

頭痛電子報 第164期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 107 年 05 月

【本期內容】

HOT	偏頭痛與腦中風—最熟悉的陌生人-蔡志宏醫師	p 2
HOT	6/23 2018 夏季南區頭痛讀書會暨 32nd Tainan Stroke Club	p 6

各位頭痛學會的會員大家好:

誠如這期頭痛電子報作者所言，偏頭痛與腦中風確實有那點剪不斷、理還亂的關係，尤其是有預兆的偏頭痛與腦中風更是關係密切，但是在臨床病患中，真正因偏頭痛導致腦中風的病例似乎又沒有那麼多？到底經過多年來的研究後，對這兩個疾病的機制相關性看法是如何呢？以下由台大雲林分院神經內科蔡志宏醫師，以這頗有小說意境的題目，為大家介紹與分析偏頭痛與腦中風的關連與臨床意義，相信經過蔡醫師詳盡與豐富的說明後，大家對這兩個疾病的相關性應該會有更深刻的了解，在對這類病患的處理與日後研究上，應該會更有想法。

電子報主編：施景森醫師

偏頭痛與腦中風—最熟悉的陌生人

蔡志宏醫師 台大雲林分院神經內科

前言

一直以來，腦中風與偏頭痛有著錯綜複雜的關係，就一直被猜測有某種程度的關聯。曾經 Féré (Charcot 的學生) 報導過一個偏頭痛的個案因頭痛、視力模糊、肢體偏癱後死亡，當時提出假設偏頭痛會引起腦中風¹。隨著時光流逝，醫學科技的進步，近二十年來的研究發現偏頭痛與腦中風並非線性的關聯。再者，偏頭痛與腦中風兩者本身就存在著許多差異，舉凡性別、年齡、臨床表現、治療與預後皆有所迥異；另一方面在診斷上，腦中風偏重於神經學症狀與影像學的相輔相成，而偏頭痛則是倚賴臨床症狀的線索。然而，這兩種疾病說截然不同又不是，說雷同又偏偏存在著差異，因著他們在腦內神經與血管系統扮演著錯綜複雜的角色，故以下將娓娓道來這對熟悉的陌生人。

偏頭痛與腦中風風險

流行病學研究

在過去的四十年來，許多臨床試驗與三大 meta analyses^{2,3,4} 指出，特別是罹患有預兆的偏頭痛(Migraine with aura, MA)且女性者，可能會加倍腦中風風險；儘管如此，年輕偏頭痛族群中，還是鮮少發現腦中風的個案。

腦中風危險因素與偏頭痛

在偏頭痛患者可能相引起腦中風的危險因子中，有哪些可以未雨綢繆呢？相關研究指出⁵ 在 MA 婦女中若有抽菸或者長期服用避孕藥者，會有比較高的風險(10倍)引發腦中風⁶。

另外，在有些研究發現 MA 患者若帶有特別的基因，會有較高的腦中風機率，譬如 MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) gene, MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) 及 IRX4 (iroquois homeobox 4) 等多態性的基因^{7,8}。

神經影像研究

在一些研究指出有罹患偏頭痛的個案在腦部影像上有較為明顯的非特异性白質病變(white matter hyperintensities)⁹，且發現這些白質病變較多出現在小腦以及腦幹。

偏頭痛與腦中風之潛在機轉

偏頭痛預兆(aura)可能會有提高腦中風的風險，其中預兆與皮質傳播性抑制(cortical spreading depression, CSD)有著高度的關聯性^{10,11}，皮質傳播性抑制在人體上可以被誘發，諸如局部腦缺血、小皮質蜘蛛網下出血、靜脈竇栓塞等。

再者，有一些疾病可能改變 CSD 的感受性。第一類是家族偏癱性偏頭痛(familial hemiplegic migraine, FHM)，目前已知有三型，分別影響的是 CACNA1A, SCN1A, ATP1A2^{12,13} 等基因，其作用主要可能是影響離子通透性進而降低 CSD 產生的閾值。另一種疾病則是體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)，其為單基因 NOTCH 3 點突變，也常常有腦中風、

血管性失智、還有約四成會有偏頭痛。在分類上，FHM 是依據出現偏癱性預兆來判定，根據國際頭痛協會定義屬於 primary headache；另外 CADASIL 則是常見有血管性的異常，但預兆性偏頭痛卻不是一定伴隨，則較偏向 secondary headache¹⁴。這種原發性與次發性 MA 的分類，有著臨床參考價值，一般次發性 MA 較常因有血管方面的問題且有較高比率會有腦中風，故值得吾輩留意。

有幾個推論可以指出初級偏頭痛與腦中風的相關聯。第一點，migrainous infarct 產生之際會有局部的血流減少進而引發 CSD，而達到 ischemic 程度形成腦中風，但是此點存在著一點難以詮釋之處，乃是若是先局部腦梗塞而誘發症狀性偏頭痛時，此時兩者難以分辨。

第二點，MA 本身有可能與某些特殊的腦中風相關，譬如頸動脈剝離或者是開放性卵圓孔(patent foramen ovale, PFO)等，不過頸動脈剝離且有 MA 個案數還是太少；此外，PFO 即使處理完善後，仍建議 MA 患者還是服用抗血小板製劑^{15,16}。

第三點，在處理急性偏頭痛所使用的 Triptan/Ergots，會造成血管收縮，可能會因此而引發腦中風；但在臨床層面上發現，過度使用 ergots 會增添白質病變，但截至目前為止，使用 Triptan/Ergots 而引發腦中風或其他血管性疾病的證據仍然很少^{17,18}。

第四點，MA 患者群會有較高引致血管性風險的流行率。

第五點，在 MA 族群中會有較低閾值的 CSD，相對的也同時代表著腦血管缺血的閾值也隨之較低。

在次級偏頭痛之中，較常討論 CADASIL，因其常見有血管性的異常，此外也發現 20-40% 的 CADASIL 患者合併有 MA¹⁴，不過該疾病中風與偏頭痛的相關機轉仍尚待研究；還有一些腦內血管壁異常的罕病，如 moyamoya syndrome, MELAS；或心臟相關疾患如 cardiac myxoma，甚至一些血液疾病和紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)等均可能的次發因子^{19,20,21}。

偏頭痛與腦中風關聯在臨床上的意義

首先，要對兩種疾病的診斷更加留意，不要過度診斷偏頭痛，若有局部神經學症狀且有偏頭痛的狀況下，除了分辨是否是 TIA 或 MA 外，也建議給予低劑量的 aspirin²²。

再者，在有腦中風的患者上，要特別留意年輕女性族群，除了平常篩檢的血管性風險，也要在病史多詢問是否有抽菸與服用避孕藥等^{23,24}。

另外，在有罹患偏頭痛患者上，是否就注定會增高腦中風機率？據目前研究結果，若是無預兆性的偏頭痛(Migraine without aura, MO)是沒有這方面的疑慮；但若是 MA，則要去查詢有無潛在次發性的因素來引發偏頭痛，以提早做預防。還有，在一些特殊的情況下，會建議安排 brain MRI 來幫助整體病情的釐清，譬如不典型有預兆型的偏頭痛、晚年才發作的偏頭痛、疼痛與預兆不同側的臨床表現等²⁶。在偏頭痛的急性治療上，triptan 是可以使用的；常使用於偏頭痛預防的 beta blocker，卻可能增加預兆的產生機會。²⁵在沒有任何血管性相關危險因子的 MA，並不建議使用 aspirin。

總之，偏頭痛與腦中風兩者在生理機制與血管性風險上有著一定程度的關聯，吾輩須隨時提醒自己，在診斷上要特別留意 MA 這個族群與病患本身是否有可能

的血管危險因子，如果有，就必須先以衛教以及相關醫療介入，方能守護病患健康，帶給患者一道曙光。

Reference

1. Féré C. Note sur un cas de migraine ophtalmique à accès répétés suivis de mort. *Rev Med (Paris)* 1883; 3: 194–201 (in French).
2. Etmnan 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: 63.
3. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
4. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612–24.
5. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
6. MacClellan LR, Giles WH, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007; 38: 2438–45.
7. Schurks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008; 71: 505–13.
8. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007; 38: 3145–51.
9. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366–68.
10. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 17–35.
11. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–47.
12. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–52.
13. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371–77.
14. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643–53.
15. Boussier MG. Patent foramen ovale and migraine: evidence for a link? *Headache Currents* 2006; 3: 44–51.
16. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 531–40.

17. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563–68.
18. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67: 1128–34.
19. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 1489–96.
20. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia* 2009; 29: 1006–17.
21. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006; 17: 528–44.
22. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* 1990; 264: 1711–13.
23. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614–20.
24. Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1459–65.
25. Hedman C, Andersen AR, Andersson PG, et al. Symptoms of classic migraine attacks: modifications brought about by metoprolol. *Cephalalgia* 1988; 8: 279–84.
26. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006; 296: 1274–83.



2018 夏季南區頭痛讀書會暨 32nd Tainan Stroke Club

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

協辦單位：台灣聖猷達醫療用品有限公司

活動主題：PFO

活動時間：2018 年 06 月 23 日（星期六）14:30-17:30

活動地點：香格里拉台南遠東國際大飯店 B2 安平廳

台南市東區大學路西段 89 號 (TEL:06-702-8888)

Time	Topic	Speaker	Moderater
14:30-14:35	Opening Remarks	王博仁院長 活水神內	
14:35-15:15	PFO:Anatomy and Impact	李宗霖醫師 成大神內	王玠能醫師 成大兒外
15:20-16:00	PFO and Migraine	宋碧嫻醫師 成大神內	盧相如醫師 高醫神內
16:05-16:25	Coffee Break		
16:25-17:05	PFO and Stroke	張育銘醫師 成大神內	謝鎮陽醫師 新樓神內
17:10-17:25	Panel discussion	林高章 理事長 王博仁 院長	
17:25-17:30	Closing Remarks	林高章 理事長 奇美神內	

1. 本課程已申請神經學會教育學分。

2. 報名聯絡人：李瑞琦秘書 0911-307000，黃月玲小姐 06-2812811 轉 57192

3. 報名方式：E-mail:taiwan.head@msa.hinet.net，or 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 57192或57421 FAX:06-2816161

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

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