

# 頭痛電子報第 101 期

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

發刊日期：民國 101 年 12 月

發行人：台灣頭痛學會

---

## 【本期內容】

偏頭痛的中樞神經興奮性異常-----賴冠霖醫師

IHS Clinical and Basic Research Fellowships 申請說明

---

本期內容由賴冠霖醫師提供，介紹「偏頭痛的中樞神經興奮性異常」。希望藉由本文針對偏頭痛的中樞神經興奮性異常，有更進一步的了解。

電子報主編：楊鈞百醫師

## 秘書處報告：

國際頭痛學會Headache Master School台灣代表甄選已截止收件，預計將於明年一月間由甄選委員會選出10個人選。

國際頭痛學會另提供研究員獎學金申請，最高總額可達5萬英鎊/12個月，有興趣者請參閱IHS的簡章。

另外大家期待已久的中區種子教師初階訓練營，預計將於明年五月間在台中沙鹿光田醫院舉辦，敬請留意相關訊息。

台灣頭痛學會敬啟

---

# 偏頭痛的中樞神經興奮性異常

作者：關渡醫院神經內科 賴冠霖醫師

前言：

「為什麼會偏頭痛？」這個問題，想必所有的臨床醫師，尤其是神經科醫師，在行醫的過程中，一定被問了無數遍。雖然，我們尚未能完全了解其成因，但經過許多學者的努力，目前我們已經掌握了一部分的偏頭痛致病機轉。本文即針對偏頭痛的中樞神經興奮性異常，作一概略性的說明。

一般認為，預兆型偏頭痛的患者在產生視覺預兆的同時，其視覺皮質會出現所謂的皮質擴散性抑制現象 (cortical spreading depression, CSD)。此一皮質擾動現象，會由視覺皮質區慢慢往前擴散，其所經過之處，會造成刺激性物質 (如  $H^+$ 、 $K^+$ 、 $NO$ 、arachidonic acid) 的釋出 (1)。這些物質將會導致硬腦膜上血管周邊的三叉神經末梢纖維活化，進而將此一訊息傳遞至腦幹的三叉神經核，引發後續的頭痛感知。無預兆型偏頭痛的患者，雖然沒有表現出預兆的臨床現象，但過去的研究指出，在其頭痛發生的前期，其腦部也有出現類似 CSD 的現象 (2)，或許是程度上的差異，而造成臨床的表現不同。

CSD 的產生，可由一些外來或內在的因素所誘發，例如天氣、噪音、光線、氣味、壓力、睡眠狀況等 (3)。但大部分的正常人，即使在這些誘發因子的狀態下，亦不會引起頭痛發作。學者們因而推測，偏頭痛的患者，即使在沒有頭痛的狀態下 (interictal)，其腦部的興奮性亦較正常人來得高 (central hyperexcitability)，對外來或內在的刺激因子會有較強的反應，故容易導致 CSD 的產生，以及其後的頭痛。學者們利用各種方法來驗證這樣的假說，分述如下：

## 一、感覺誘發電位檢查：

感覺誘發電位乃是給予受試者一感覺刺激 (如視覺、聽覺、或體感覺等)，並量測相對應的大腦皮質反應。在偏頭痛的研究上，以視覺和體感覺誘發電位的檢查較為人熟知。

### 1.1 視覺誘發電位檢查 (visual evoked potential, VEP)

視覺誘發電位檢查有許多種做法，臨床上常用的為常規視覺誘發電位檢查 (pattern reversal check-board VEP, PRVEP) 以及穩態視覺誘發電位檢查 (steady-state VEP, SSVEP)，後者又稱之為光驅反應 (photic-driving response)。常規 PRVEP 檢查時，受試者坐在螢幕前，而螢幕會出現特定閃動頻次的棋盤格畫面，如此便可在視覺皮質區紀錄到一 time-locked 的反應波，稱為 P100。而 P100 的大小，便可反映出受試者視覺皮質的興奮性。SSVEP 的做法類似常規 PRVEP，主要差別在於刺激的頻率較高，故受試者的視覺皮質腦波，會被驅動為類正弦波

(sinusoidal wave)，而該類正弦波的頻率，便是檢查時給定的光照頻率。將此類正弦波作傅立葉轉換，該刺激頻帶的功率 (power) 便是視覺興奮性的指標。

#### 1.1.1 常規視覺誘發電位檢查 (PRVEP)

許多研究指出，偏頭痛的患者 (尤其是有預兆型偏頭痛)，其 P100 的振幅較正常人為大(4-6)。

#### 1.1.2 穩態視覺誘發電位檢查 (SSVEP)

許多研究亦指出，偏頭痛的患者 (尤其是有預兆型偏頭痛)，其 SSVEP 的振幅 (或經傅立葉轉換後的頻譜功率) 亦較正常人為大(7-9)，特別稱之為 “H-response” (10)。

由上述 VEP 的研究結果，可以推論在偏頭痛患者的腦部視覺皮質，即使在無頭痛期，其興奮性的確較正常人為高。

### 1.2 體感覺誘發電位檢查 (somatosensory evoked potential, SEP)

體感覺誘發電位檢查，乃是在腕部的正中神經上，給予一電刺激，並在受試者的體感覺皮質區，量測一 time-locked 反應。因該反應波通常在 20 毫秒左右可觀測到，故特稱為 N20。近幾年的 SEP 研究發現，在 N20 反應波上，還能觀察到較高頻的波動，透過濾波的技术，我們可以將其粹取出來，稱為高頻體感覺誘發電位 (high-frequency oscillation of SEP, HFO-SEP)。目前認為 N20 是由體感覺皮質的神經元得來；而 HFO-SEP 來自視丘皮質路徑 (thalamocortical tract)。

#### 1.2.1 常規體感覺誘發電位檢查 (conventional broad-band SEP, c-SEP)

過去的研究指出，偏頭痛患者的體感覺皮質，對於周邊電刺激，其 N20 反應亦較正常人為大 (11, 12)。

#### 1.2.2 高頻體感覺誘發電位檢查 (HFO-SEP)

最近的研究指出，偏頭痛患者的高頻體感覺誘發電位反應，亦較正常人為大，表示偏頭痛患者的腦部，除了有皮質興奮性異常外，其皮質下區 (subcortical region) 亦有類似的現象 (13)。

由上述的 SEP 的研究結果，可以推論在偏頭痛患者的腦部感覺皮質，即使在無頭痛期，其興奮性亦較正常人為高。

## 二、穿顱磁刺激檢查：

上述的誘發電位檢查，僅能評估感覺皮質，對於動作皮質 (motor cortex) 興奮性的研究，必須藉由「穿顱磁刺激儀 (transcranial magnetic stimulation, TMS)」方能達成。TMS 乃是利用電生磁、磁生電的原理，由在線圈內快速變化的電流所產生的磁場，穿透過頭殼後，再產生一短暫的電流，而活化該腦區 (14)。透過這樣的方法，我們不僅可以研究動作皮質，也可以應用在其他的腦區。

### 2.1 動作皮質興奮性檢查

當我們在動作皮質區上給予一磁刺激時，可在對側的相對應肌群觀察到一收縮反應，稱為動作誘發反應 (motor evoked potential, MEP)。而能產生 MEP 的最低 TMS 刺激強度，便稱為動作閾值 (motor threshold, MTh)。MTh 越低，表示該受試者

的動作皮質在低刺激強度下，便會活化，亦即興奮性較高。此外，給予 TMS 刺激後，不僅只有興奮性神經元 (如 pyramidal cell) 會被活化，抑制性神經細胞也會被活化，且會維持一段時間。因此，如果在受試者維持一肌肉收縮動作的同時，給予相對應腦區一磁波刺激，則我們可以觀察到，受試者將有一段時間 (約 100-200 毫秒) 無法使力。若以體表肌電圖 (surface EMG) 紀錄，便可看到在 TMS 所產生的 MEP 後面，會接續一段靜止期，稱為 silent period (SP)。SP 越短，表示抑制神經元的效果較弱，換言之，便是興奮性較強。

#### 2.1.1 動作皮質閾值檢查 (Motor threshold, MTh)

過去的研究指出，偏頭痛患者的 MTh，在 interictal 時期，亦較正常人來的為低，表示其動作皮質的興奮性較高 (15, 16)。

#### 2.1.2 動作皮質靜止期檢查 (Silent period, SP)

過去的研究指出，偏頭痛患者的 SP，在 interictal 時期，較正常人來的為短，亦表示其動作皮質的興奮性較高 (16-18)。

由上述 TMS 的研究結果，可以推論在偏頭痛患者的腦部動作皮質，即使在無頭痛期，其興奮性亦較正常人為高。

## 2.2 視覺皮質興奮性檢查

雖然 TMS 最早被設計來研究動作皮質，但根據其原理，我們亦可以用來研究其他皮質的興奮性。其中，視覺皮質是另一個被廣泛研究的區域，主要的原因是，在一定的刺激強度下，施予在視覺皮質上的 TMS 可以活化該腦區的興奮性神經元，讓受試者產生「視幻覺 (phosphenes)」，而能作為評估指標。

然而，phosphenes 的描述，只能靠受試者提供，無法像 MEP 如此客觀的紀錄到。因此，有學者想出了另一個評估方法，來研究視覺皮質的興奮性，稱之為 magnetic suppression of perceptual accuracy (MSPA)。MSPA 的做法是：受試者坐於電腦螢幕前，螢幕會隨機顯示出三個英文字母 (僅出現 40 毫秒)，受試者必須要回答出所看到的三個英文字母。這麼簡單的試驗，如果在字母出現後一特定時間 (如 40、70、100、130、160、190 毫秒)，於受試者視覺區給予一磁波刺激，則受試者的正確回答率將會大幅受影響，尤以時間差距為 100 毫秒時最為明顯。其原理是 TMS 亦會造成抑制神經元的活化，而當視覺訊息來到視覺皮質的時間點 (約 100 毫秒)，若受到這樣的干擾，便會無法進入後續的相關腦區進行解讀。

如果將 phosphenes 比擬為 MEP，則 MSPA 的做法就類似於 SP 檢查，只是 phosphenes/MSPA 用於研究視覺皮質，而 MEP/SP 乃是動作皮質興奮性的指標。

#### 2.2.1 Phosphenes 檢查

過去的研究指出，偏頭痛患者的 phosphenes threshold (PT，亦即能造成 phosphenes 的 TMS 刺激強度) 較正常人為低，表示其視覺皮質的興奮性較高 (19)，且此一現象在有預兆型偏頭痛的患者更為明顯 (20)。

#### 2.2.2 Magnetic suppression of perceptual accuracy (MSPA) 檢查

過去的研究指出，偏頭痛患者的 MSPA 正確回答率較高 (21)，表示其視覺皮質的抑制性神經元功能較弱，換言之，也是興奮性較強的另一種證據。值得一提的是，此一現象在有預兆型偏頭痛的患者更為明顯 (22)，另外，慢性偏頭痛患者 MSPA

的正確回答率亦較陣發型偏頭痛患者為高(23)，說明腦部興奮性異常在偏頭痛慢性化亦可能扮演相當重要的角色。

### 三、神經影像學檢查：

上述的感覺誘發電位，以及穿顱磁刺激的檢查，一般歸類為電生理檢查，也就是觀察神經系統的電氣活動，作為評估指標。近年來，因為神經影像學的進步，許多學者也採用這樣的方法，來探討偏頭痛患者在不同刺激條件下，腦部活化的表現是否異於正常人。常用的方法如正子造影檢查 (positron emission tomography, PET) 以及功能性磁共振造影檢查 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)等。

#### 3.1 正子造影檢查 (PET)

近來的研究發現，利用正子造影檢查，在給予視覺刺激時，偏頭痛患者的視覺皮質區的活化現象較正常人來的明顯 (24, 25)，也提供偏頭痛中樞神經興奮性增強的一個有力證據。

#### 3.2 功能性磁共振造影檢查 (fMRI)

由於具有不需使用顯影劑、非侵入性、以及高空間解析度的優點，目前 fMRI 可說是臨床觀察腦部活動的最佳儀器。使用這樣的方法，也有研究指出在給予視覺刺激時，偏頭痛患者的視覺皮質區的活化現象較正常人來的明顯 (26)，與上述的 PET 研究結果相互呼應。

### 總結：

透過上述的研究，我們已經了解，偏頭痛患者的腦部興奮性，即便是在無頭痛期 (interictal)，亦較正常人來得為高，對外在刺激會有較大的反應。因此，在特定誘發因子的條件下，可能會導致整個大腦出現 hypersynchrony 現象，而產生 CSD，以及其後的頭痛 (1-3)。實際上，許多研究指出，在經過預防治療後，上述的興奮性異常現象會有「正常化」的趨勢，與其臨床進步有關 (27, 28)。或許在不久的將來，我們將能利用特殊的方法，來調節腦部興奮性，而達到偏頭痛治療的效果 (29-31)。

### Reference

1. Silberstein SD. Migraine. Lancet. 2004;363:381-91.
2. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med. 1994;331:1689-92.
3. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache - past and present. Headache 2007;47:S58-S63.
4. Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the

- visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:464-7.
5. Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *J Neurol Sci*. 1997;145:177-81.
  6. Diener HC, Scholz E, Dichgans J, Gerber WD, Jäck A, Bille A, Niederberger U. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol*. 1989;25:125-30.
  7. Puca FM, de Tommaso M, Savarese MA, Genco S, Prudenzano A. Topographic analysis of steady-state visual evoked potentials (SVEPs) in the medium frequency range in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1992;12:244-9.
  8. Puca FM, de Tommaso M, Tota P, Scirucchio V. Photic driving in migraine: correlations with clinical features. *Cephalalgia*. 1996;16:246-50.
  9. de Tommaso M, Scirucchio V, Guido M, Sasanelli G, Puca F. Steady-state visual-evoked potentials in headache: diagnostic value in migraine and tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 1999;19:23-6.
  10. Gronseth GS, Greenberg MK. The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache: a review of the literature. *Neurology*. 1995;45:1263-7.
  11. Marlowe N. Somatosensory evoked potentials and headache: a further examination of the central theory. *J Psychosom Res*. 1995;39:119-31.
  12. Lang E, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Seidler S. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine--a magnetoencephalographic study. *Brain*. 2004;127:2459-69.
  13. Lai KL, Liao KK, Fuh JL, Wang SJ. Subcortical hyperexcitability in migraineurs: a high-frequency oscillation study. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:309-16.
  14. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406:147-50.
  15. van der Kamp W, Maassen VanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*. 1996;139:106-10.
  16. Khedr EM, Ahmed MA, Mohamed KA. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006;36:13-8.
  17. Aurora SK, al-Sayeed F, Welch KM. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia*. 1999;19:708-12.
  18. Curra A, Pierelli F, Coppola G, Barbanti P, Buzzi MG, Galeotti F, Serrao M, Truini A, Casali C, Pauri F, Cruccu G. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine. *Pain*. 2007;132:124-31.
  19. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50:1111-4.

20. Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia*. 2003;23:258-63.
21. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology*. 2001;56:178-83.
22. Chronicle EP, Pearson AJ, Mulleners WM. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 2006;26:801-8.
23. Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache*. 2005;45:546-52.
24. Bouilloche N, Denuelle M, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Géraud G. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:978-84.
25. Denuelle M, Bouilloche N, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Géraud G. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2011;76:213-8.
26. Martín H, del Río MS, de Silanes CL, Álvarez-Linera J, Hernández JA, Pareja JA. Photoreactivity of the occipital cortex measured by functional magnetic resonance imaging-blood oxygenation level dependent in migraine patients and healthy volunteers: pathophysiological implications. *Headache*. 2011;51:1520-8.
27. Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalalgia*. 2008;28:203-8.
28. Gerwig M, Niehaus L, Stude P, Katsarava Z, Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain*. 2012;13:83-9.
29. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2010;30:137-44.
30. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:373-80.
31. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:820-8.



## International Headache Society

# IHS Clinical and Basic Research Fellowships

The International Headache Society (IHS) is accepting applications for clinical and/or basic headache research fellowships. A combination of basic and clinical research is possible.

[APPLY NOW](#) if you are interested in enrolling in one of these international programmes.

**Deadline: 1 April 2013**

Please click [HERE](#) to download the application information.

The successful applicant will receive the **maximum amount of GBP 50,000** to complete his/her 12-month fellowship programme. This award is designed to provide funding to cover the fellow's salary costs based on the local economic context of where the fellowship is taking place. Short-term fellowships from 3-6 months will also be considered.

IHS members are entitled to benefit from this and other exchange programmes. Our Society encourages the mobility of researchers and physicians within different institutions worldwide, to actively increase the knowledge base on headache disorders!

**Tell your colleagues about the IHS Fellowship 2013!**

**Spread the word in your institution!**

**Deadline: 1 April 2013**

To learn more please visit the [IHS website](#) or contact [Carol Taylor](#)

Company limited by guarantee, registered in England no. 2988368

Registered Charity no. 1042574

Registered office: 52-53 Russell Square, London, WC1B 4HP, UK



---

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 陳淑玲 陳淑娟

會址：台南市安南區安和路一段 40 號

TEL：06-2810700、06-2810701 FAX：06-2810702

E-MAIL：[taiwan.head@msa.hinet.net](mailto:taiwan.head@msa.hinet.net)

<http://www.taiwanheadache.com.tw/>