

頭痛電子報 第126期

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

發刊日期：民國 104 年 1 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

Transcranial direct current stimulation (tDCS) 在頭痛醫學上的新發展與前景

北區讀書會

中區讀書會

ARCH 5 會議訊息及補助計畫

IHC 會議訊息

各位頭痛學會的會員大家好：

本期頭痛電子報有請學會的祕書長大人劉子洋醫師，介紹目前相當熱門的「穿顱直流電刺激術 (tDCS)」如何應用於慢性或難治型偏頭痛的治療。早在羅馬帝國時代，就有人用電鰻魚發出的生物電來治頭痛。演變至今，以電流或磁刺激為主的神經調控術，應用於頭痛的治療卻不及癲癇與動作障礙領域普及。儘管如此，當偏頭痛病人對多種預防性藥物反應不佳，神經調控將是他(她)們走出疼痛的希望之窗。且待祕書長娓娓道來。

剛接下主編的重責大任，熱切期盼各位會員先進惠賜稿件，分享您對頭痛診斷治療的心得甚至隨想。頭痛電子報為半學術的會員溝通平台，期盼大家能在輕鬆閱讀之餘，獲取頭痛新知。

電子報主編：陳韋達醫師

秘書處報告:

北區讀書會 104 年 1 月 18 日 (星期日) 09:00~ 11:35

中區讀書會 104 年 1 月 18 日 (星期日) 15:30 ~18:30

5th ARCH 亞洲地區頭痛會議 (Jan 31,- Feb 1, 2015)將在泰國清邁舉行，報名已接近尾聲，提報論文者可免除報名費用，另可申請學會之補助，詳見電子報內文。

17th IHC世界頭痛大會 (May 14-17, 2015)將在西班牙瓦倫西亞舉行，已接受報名

台灣頭痛學會 敬啟

Transcranial direct current stimulation(tDCS)在頭痛醫學上的新發展與前景

新光醫院 神經科 劉子洋醫師

tDCS 的基礎原理

穿顱直流電刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS) 是一種新發展的研究工具，其原理是透過置於頭皮上的兩片小型電極，利用非常微量的電流(約 1-2mA)，以不同參數（電頻，電量，時間等），選擇性地刺激或抑制腦部不同部位的神經活性，從而達到神經調節(neuromodulation)的效果(Kuo, Paulus et al. 2013)。在過去文獻中，無論是早期動物實驗(Bindman, Lippold et al. 1964)，乃至近年來以 Nitsche 團隊為首的一系列研究中，均證實了 tDCS 對大腦皮質神經元興奮性(neuronal excitability)的可塑性(Nitsche and Paulus 2000)。相較於以電磁脈衝產生局部電場，從而誘發『軸突』膜(axonal membrane)去極化的 transcranial magnetic stimulation (TMS) (Pashut, Wolfus et al. 2011)，tDCS 的機轉則可能與透過改變『神經元』(neuronal) 靜止膜電位(resting membrane potential)，以調節皮質神經元的 spontaneous firing rates 有關(Zaghi, Acar et al. 2010)。理論上，陽極(anode)及陰極(cathode) tDCS 分別是透過減少局部 GABA 及 glutamate 來增強及抑制大腦皮質的興奮性(Stagg, Best et al. 2009)。此外，從觀察 tDCS 改變運動誘發電位(MEP)幅度的電生理研究，及一連串影響神經傳導物質的藥物實驗中發現，tDCS 在電刺激後的持續效應(after-effects)，是依賴 NMDA 受體進行。(Nitsche and Paulus 2001)。

tDCS 在頭痛醫學上的研究與應用

這種同時兼備非侵入性，無痛，安全，廉價，操作簡易，容易攜帶，並可提供可靠對照組(sham)(Gandiga, Hummel et al. 2006)等特性的工具，近幾年來繼 TMS 後迅速成為神經科學及臨床研究上的新寵。更讓人著迷之處，是其可改變大腦皮質興奮性的潛力，恰好給予偏頭痛大腦皮質興奮性失衡此一生理假說一絲治療的曙光。然而，迄今只

有零星幾篇研究，成功以 tDCS 改善頭痛，而且幾乎只局限於對偏頭痛之嘗試(Antal, Kriener et al. 2011) (Auvichayapat, Janyacharoen et al. 2012) (Dasilva, Mendonca et al. 2012) (Pinchuk, Pinchuk et al. 2013) (Vigano, D'Elia et al. 2013)。這些研究主要針對大腦運動皮質區 (M1) 或視覺皮質區 (V1) 兩處進行電刺激。

以 tDCS 調節偏頭痛的 central sensitization

選擇前者的原因，是基於電刺激 M1 可調節 central sensitization 的假設。例如，Fregni 團隊於因脊髓受損引起 central pain 患者的 M1 處施予陽極電刺激 (anodal tDCS)，成功改善其疼痛指標(Fregni, Boggio et al. 2006)。Antal 等人進行 M1 anodal tDCS 也成功改善對藥物治療效果不佳的慢性疼痛病患，其中包括三叉神經痛，中風後疼痛症候群 (poststroke pain syndrome)，背痛及纖維肌痛症 (fibromyalgia)。此疼痛的舒緩更同時伴隨著 M1 興奮性的改變，暗示 tDCS 可能是透過改變 intracortical inhibition 來緩解 central pain(Antal, Terney et al. 2010)。Auvichayapat 等人對 episodic migraine 進行連續 20 天每次 20 分鐘的 M1 anodal tDCS(Auvichayapat, Janyacharoen et al. 2012)。相較於對照組，發現頭痛發作頻率及 abortive 藥物上的使用，在介入後追蹤期的第 4，8 週顯著下降。而且，疼痛程度於第 4，8 及 12 週均有減緩。另一項針對 chronic migraine 的研究亦同樣發現，進行 4 週共 10 次 M1 anodal tDCS 可減緩疼痛及縮短偏頭痛發作時間(Dasilva, Mendonca et al. 2012)。此外，以計數模式模擬分析發現，電流分佈除 M1 大腦皮質外，更遍及 insula, thalamus, cingulate cortex 及腦幹，顯示 anodal tDCS 減緩偏頭痛的機轉，不只局限於 M1，更可能同時與其他皮質下 pain matrix 結構有關。

另一方面，選擇以視覺皮質區 (V1) 作為 tDCS 目標的做法，是基於以往一系列誘發電位(evoked potential)對偏頭痛的研究結果。偏頭痛患者在發作間期 (interictal period)，相較於健康受試者，對重覆接受誘發電位的大腦反應較缺乏慣性現象 (habituation) (Ambrosini, de Noordhout et al. 2003)。其原因可能與偏頭痛大腦皮質過度興奮性 (hyperexcitability) 或缺乏大腦間神經元抑制機制有關(Goadsby 2012)。這種現象同時出現在視覺誘發電位 (VEP) (Schoenen, Wang et

al. 1995)，聽覺腦幹誘發電位 (BAEP) (Ambrosini, Rossi et al. 2003)及感覺誘發電位 (SSEP) (Coppola, Iacovelli et al. 2013)的研究上。此外，偏頭痛患者 VEP 最起始的反應幅度(amplitude)，通常反而比一般人小，而且與重覆誘發後缺乏 habituation 之程度剛好成反比。此現象與偏頭痛大腦皮質過度興奮的假說表面上似乎相互抵觸，事實上缺乏 habituation 的原因可能是患者大腦皮質的發作間期興奮性較低 (reduced preactivation) 所導致(Coppola, Pierelli et al. 2007) (Coppola, Iacovelli et al. 2013)。基於此假說，Vigano 等人嘗試以 anodal tDCS 刺激 episodic migraneurs without aura (MoA)的 V1 大腦皮質，企圖增強此處的興奮性，以彌補理論上的不足(Vigano, D'Elia et al. 2013)。連續 8 週每週 2 次的 tDCS 對發作頻率，天數，時間及急性藥物使用率，均較 tDCS 介入前的程度顯著下降。而且效果在 tDCS 後 4.8 週仍能持續。進一步分析發現，比較 tDCS 前後 VEP 之變化，tDCS 可短暫改善原來 habituation 之不足，為偏頭痛間期大腦皮質活性較低此一假說提出了間接的證據。可惜此篇並沒有使用假刺激(sham)，有待將來進一步對照驗證。另一篇同樣嘗試以 V1 作為 tDCS 電刺激目標的研究卻以相反的方式—陰極 (cathodal) tDCS 來進行。Antal 等人以 cathodal tDCS 對 V1 進行為期 6 週每週 3 次的電刺激 (Antal, Kriener et al. 2011)，發現在 2 個月後頭痛發作時間，疼痛強度，頭痛天數等都較 tDCS 介入前的 2 個月顯著減少。值得注意的是，雖然兩篇均以 V1 作為 tDCS 目標，兩者使用之電極恰好相反，卻仍能改善頭痛，暗示除電極極性(polarity)對大腦局部興奮性之調節外，tDCS 改善頭痛的機轉，依仗的或許還有其他因素。

結語與展望

綜合tDCS的優點，及幾篇先驅研究的正面結果，在不久的將來，可望出現更多更大型的臨床研究。期待tDCS能儘早成為臨床上方便有效的治療工具，為慢性或難治型頭痛的患者，開啟一扇希望之窗。然而，使用tDCS治療偏頭痛，尤其是慢性偏頭痛患者，有些議題值得留意 (Martelletti, Jensen et al. 2013)。例如，作為偏頭痛常用的預防藥物，鈉離子及鈣離子阻斷劑會影響anodal tDCS的持續效應 (aftereffects) (Nitsche, Fricke et al. 2003)。Propranolol 更可能縮短anodal 及cathodal tDCS兩者的 aftereffects，從而影響其治療效果(Nitsche, Grundey et al. 2004)。另外，已知NMDA受體與 tDCS的aftereffects有關，患者如果同步使用NMDA受體藥物如memantine (NMDA受體拮抗劑) 會使tDCS

失效 (Nitsche, Jaussi et al. 2004)。此外，一些疑團有待解答。例如Aura的存在與否對tDCS電極位置是否有影響？如何選擇施行anodal抑或cathodal tDCS？能否延長aftereffects短暫的效果？其效果的作用轉機又是如何？另外，目前缺乏對偏頭痛急性期及其他頭痛類型的臨床試驗，有待頭痛醫學界的先驅們去拓荒。

參考文獻

- Ambrosini, A., A. M. de Noordhout, et al. (2003). "Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations." *Cephalalgia : an international journal of headache* **23** Suppl 1: 13-31.
- Ambrosini, A., P. Rossi, et al. (2003). "Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine." *Brain : a journal of neurology* **126**(Pt 9): 2009-2015.
- Antal, A., N. Kriener, et al. (2011). "Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine." *Cephalalgia : an international journal of headache* **31**(7): 820-828.
- Antal, A., D. Terney, et al. (2010). "Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition." *Journal of pain and symptom management* **39**(5): 890-903.
- Auvichayapat, P., T. Janyacharoen, et al. (2012). "Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial." *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* **95**(8): 1003-1012.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold, et al. (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." *The Journal of physiology* **172**: 369-382.
- Coppola, G., E. Iacovelli, et al. (2013). "Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement." *The journal of headache and pain* **14**: 76.
- Coppola, G., F. Pierelli, et al. (2007). "Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine?" *Cephalalgia : an international journal of headache* **27**(12): 1427-1439.
- Dasilva, A. F., M. E. Mendonca, et al. (2012). "tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine." *Headache* **52**(8): 1283-1295.
- Fregni, F., P. S. Boggio, et al. (2006). "A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury." *Pain* **122**(1-2): 197-209.
- Gandiga, P. C., F. C. Hummel, et al. (2006). "Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **117**(4): 845-850.
- Goadsby, P. J. (2012). "Pathophysiology of migraine." *Annals of Indian Academy of Neurology* **15**(Suppl 1): S15-22.
- Kuo, M. F., W. Paulus, et al. (2013). "Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases." *NeuroImage*.
- Martelletti, P., R. H. Jensen, et al. (2013). "Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation." *The journal of headache and pain* **14**: 86.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, et al. (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *The Journal of physiology* **553**(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., J. Grundey, et al. (2004). "Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans." *Cerebral cortex* **14**(11): 1240-1245.
- Nitsche, M. A., W. Jaussi, et al. (2004). "Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **29**(8): 1573-1578.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *The Journal of physiology* **527** Pt 3: 633-639.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." *Neurology* **57**(10): 1899-1901.
- Pashut, T., S. Wolfus, et al. (2011). "Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons." *PLoS computational biology* **7**(3): e1002022.
- Pinchuk, D., O. Pinchuk, et al. (2013). "Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation." *Frontiers in neurology* **4**: 25.
- Schoenen, J., W. Wang, et al. (1995). "Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks." *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **2**(2): 115-122.
- Stagg, C. J., J. G. Best, et al. (2009). "Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **29**(16): 5202-5206.
- Vigano, A., T. S. D'Elia, et al. (2013). "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine." *The journal of headache and pain* **14**(1): 23.
- Zaghi, S., M. Acar, et al. (2010). "Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation." *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* **16**(3): 285-307.

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：104 年 1 月 18 日 (星期日) 09:00~11:35

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
09:00~09:05	Opening	王署君 醫師 陽明大學	
09:05~09:45	Post-lumbar puncture-imaging finding	王嚴鋒 醫師 台北榮民總醫院	陳威宏 醫師 新光醫院
09:45~10:25	Case presentation	王署君 醫師 陽明大學	吳進安 醫師 關渡醫院
10:25~10:35	Break		
10:35~11:15	Triptan treatment sharing	王凱震 醫師 振興醫院	黃子洲 醫師 活水診所
11:15~11:30	Discussion	ALL	王博仁 醫師 活水診所
11:30~11:35	Closing	陳威宏 醫師 新光醫院	

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

協辦單位：葛蘭素史克藥廠



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：104年1月18日(星期日)下午 15:30~18:30

地點：台中市台灣大道二段 285 號 21 樓 A 室(英才路與台灣大道口)

服務電話：04-23197077

時 間	題 目	演 講 者	主 持 人
15:30~15:35	Opening		光田醫院 楊鈞百 醫師
15:35~16:20	Migraine and sleep disorders	活水診所 黃子洲 醫師	活水診所 王博仁 院長
16:20~17:05	Transcranial direct current stimulation and its application on headache	中國醫藥大學 陳睿正 醫師	秘書長 劉子洋
17:05~17:45	Big data and clinical research	新樓醫院 謝鎮陽 醫師	台北榮民總醫院 王署君 教授
17:45~18:15	Discussion	楊鈞百、黃子洲、陳睿正、謝鎮陽、王博仁、王署君	
18:15~18:30	Closing	陳威宏 理事長	

神經學會積分點數:2.66 學分

家庭醫學積分點數:申請中

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

協辦單位：葛蘭素史克藥廠



<http://arch2014.com/> or <http://www.archchiangmai.com>

2015 年第五屆亞洲頭痛會議(ARCH)台灣代表補助計畫

2015 年第五屆亞洲頭痛會議 5th-ARCH (Asian Regional Congress on Headache) 將於 2015 年 1 月 31 日至 2 月 1 日,在泰國清邁舉行,現已開始徵求 Abstract,截止日為 2014 年 12 月 31 日。歡迎大家前往參加並踴躍投稿,論文海報被大會接受者,可免除報名費用。詳情請見:
<http://arch2014.com/abstractposter-submission/>。

清邁是泰國第二大城市,也是有名的古城及觀光勝地,曾為宗教、文化及貿易的中心。水田稻米,綠蔭處處,加上舊城建築,城牆寺廟等,洋溢着古典傳統文化及藝術的氣息,古色古香。會場所在之清邁大學,建校於 1964 年,位於清邁市西郊,是泰國北部首屈一指的高等學府,以醫科和工科聞名。台灣虎航恰於今年底開航台北至清邁直飛班機,最便宜機票僅需 NT\$7,771,每周二三五六飛行,復興航空每五天一班飛行,直飛免除轉機之舟車勞頓,航程約 4 小時。

學會為鼓勵會員參加並發表研究論文,將遴選數名參加者予費用補助,凡台灣頭痛學會之有效會員,可以提出申請。補助內容如下:名額 2-5 人,補助其交通、食宿等費用,每人上限新台幣 3 萬元,實報實銷,學會提供補助之總金額上限為新台幣 10 萬元。有意者,請於 2014 年 12 月 20 日前將投稿的論文 abstract 連同個人簡歷(請註明會員編號)寄到學會秘書處,收件後秘書處會回函確認,請注意,若該篇論文未被 ARCH-5 大會接受,則喪失補助資格。

*** 學會將由遴選委員決定人選,於 1 月 10 日前通知中選者並公布。***



17TH CONGRESS OF THE
INTERNATIONAL HEADACHE
SOCIETY

VALENCIA, SPAIN | MAY 14-17, 2015



Submit an Abstract to IHC 2015



<http://ihc2015.com/>

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 陳雅惠 會址:台北市士林區文昌路95號B4神經科辦公室 TEL:02-28332211轉2598 FAX:02-28344906

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