

頭痛電子報 第205期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2022 年 01月

【本期內容】偏頭痛之腦影像分析於疾病分類、預後的應用

台北榮民總醫院神經內科 頭痛研究團隊魏楚璇、蕭亦婷、賴冠霖 P2

各位頭痛醫學界的先進及同好大家平安：

學會主辦的第一屆台灣頭痛大師學院於本月 8, 9 兩日順利舉行。這次的活動培育了來自全台各地優秀的二十位年輕醫師成為頭痛醫學在全台更加開枝散葉種子。參加者對於兩天的活動，都有許多相當正面的回饋。讓我們共同期待下一屆課程的舉辦！

本期電子報由台北榮民總醫院頭痛研究團隊的賴冠霖醫師與團隊中兩位優秀的碩士魏楚璇、蕭亦婷帶來偏頭痛之腦影像分析於疾病分類、預後的應用新知。在去年的頭痛學會年會中，美國梅約醫學中心的 Prof. Todd Schwedt 曾針對『腦影像能否作為頭痛生物標記』發表精彩的演講，這次賴醫師率領團隊成員，將演講精彩內容整理成更易於消化吸收的內容，更是不能錯過！

春節將近，在此先向各位拜個早年！期待新的一年福虎生風，疫情能漸行漸遠。頭痛學會永遠與各位同在！

電子報主編：台北榮民總醫院 梁仁峯醫師

秘書處報告：

*2022 年 03 月 05 日 (六) 預定舉辦南區頭痛讀書會，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

*2022 年 03 月 27 日 (日) 預定舉辦 2022 慢性偏頭痛診斷與治療訓練課程，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

偏頭痛之腦影像分析於疾病分類、預後的應用

台北榮民總醫院神經內科 頭痛研究團隊魏楚璇、蕭亦婷、賴冠霖

2015 年的全球疾病負擔研究 (GBD2015) 中顯示，偏頭痛 (migraine) 為造成年齡小於 50 歲的全球人口中，失能排名第三的原因¹。偏頭痛依照頭痛天數多寡可分為陣發性偏頭痛 (episodic migraine, EM) 及慢性偏頭痛 (chronic migraine, CM)，其中 EM 可再依照有無預兆，分為有預兆偏頭痛 (migraine with aura, MA) 及無預兆偏頭痛 (migraine without aura, MO)。全球約有百分之二的人口患有 CM，大多數的偏頭痛沒有明顯病因，卻大大影響到日常生活品質，若沒有得到妥善的控制，邁入慢性偏頭痛，可能造成生活失能，影響不容小覷。而 CM 可再依據急性藥物使用頻率分為：合併藥物過度使用頭痛 (medication-overuse headache, MOH) 或是無合併藥物過度使用頭痛。

上述的頭痛分類，主要是根據臨床觀察，以及參照國際頭痛疾病分類準則來加以診斷。隨著醫學的發展，頭痛學界也希望能藉由其他客觀的生物標記 (biomarker) (如腦影像等) 作為診斷的參考，並釐清先前的分類準則是否有其生理上的意涵。更進一步，還希望了解這些指標是否能作為不同頭痛疾病的分類基礎，甚至於預後的推估。

廣義的腦影像包括 X 光、電腦斷層掃描 (computer tomography, CT)、磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)、正子造影 (positron emission tomography, PET)、結合正子造影及磁振造影的正子暨磁振攝影 (PET-MRI)、腦波圖 (electroencephalography, EEG)、腦磁圖 (magnetoencephalography, MEG) 等。其中 MRI 除了原始結構性影像可提供臨床醫師做病情評估 (區分原發性頭痛或是次發性頭痛) 外，經過後續處理的結構性影像 (如灰質體積、皮質厚度、白質纖維束等)，與功能性影像 (如靜息態功能性連結 resting-state functional MRI, rsfMRI 等)，更可深入探討細微腦區間的差異。

在剛結束的 2021 年台灣頭痛學會年會中，大會邀請到來自美國梅約醫學中心的 Prof. Todd Schwedt，針對『腦影像能否作為頭痛生物標記』此一主題，進行回顧性整理的演講。Prof. Todd Schwedt 乃是神經影像界的大師，提出了許多他自己與國際上的相關研究，闡述腦影像的確可以作為協助診斷頭痛疾病及其亞型、預測頭痛進展及治療預後的生物標記。以下將就 Prof. Todd Schwedt 的精彩演講內容，進行簡短的總結，跟讀者分享。

疾病分類應用 (偏頭痛與正常人、偏頭痛之不同亞型、偏頭痛與其他頭痛)

Prof. Todd Schwedt 首先分享了他和團隊於 2015 年開始進行的腦部結構性 MRI 研究：將腦分成 68 個不同的區域，針對已知不同頭痛類型的偏頭痛病人 (EM/CM)，分別測量其腦皮質厚度、表面積和體積，並基於這些結構數據構建多種變量的模組，以區分不同組別。其正確率在整體偏頭痛患者與無頭痛的健康受試者 (healthy control, HC) 相比，為 68%，若單純 EM 與 HC 相比則為 67.2%，但若是 CM 和 HC 相比，則高達 86%，CM 和 EM 相比也有 84%²。這些結果說明了兩個重要發現：(1) 腦影像的確可以做為疾病的分類依據；(2) 不同疾病嚴重度的偏頭痛患者，其腦部所受的影響也有差異，因此腦影像或可作為特定疾定但不同嚴重度的次分類參考。

根基於這樣的發現，Prof. Todd Schwedt 團隊接著開始發展出結合其他類型影像數據，特別是藉由 rsfMRI 影像訊號中所得的特定腦區之功能性連結 (functional connectivity, FC)，分析是否能更進一步提升分類的準確性。Chong 2017 的研究中，加入 33 個腦區的 FC 此特徵後，可將偏頭痛患者與 HC 分類正確率提升至 86.1%³。說明結合腦結構及功能性連結資訊，可提高分類正確率。此外，在該研究中，另分析了疾病病史 (disease duration) 與分類正確性之關聯，發現偏頭痛病史越久，藉由腦影像與 HC 區分的正確率越高 (>14 年，96.7%；≤14 年，82.1%)。

Prof. Todd Schwedt 另介紹了一些相關研究，說明 MRI 除了可以協助分類偏頭痛患者與 HC，也可以協助與其他類型頭痛，如緊縮型頭痛、創傷後頭痛之鑑別⁴⁻⁶。這些研究說明了藉由腦影像對偏頭痛類型進行分類的可行性，同時說明了頭痛頻率、病程對大腦結構和準確分類的效果都有顯著影響。這也讓區分 CM 和 EM 變得可行。

疾病治療預後應用

關於用藥治療之預後，也可經由腦影像加以預測。Liu 的研究顯示，偏頭痛患者經過藥物治療後，頭痛天數減少幅度與患者治療前的右側海馬迴體積呈現正相關⁷。Liu 在另一研究中並觀察到，小腦的灰質體積和其結構連結（structural connectivity）與兩年後的頭痛發作頻率相關⁸。除了上述結構腦影像的研究外，腦功能性連結資訊也可作為預後的預測參考。例如，偏頭痛患者若其右側杏仁核與運動皮質、前扣帶迴皮質及前額葉皮質的功能性連結較強，在經過八個星期的行為認知治療後，治療效果較佳⁹。另外，Hsiao 在 2021 的研究中，使用腦磁圖所觀察到的感覺閘門效應（somatosensory gating response）預測服用 Flunarizine 三個月後的效果，EM 組的正確率為 76.1%、CM 組則為 73.7%¹⁰。

頭痛預測應用

過去的研究（如 Luciani 2000）已指出，在頭痛發生前期服用急性止痛藥物（如 triptan），可較有效減輕頭痛症狀¹¹。因此，能否預測偏頭痛發生一直是頭痛學界所關注的領域之一。為了要能達到預測的效果，持續性長時間的監測工具是必要的，EEG 在這方面的角色猶勝 MRI。

偏頭痛乃陣發性疾患，可將其分為不同階段的循環，包含頭痛間期（Inter-ictal）、頭痛前期（Pre-ictal）、頭痛期（Ictal）及頭痛後期（Post-ictal）。透過 EEG 分析，不同階段的腦波功率也不同¹²。在我們過去的研究中發現（Cao 2018），頭痛間期及頭痛期病人的腦波功率（EEG power）及一致性（coherence）較低，其中頭痛間期病人的前額跟枕葉連接效率較低。頭痛前期病人的腦波功率及一致性呈現增強，但前額與枕葉連接效率一樣較低。藉由收集不同階段的腦波資料，使用演算法分辨頭痛間期及頭痛前期病人的準確率高達 76%。Martins 的研究則顯示，頭痛間期及頭痛前期的 delta 功率有明顯差異¹³。頭痛前期最低，頭痛期略微提升，頭痛後期再降低與頭痛間期一樣。上述的研究發現，說明 EEG 上的變化可作為預測偏頭痛發作的重要參考。

近來的一些研究便結合許多外源性與內源性資訊，例如天氣、壓力、睡眠、工作、生理期甚至說話習慣，協助頭痛發作之預測。透過越來越輕巧精細、方便操作的腦波儀，加上偏頭痛患者所紀錄的頭痛發作狀態，偏頭痛患者可在家透過 APP 偵測偏頭痛發作前的生理變化¹⁴，提前採取預防措施，例如：預防用藥、調整呼吸放鬆身體及情緒，減少因偏頭痛造成的生活不便，像是因頭痛發作無法參加活動或約會，進而提升生活品質。

總結

目前頭痛的診斷基本上仍遵循國際頭痛分類 (International Classification of Headache Disorders, ICHD) 的臨床指引，由專業醫師依照偏頭痛患者的症狀進行診斷，雖標準化但仍屬主觀。若可以建立完全客觀之偏頭痛生物標記物，尤其是神經影像學，以預測疾病進展、治療後的反應、預測即將到來的偏頭痛發作等，相信在後續臨床治療及用藥選擇上都能有更精準的判斷。

References

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain* 2016;17:104.
2. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J. Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache* 2015;55:762-777.
3. Chong CD, Gaw N, Fu Y, Li J, Wu T, Schwedt TJ. Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia* 2017;37:828-844.
4. Cheng JC, Rogachov A, Hemington KS, et al. Multivariate machine learning distinguishes cross-network dynamic functional connectivity patterns in state and trait neuropathic pain. *Pain* 2018;159:1764-1776.
5. Chong CD, Berisha V, Ross K, Kahn M, Dumkrieger G, Schwedt TJ. Distinguishing persistent post-traumatic headache from migraine: Classification based on clinical symptoms and brain structural MRI data. *Cephalalgia* 2021;41:943-955.
6. Giorgio A, Lupi C, Zhang J, et al. Changes in grey matter volume and functional connectivity in cluster headache versus migraine. *Brain Imaging Behav* 2020;14:496-504.
7. Liu HY, Chou KH, Lee PL, et al. Hippocampus and amygdala volume in relation to migraine frequency and prognosis. *Cephalalgia* 2017;37:1329-1336.
8. Liu HY, Lee PL, Chou KH, et al. The cerebellum is associated with 2-year prognosis in patients with high-frequency migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2020;21:29.
9. Nahman-Averbuch H, Schneider VJ, 2nd, Chamberlin LA, et al. Identification of neural and psychophysical predictors of headache reduction after cognitive behavioral therapy in adolescents with migraine. *Pain* 2021;162:372-381.
10. Hsiao FJ, Chen WT, Wang YF, et al. Somatosensory Gating Responses Are Associated with Prognosis in Patients with Migraine. *Brain Sci* 2021;11.
11. Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 2000;20:122-126.
12. Cao Z, Lai KL, Lin CT, Chuang CH, Chou CC, Wang SJ. Exploring resting-state EEG complexity before migraine attacks. *Cephalalgia* 2018;38:1296-1306.

13. Martins IP, Westerfield M, Lopes M, Maruta C, Gil-da-Costa R. Brain state monitoring for the future prediction of migraine attacks. *Cephalalgia* 2020;40:255-265.
14. Cao Z, Lin CT, Lai KL, et al. Extraction of SSVEPs-Based Inherent Fuzzy Entropy Using a Wearable Headband EEG in Migraine Patients. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems* 2020;28:14-27.

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 、0919-607-076

FAX : 02-28738696

E-mail : headache.tw@gmail.com

學會網頁 : <https://taiwanheadache.org.tw/>