

頭痛電子報 第196期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 110年 04月

【本期內容】偏癱性偏頭痛之診斷與治療

中國醫藥大學附設醫院台北分院 盧韻如醫師 P2

各位頭痛學會的會員朋友們大家好：

本期頭痛電子報很高興邀請到中國醫藥大學附設醫院臺北分院的盧韻如醫師跟各位分享「偏癱性偏頭痛的診斷與治療」。

臨床上預兆型的偏頭痛比例相對較低，大約占偏頭痛患者中的二到三成。如果患者的預兆包含肢體的運動缺損或是感覺異常的話，則可能屬於更罕見的偏癱性偏頭痛（hemiplegic migraine）。雖然這樣的患者臨床上並不常見，但該疾病不論對於患者自身或者診斷醫師而言，都是相當具有挑戰性的。這次盧醫師幫我們很好的回顧及更新對「偏癱性偏頭痛」的認識，包括臨床症狀、病生理機轉切入、臨床上如何正確診斷及治療，希望有助於大家未來碰到這類患者，能更精準地診斷及治療。

電子報主編：三軍總醫院 楊富吉醫師

秘書處報告：

*110年5月15日(六)夏季北區頭痛讀書會，地點：台北萬豪酒店5樓宜華廳，議程表如後列(P8)。

*110年5月10日至6月20日第一屆【台灣頭痛學會全國繪畫比賽】開跑！為提升國人對偏頭痛的認識與關懷，無論您是否有偏頭痛，都歡迎您拾起畫筆為偏頭痛病友打氣。參賽辦法詳見學會網頁。[\(https://taiwanheadache.org.tw/\)](https://taiwanheadache.org.tw/)

*110年6月19日(六)夏季南區頭痛讀書會，地點：台南美術館二館5F，Lumiere美食光餐酒館(P9)。

偏癱性偏頭痛之診斷與治療

中國醫藥大學附設醫院台北分院 盧韻如醫師

三十歲男性，無已知過去病史。於下午慢跑時從右腳底開始發麻一路延伸往右小腿、大腿、軀幹、手、臉及頭皮，當他意識到不對勁開始跟同事求救時，發現講話詞不達意，只能講單詞。同事火速叫了救護車，急診啟動中風小組。麻痛感在抵達急診後消失，前後持續一個半小時。講話表達困難也漸漸緩解，僅剩頭痛持續。追溯病史，他似乎已間歇性受頭痛困擾三年了...

一、簡介

約三分之一的偏頭痛患者伴有預兆，但若以肢體感覺及運動缺損作為表現，為較罕見的偏癱性偏頭痛，發生率約為 0.01%¹。偶發性偏癱性偏頭痛及家族性偏癱性偏頭痛診斷準則類似，差別在於若有一位以上一等親或二等親同為偏癱性偏頭痛，則為體染色體顯性遺傳之家族性偏癱性偏頭痛²。目前已知基因為 CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, 分別對應到 FHM1, FHM2, FHM3。另外，尚有研究中的 PRRT2³。

偏癱性偏頭痛平均發作於二十歲前，女性為男性的三倍⁴。症狀異質性高，頭痛並伴隨運動，感覺，視覺受損，失語症或基底型偏頭痛症狀，甚至昏迷，腦水腫，永久性小腦缺損，癲癇、失明或智力低下皆有病例報告。偏癱性偏頭痛的陣發性或永久性神經功能缺損及多面向的異質性，在生理學、鑑別診斷及治療都是一門富有挑戰的學問。

二、基因

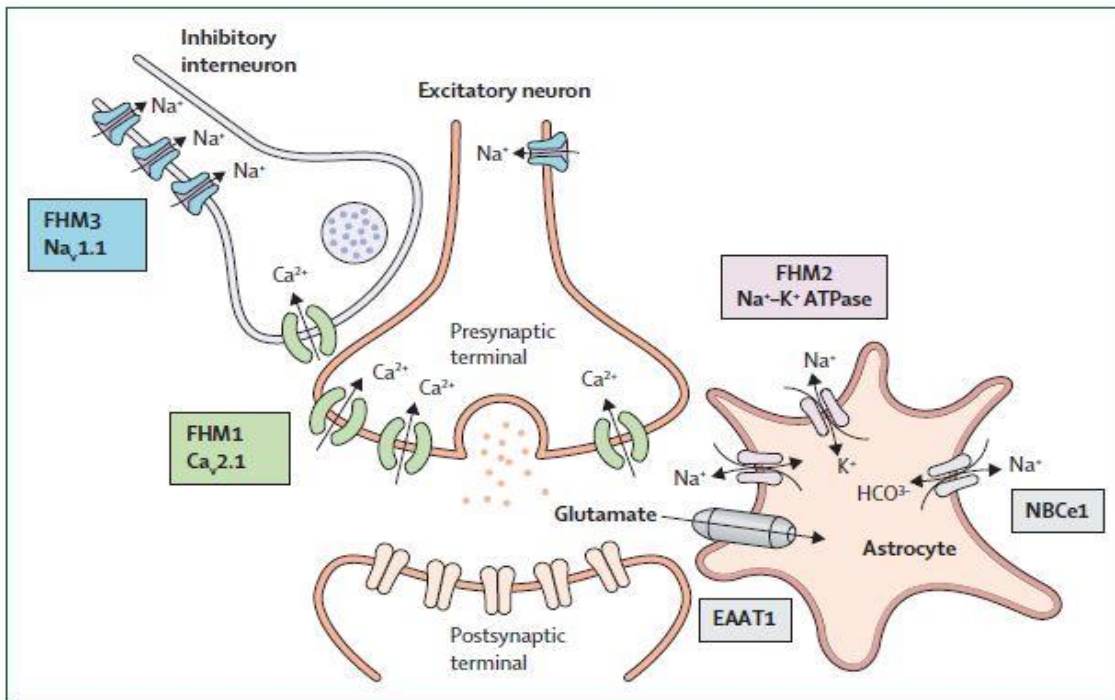
CACNA1A 突變最早被發現，佔所有家族性偏癱偏頭痛 50%⁴，通常與小腦退化有關。並於家族和偶發病例中，已鑑定出 30 多種 FHM1 突變。ATP1A2 基因突變於散發及家族性偏癱偏頭痛已鑑定出 60 多個 FHM2 突變，大部分以純偏癱型偏頭痛表現。可能也跟家族性基底型偏頭痛及一般偏頭痛有關。SCN1A 為已知與癲癇相關之基因，較少見(表一及圖一)。²

	FHM1	FHM2	FHM3
Chromosome location	19p13	1q23	2q24
Gene	CACNA1A	ATP1A2	SCN1A
Protein	Pore-forming $\alpha 1$ subunit of neuronal Ca _v 2.1 (P/Q type) voltage-gated calcium channels	Catalytic $\alpha 2$ subunit of a glial and neuronal sodium-potassium pump	Pore-forming $\alpha 1$ subunit of neuronal Na _v 1.1 voltage-gated sodium channels
Type of mutation	More than 30 different missense mutations; ^{20,24-26,33-35,32,39-51,54-58} large-scale deletions; ⁵² a five base-pair deletion in the 5' end promoter ⁵³	More than 60 different missense mutations; ^{21,22,57-75} other types of rare mutations: small deletions, truncating, frameshift, and affecting the stop codon ⁷¹	Five missense mutations ^{72,78-80}
Penetrance	67-89% ^{26,44}	63-87% ^{37,44}	100% ^{72,78-80}

Penetrance was calculated on the basis of results from cited studies. Only genotyped families were taken into account. FHM-familial hemiplegic migraine.

Table 1: Ion transportation genes and hemiplegic migraine

表一、FHM1 · FHM2 · FHM3 三個家族性偏癱偏頭痛突變的基因及對應到的染色體、蛋白質²。



圖一、三個已知之突變 CACNA1A, ATP1A2 及 SCN1A 均與離子通道蛋白相關²。

偶發性偏癱偏頭痛可來自於基因的新突變，也可由無症狀的帶原父母所引起。若與 CACNA1A 和 ATP1A2 基因相關，稱為 SHM1 和 SHM2。值得注意的是，大部分有 CACNA1A 或 ATP1A2 基因突變之偶發性病例都有較嚴重的發作形式。

三、病生理機轉

預兆來自皮質傳播抑制導致之大腦皮質功能障礙；起於短暫的神經元興奮後，一去極化波以 3~5 mm/min 穿過皮質，隨後長時間抑制神經元活性。家族性偏癱性偏頭痛的基因突變可增加神經元興奮性並降低皮層擴散抑制的閾值。研究指出，FHM1 和 FHM2 患者的視覺誘發電位和傷害感受性眨眼反射比起一般偏頭痛患者習慣性增強⁵。另外，可以調節神經元興奮性的 KCNK18 (也稱為 TRESK) 的突變於一有預兆之偏頭痛家族被發現⁶。

四、臨床表現

預兆

主要是運動無力伴有至少另一預兆症狀。不同的預兆症狀在 20-30 分鐘內陸續出現，也可在 1 分鐘內急性發生⁷。正性症狀包括針刺，疼痛、冷感和麻木，典型表現如手指一刺痛感逐漸進行到其他手指，手臂，然後影響臉部，和後來的肢體。有時負性症狀以異手症(Alien hand)或嚴重感官喪失為表現。這些症狀可能僅限於一個肢體，也可能遍布身體的一側。它們可以是單側、雙側、同時或相繼發生，也可以在每次發作中兩側輪流發生，或每次均固定同一側。可以影響語言表達及較少見的理解障礙。

與典型的偏頭痛預兆相比，偏癱偏頭痛之預兆較為複雜，症狀持續時間較長，通常小於 24 小時，但約有 20%有 FHM1 及 FHM2 突變者可以持續 2-3 天，甚至四週²。

一般預兆性偏頭痛來自枕葉的訊號可終止於任何地方，因此一般預兆性偏頭痛不會有感覺及運動症狀。但偏癱型偏頭痛的皮層擴散抑制的閾值較低，可以讓去極化波傳得較遠。中央溝的存在，讓訊號需經過更長時間的傳遞才會進一步從感覺進而出現運動症狀。然而約 10-20%偏癱性偏頭痛的患者無視覺症狀，代表這些訊號的起源可能來自枕葉以外其他地方或直接源於感覺皮質⁸⁹。

頭痛

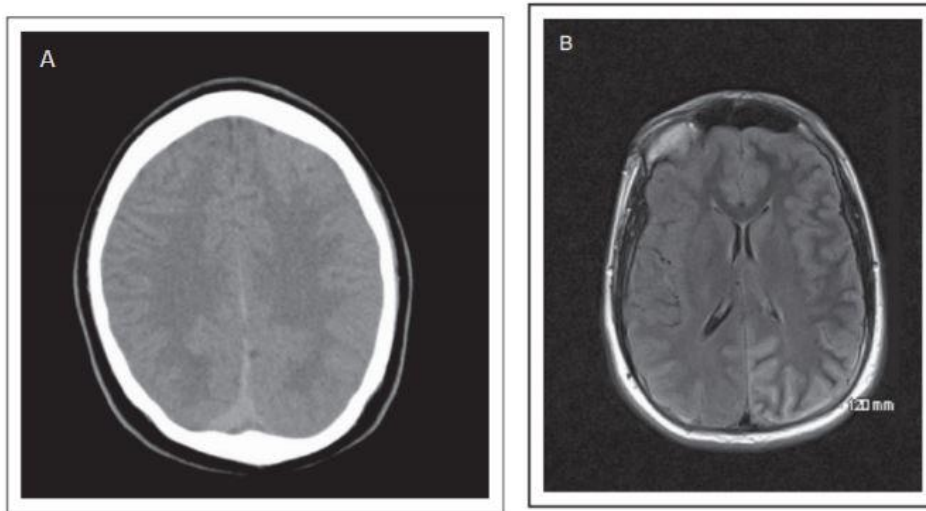
95%的發作伴有頭痛。頭痛可以是雙側或單側，可以與無力同側或對側⁷。頭痛的形式與一般無預兆偏頭痛類似，約 2%患者可痛大於三天，有時痛到不可思議的境界。相反的有些只有輕微甚至不受頭痛所擾。

較為嚴重的發作可以出現任何發作形式的癲癇、躁動、妄想、嚴重昏迷或腦病變。混亂、嗜睡或重度昏迷常見於伴有運動受損、發燒及腦膜炎患者。可於孕期間發作、或被外傷、導管血管攝影誘發。FHM1 Ser218Leu mutation 被發現與外傷誘發之嚴重發作型有關¹⁰。

五、診斷

偏癱性偏頭痛的診斷需要對預兆的仔細詢問以及排除其他潛在原因。家族性偏癱性偏頭痛的診斷取決於獲得類似發作的家族史。鑑別診斷主要包括中風、癲癇、腫塊、感染、各種炎症或代謝性疾病。有時無法以單次發作就做出明確的診斷。也有偏癱性偏頭痛患者最後診斷為白質腦病的常染色體腦顯性動脈 (CADASIL) 和澱粉樣血管病和與線粒體腦病 (MELAS)。因此，當患者或家族有較不尋常的病史，應積極尋找偏癱偏頭痛以外的疾病。

在嚴重症狀發作時進行的檢查最能顯出異常。可於 CT 和 MRI 中看見皮質水腫(圖二)¹¹。FLAIR 及 T2 加權系列有訊號上的增強，DWI 訊號可正常或降低並正常之 ADC 成像，Gd(+)腦膜增強。腦波多顯示瀰漫性慢波，腦脊髓液分析可成無菌性腦膜炎變化¹²。



圖二、(A)電腦斷層顯示左側皮質水腫，腦溝腦迴較右側為薄。(B)MRI FLARE 顯示明顯皮質訊號增強併左大腦半球水腫變化¹¹。

六、治療

治療原則與一般偏頭痛雷同，除了促血管收縮劑有潛在加劇缺血的變化，仍在爭議中。急性期首選 NSAIDs 及止吐藥。Ketamine 鼻噴劑及靜脈給予 verapamil

都明顯助益, 至於 Nimodipine 因有引起癲癇的病例報告, 應避免使用¹³。預防治療首選 verapamil, flunarizine or acetazolamide 其他如 ketamine, lamotrigine, and naloxone 都是選項⁴。至於新型治療如 CGRP 或肉毒桿菌毒素 A 尚待研究中。

七、結論

偏癱性偏頭痛是預兆偏頭痛的罕見形式, 除一般預兆外, 還涉及運動性預兆。已有三個基因突變被發現, 其臨床症狀多變, 從單純性偏癱到癲癇、腦水腫、昏迷、智力低下、甚至永久性神經功能缺損。然而大多數無已知基因突變的偏癱性偏頭痛病例, 有較良性的病程。此發現暗示著尚有未被鑑定出的突變基因擔任不同病程的角色。因偏癱性偏頭痛涉及其他緊急的、需第一時間排除的臆斷, 因此臨床醫師應仔細的、反覆的病史詢問、縝密排除其他潛在的原因, 協助病友鑑別出誘發因子避免下一次發作, 給予適度的治療並在遺傳基因方面給予專業指導及資訊, 以達到照顧全人及全家之醫療核心理念。

References

1. Ducros A. Migraine hémiplegique familiale et sporadique. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(3):216-224. doi:10.1016/j.neurol.2007.10.003
2. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-470. doi:10.1016/S1474-4422(11)70048-5
3. Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology*. 2012;79(21):2122-2124. doi:10.1212/WNL.0b013e3182752cb8
4. Kumar A, Arora R. Headache, Migraine Hemiplegic. StatPearls Publishing; 2018. Accessed January 23, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020674>
5. Hansen JM, Bolla M, Magis D, et al. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: A contrast with the common forms of migraine. *Eur J Neurol*. 2011;18(3):478-485. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03190.x
6. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med*. 2010;16(10):1157-1160. doi:10.1038/nm.2216

7. ThomsenLL, EriksenMK, RoemerSF, AndersenI, OlesenJ, RussellIMB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125(6):1379-1391. doi:10.1093/brain/awf132
8. DucrosA, DenierC, JoutelA, et al. The Clinical Spectrum of Familial Hemiplegic Migraine Associated with Mutations in a Neuronal Calcium Channel. *N Engl J Med*. 2001;345(1):17-24. doi:10.1056/nejm200107053450103
9. Jurkat-RottK, FreilingerT, DreierJP, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology*. 2004;62(10):1857-1861. doi:10.1212/01.WNL.0000127310.11526.FD
10. ZangaladzeA, Asadi-PooyaAA, AshkenaziA, SperlingMR. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav*. 2010;17(2):293-295. doi:10.1016/j.yebeh.2009.12.017
11. SugrueG, BolsterF, Crosbiel, KavanaghE. Hemiplegic Migraine: Neuroimaging Findings During a Hemiplegic Migraine Attack. *Headache J Head Face Pain*. 2014;54(4):716-718. doi:10.1111/head.12298
12. Hemiplegic Migraine - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed January23, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513302/>
13. MjåsetC, RussellIMB. Intravenous nimodipine worsening prolonged attack of familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain*. 2008;9(6):381-384. doi:10.1007/s10194-008-0074-2

2021 夏季北區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

很榮幸能邀請您參加 2021 年 05 月 15 日假台北萬豪酒店 5 樓宜華廳所舉辦之夏季北區頭痛讀書會。本季讀書會將由台北與台中互相連線，由高醫盧相如醫師和三總林鈺凱醫師提供演講，並在演講後開放即時連線提問討論。

此外，當天頭痛讀書會開始前 15:00~17:00，在同樣地點以實體加線上方式另舉辦「頭痛新知研討會」，我們將跨國邀請日本、韓國與台灣講師，三方共同舉辦 Post AAN and Post SAOCN congress highlight，讓會員們用最短時間吸收兩場國際學術會議的頭痛新知。此場會議全程使用英文，並鼓勵與會者參與即時討論。**為確保品質，本場會議限制人數，只開放會員參加且需事先報名(不開放現場報名)**。此次讀書會精彩可期，竭誠邀請並感謝您的支持！

時間：2021 年 05 月 15 日 (星期六) 15:00 ~ 18:30

地點：台北萬豪酒店 5 樓 宜華廳 (台北市中山區樂群二路 199 號)

主辦單位：台灣頭痛學會 (已申請台灣神經學學會教育學分)

協辦單位：台灣禮來股份有限公司

報名網址：<https://www.surveycake.com/s/4I7LB> (或掃右方 QR code)



【頭痛新知研討會議程】

Time	Topic	Moderator
15:00~17:00	Post AAN and Post AOCN congress highlight (需事先報名)	陳韋達 理事長

【頭痛讀書會議程】

Time	Topic	Speaker	Moderator
17:10~17:45 (5 分鐘 Q&A)	Treating migraine beyond headache reduction — evidence from the patient- reported outcome	盧相如 醫師 高醫神經內科 (台中連線)	楊鈞百 醫師 光田神經內科 (台中連線)
17:45~18:20 (5 分鐘 Q&A)	Medication overuse headache focusing on pathogenesis and treatment	林鈺凱 醫師 三總神經內科 (台北現場)	楊富吉 醫師 三總神經內科 (台北現場)
18:20-18:30	Panel Discussion：王署君 主任 (台北榮總神經醫學中心)		
18:30~	晚宴		

夏季南區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

很榮幸能邀請您參加 110 年 06 月 19 日假台南美術館二館 5 樓 Lumiere 美食光餐酒館 所舉辦之 2021 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：110 年 06 月 19 日(星期六) PM 15:00 ~ PM 20:30

地點：台南美術館二館 5 樓 Lumiere 美食光餐酒館(台南市中西區忠義路二段 1 號)

主辦單位：台灣頭痛學會 (已申請台灣神經學學會教育學分)

協辦單位：友華生技股份有限公司

報名網址：<https://www.surveycake.com/s/KvxD> (或掃 QR code)



Time	Topic	Speaker	Moderator
15:00~15:05	Opening and Welcome	林高章主任 (奇美全人科/神經科)	
15:05~15:45	Migraine: Review on target therapy	楊浚銘 醫師 (奇美神內)	林高章 主任 (奇美全人/神內)
15:45~16:25	Suicide headache: common seen at ER	施景森 主任 (高榮神內)	楊鈞百 主任 (光田神內)
16:25~16:40	Coffee break		
16:40~17:20	Headache syndromes and autonomic function	黃至誠 醫師 (高長神內)	許永居 主任 (嘉基神內)
17:20~17:50	Trokindi in clinical practice: experience sharing	黃子洲副院長 (活水聯合)	王博仁 院長 (活水聯合)
17:00~18:10	Discussion and closing	王博仁院長 (活水聯合)	
18:10~20:30	會後餐敘	全體參與同仁	

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/>