9 倍的缺血性腦中風風險。2 此外，2015 年發表的 Northern Manhattan Study 則發現，抽煙會增加偏頭痛患者約 3 倍的缺血性腦中風風險。19 因此，使用含有雌激素(estrogen)的避孕藥以及抽煙，是偏頭痛患者發生缺血性腦中風的加重危險因子。

3. 急性用藥的使用：

偏頭痛的急性用藥 Triptans 以及 Ergot alkaloids 會造成腦血管收縮，因此不建議在曾有缺血性腦中風、TIA、腦幹預兆偏頭痛 (Migraine with brainstem aura)、或是偏癱偏頭痛 (Familial hemiplegic migraine) 的患者身上。對於不屬於上述特殊類型的偏頭痛患者來說，目前的證據顯示使用 Triptans 類的藥物並不會增加缺血性腦中風的風險；然而有研究發現，Ergot alkaloids 如果使用過量的話，可能增加缺血性腦中風的風險。20

三、偏頭痛與中風之共通危險因子

接下來，我們將探討幾種比較特殊的疾病，以及它們與偏頭痛、腦中風之間錯綜複雜的關係。

1. 開放性卵圓孔(Patent Foramen Ovale, PFO)

早期流行病學的研究結果指出，有 PFO 的群體，發生有預兆偏頭痛的機會是一般群體的 2 倍；而在有預兆偏頭痛的患者中，會有比一般群體大約 2 倍的機會發現 PFO。²¹ 然而近期的研究發現，PFO 和預兆偏頭痛之間的關係仍不明確，仍待更多更理想的研究去證明。²² 此外，2020 年針對年輕成人 (18-49 歲) 隱源性腦中風 (cryptogenic stroke) 患者的研究顯示，有預兆偏頭痛和隱源性腦中風有很強的關連。²³ 此研究另外發現，且 PFO 較嚴重的患者，會有比較高的機會發生有預兆偏頭痛，但是 PFO 和隱源性腦中風的發生機會並沒有顯著關聯。²³

2. 頸動脈剝離

頸動脈剝離與偏頭痛之間的關係，同樣也是臨床工作者很關注的問題，2011 年發表的一篇論文發現，偏頭痛會增加頸動脈剝離的發生風險 (odds ratio=2.06)，且和是否有視覺預兆 (aura) 沒有關係。²⁴ 其後，義大利年輕型中風登錄計畫 (Italian Project on Stroke at Young Age (IPSYS) Registry) 進行了一個前瞻性的研究，進一步發現無預兆偏頭痛與頸動脈剝離有關，然而有預兆偏頭痛與頸動脈剝離反倒沒有統計上的相關性。²⁵ 此外，另外一篇發表於 Neurology 的論文也顯示，無預兆偏頭痛會增加頸動脈剝離的發生機會，但是在已經有頸動脈剝離的患者中，是否有偏頭痛都不會影響缺血性腦中風的發生率。²⁶

3. 遺傳疾病

有幾種遺傳疾病，可以有偏頭痛或是 (類似) 中風的表現，包括 CADASIL、RVCL、MELAS。CADASIL 是 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy 的縮寫，是第 19 對染色體上的 NOTCH3 基因突變所致病的，體染色體顯性遺傳，有超過七成的患者會有有預兆偏頭痛，臨床上也會反覆發生腦中風，最後發生血管性失智，在腦部 MRI 上，可以看到顳葉前端有顯著的腦白質病變。²⁷ RVCL 是 Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy 的縮寫，是 TREX1 基因突變所產生的體染色體顯性遺傳疾病，臨床表現是視網膜病變、無預兆偏頭痛、神經精神症狀、癲癇等等。²⁸ Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) 是粒線體 DNA 突變導致的疾病，病患在臨床上會有偏頭痛、類中風

症狀、聽力受損以及癲癇等表現。29 此外，近期的研究也發現，Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)、Angiotensin-converting enzyme (ACE) 等基因，可能同時與偏頭痛和腦中風有關聯。30

四、如何預防偏頭痛患者的腦中風

根據目前的實證醫學證據，針對偏頭痛的患者，沒有任何證據支持用藥物做缺血性腦中風的預防，不需要給予 aspirin 等藥物來預防中風。31 此外，偏頭痛的預防用藥雖然可以減少頭痛頻率，但是目前沒有證據可以減少偏頭痛患者的中風風險。32 因此，在偏頭痛患者的中風預防部分，目前建議的做法是減少可能增加中風風險的危險因子，在臨床上，可以建議有預兆偏頭痛的患者避免使用含雌激素的避孕藥，以及建議偏頭痛患者不要吸菸。33

References

1. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330(7482):63.
2. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. 2009;339:b3914.
3. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2010;123(7):612-624.
4. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2017;37(4):327-335.
5. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-1268.
6. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(9):2068-2077.
7. Rist PM, Buring JE, Kase CS, Schürks M, Kurth T. Migraine and Functional Outcome From Ischemic Cerebral Events in Women. 2010;122(24):2551-2557.
8. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and Hemorrhagic Stroke. 2013;44(11):3032-3038.
9. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. 2018;8(3):e020498.
10. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2012;11(1):92-100.

11. Costa C, Tozzi A, Rainero I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):62.
12. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache*. 2018;58(1):173-183.
13. Murinova N, Krashin DL, Lucas S. Vascular risk in migraineurs: interaction of endothelial and cortical excitability factors. *Headache*. 2014;54(3):583-590.
14. Wolf ME, Szabo K, Griebe M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology*. 2011;76(22):1911-1917.
15. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *BMJ*. 1999;318(7175):13-18.
16. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(5):489.e481-489.e487.
17. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):108.
18. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *The New England journal of medicine*. 2012;366(24):2257-2266.
19. Monteith TS, Gardener H, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. Migraine and risk of stroke in older adults. *Northern Manhattan Study*. 2015;85(8):715-721.
20. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35(2):118-131.
21. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2008;28(5):531-540.
22. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate--A Review. *Headache*. 2016;56(3):462-478.
23. Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, et al. Association between Migraine and Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults.n/a(n/a).
24. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2011;31(8):886-896.
25. De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, et al. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):512-518.
26. Metso TM, Tatlisumak T, DeBette S, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012;78(16):1221-1228.
27. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a

- model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. BMC Medicine. 2017;15(1):41.
28. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. Nature genetics. 2007;39(9):1068-1070.
29. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, Dichgans M, Freilinger T. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. Cephalalgia : an international journal of headache. 2016;36(7):658-668.
30. Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. Headache. 2010;50(4):588-599.
31. Kurth T, Diener H-C, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: Subgroup analyses in the Women's Health Study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2011;31(10):1106-1115.
32. Hoffman V, Xue F, Ezzy SM, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events and mortality in patients with migraine receiving prophylactic treatments: An observational cohort study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2019;39(12):1544-1559.
33. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. 2016;353:i2610.

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 何沛儒

會址：台北市北投區石牌路二段201號中正16樓神經內科160室

TEL：02-28712121轉 3248

FAX：02-28738696

E-mail：ths.lw@hotmail.com

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