

## 頭痛電子報 第209期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2022 年 05 月

### 【本期內容】慢性偏頭痛與慢性疼痛之腦影像特徵

臺北榮民總醫院神經內科 劉虹余醫師 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們大家好：

慢性偏頭痛、慢性下背痛及纖維肌痛症都是在臨床上不少見的慢性疼痛疾病。這些患者常常會因為慢性疼痛，而對其日常生活、工作造成負面的影響，以及生活品質的下降。透過腦部的進階影像研究，不僅可幫助我們探究這些慢性疼痛疾病的生理機轉，也有助於將來發展以影像為基礎的生物標記，可用以追蹤、甚至預測病人的預後。

本期電子報很高興邀請到臺北榮總的劉虹余醫師，針對上述幾種不同的慢性疼痛疾病，回顧國內外相關的影像研究結果，介紹疾病之間相同或相異的特徵。相信可以幫助會員朋友們，更加了解進階腦部影像研究，及慢性疼痛疾病可能的生理機轉。

近期疫情再起，每日的確診量都相當的驚人！祝福各位會員朋友們，在疫情期間常保身體健康，也希望我們攜手共同努力，平安度過此次疫情的終局之戰！

電子報主編：三總 楊富吉醫師

### 秘書處報告：

\*夏季南區頭痛讀書會，預定於 2022 年 07 月 16 日舉辦實體與線上同步課程，議程表如後列 (P7)

## 慢性偏頭痛與慢性疼痛之腦影像特徵

臺北榮民總醫院神經內科 劉虹余醫師

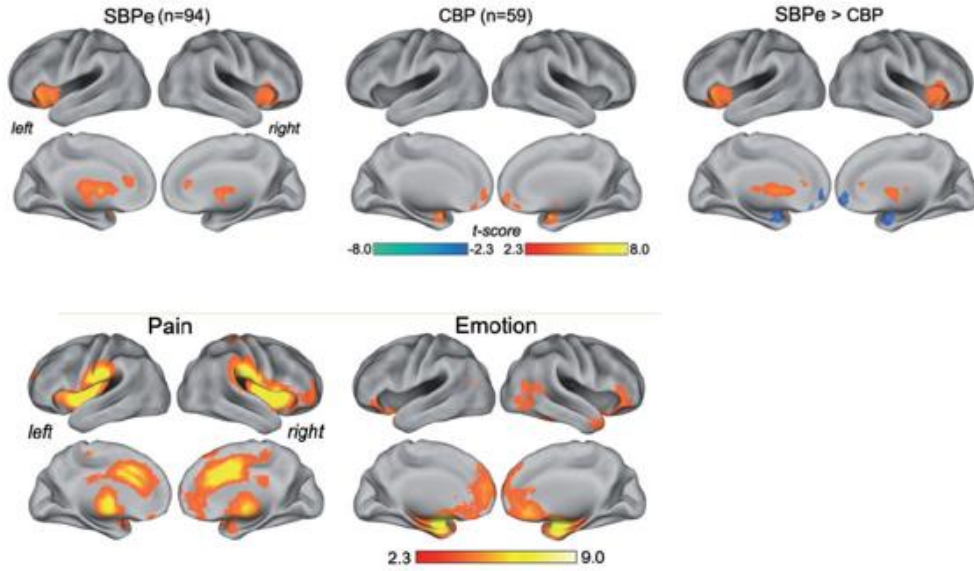
根據 ICD-11 的定義和分類，慢性疼痛 (chronic pain) 泛指超過三個月的持續或反覆發生的疼痛<sup>(1)</sup>。慢性疼痛長期佔據全球十大失能疾病之列，在美國，每年因慢性疼痛直接或間接的經濟損失，超過癌症或心血管疾病<sup>(2)</sup>，其中又以慢性下背痛最為常見。纖維肌痛症被歸類在慢性原發性疼痛 (chronic primary pain) 的子分隻 chronic widespread pain，診斷著重在廣泛性的身體，合併如疲倦、認知功能相關症狀，和睡眠障礙等<sup>(1)</sup>。而慢性偏頭痛則被歸類在慢性原發性疼痛下的子分隻 chronic primary headache or orofacial pain<sup>(1)</sup>。要注意的是，因偏頭痛是一個陣發性的頭痛疾患，慢性偏頭痛或偏頭痛慢性化的定義，著重在頭痛天數的增加，慢性偏頭痛在 ICHD3 的定義是當病人一個月的頭痛超過 15 天，其中 8 天具有偏頭痛的特徵，超過三個月的時間並排除其他次發性的頭痛診斷，可以診斷病人為慢性偏頭痛<sup>(3)</sup>。

不論是慢性偏頭痛或慢性身體痛，臨床上有一些共同特徵，包括病人容易合併憂鬱或焦慮的共病，壓力或睡眠障礙是疼痛慢性化或頭痛發生的促發因子，止痛藥物過度使用會導致中樞敏感化及疼痛慢性化<sup>(4)</sup>，也是頭痛慢性化的危險因子<sup>(5)</sup>。不論是情緒、壓力、或睡眠，都牽涉到腦部的邊緣系統 (limbic system)，近年來有愈來愈多的證據發現邊緣系統在慢性疼痛上扮演的角色。以下針對三個不同的慢性疼痛疾病：慢性下背痛、慢性偏頭痛和纖維肌痛症，在腦部的疼痛網絡、邊緣系統、以及疼痛調節路徑上，磁振造影的影像特徵異同作探討。

### (一) 慢性下背痛的影像特徵

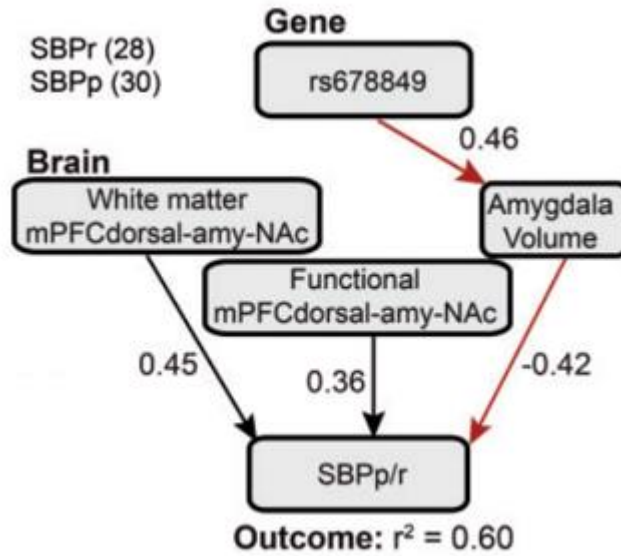
Professor Apkarian 的團隊針對慢性下背痛做了一系列長期的影像追蹤研究，他們納入亞急性下背痛的病人，每隔 3-4 個月做臨床和影像追蹤，追蹤到一年半，發現在亞急性期病人所感知的下背痛，在功能性磁振造影上活化的區域位在傳統上認知的 pain network 區域。一年半後，一部分病人疼痛部分或完全改善，一部分人持續疼痛變成慢性下背痛，後者的慢性疼痛在功能性磁振造影上活化的區域，則落到了情緒相關的網絡，暗示隨著下背痛的慢性化，主觀疼痛感知所活化的腦區，從傳統的 pain network 轉移到了 emotion network<sup>(6)</sup> (圖一)。他們又進一步去看磁振造影上腦部的白質連結，發現下背痛慢性化的族群相較起恢復的族群，在邊緣皮質系統有明顯更強的白質連結，而傳統認知的 pain associated regions 則沒有觀察到此現象。其中，邊緣系統的路徑又以 mPFC-NAc-amygdala 的這條路徑上，其白質連結和功能性連結都會增強，且這個連結的增強在亞急性時期就可以觀察到<sup>(7)</sup>。他們也發現下背痛慢性化的族群，有較小的海馬迴和杏仁體的體積，一樣是在亞急性期就可觀察到。也就是說，mPFC-NAc-amygdala 路徑的白質連結強度、功能性連結強度、較小的海馬迴和杏仁體，皆可以預測病人將來是否會轉變成慢性下背痛<sup>(7)</sup> (圖二)。他們的團隊也觀察到，隨著下背痛慢性化，海馬迴與 medial prefrontal cortex 的連結會下降<sup>(8)</sup>。

圖一 下背痛慢性化的疼痛活化腦區從 pain network 轉移到了 emotion network。



Adapted from Brain. 2013 Sep;136(Pt 9):2751-68.

圖二 邊緣系統結構體積和連結強度可以預測背痛慢性化。



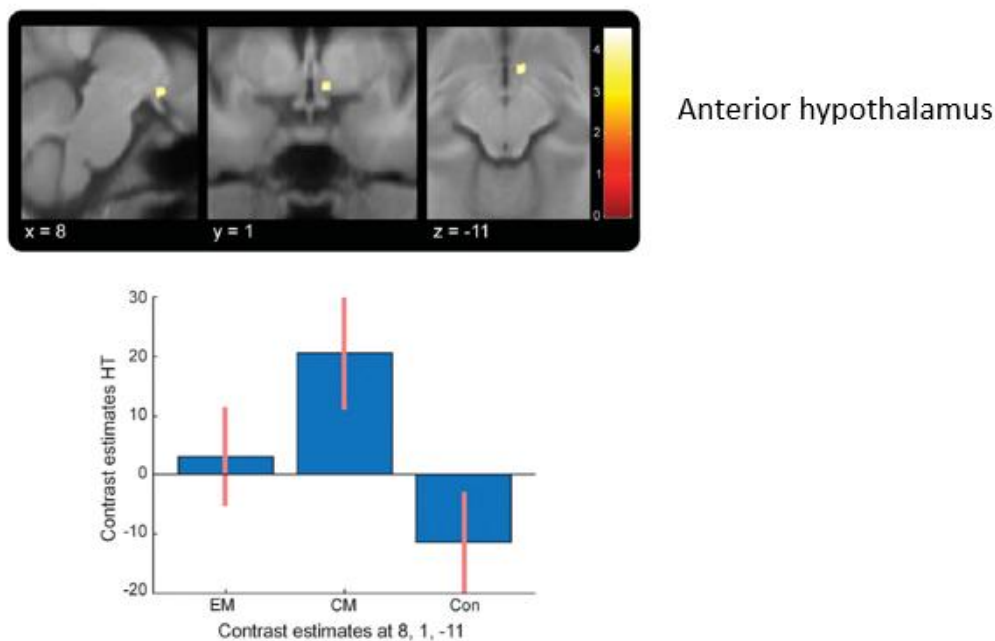
Adapted from Brain. 2016 Jul;139(Pt 7):1958-70.

(二) 慢性偏頭痛的影像特徵

偏頭痛的研究也看到邊緣系統與頭痛慢性化的關係，北榮團隊的研究發現海馬迴體積

不僅會隨著頭痛的天數變化而呈現動態變化，右側海馬迴的體積還能預測兩年後的頭痛狀況<sup>(9)</sup>，海馬迴體積愈小預後愈差，且在慢性偏頭痛的病人，一樣是右側海馬迴可以預測使用預防藥物後頭痛的改善程度，換句話說，慢性偏頭痛的病人若合併較小的海馬迴，頭痛較難改善。不過在偏頭痛有一個較具特異性的影像發現是在下視丘，Arne May 的團隊發現當偏頭痛在發作前期 (pre-ictal phase)，也就是頭痛發生前 48 小時內，下視丘前側 (anterior hypothalamus) 會觀察到活性的增加，且其活性會與三叉神經核的活性有更強的耦合<sup>(10)</sup>。此外，若給予病人 ammonia 的嗅覺刺激，慢性偏頭痛病人的下視丘前側活化程度會高於陣發性偏頭痛的病人，也有較高比例的慢性偏頭痛病人在受到嗅覺刺激後發作偏頭痛<sup>(11)</sup> (圖三)。因此，下視丘前側的活化可能與偏頭痛的發生和頻率的增加有關。

圖三 慢性偏頭痛病人接受 ammonia 的刺激前側下視丘活化程度高於陣發性偏頭痛病人。



Adapted from Neurology. 2017 May 23;88(21):2011-2016

Periaqueductal gray (PAG) 是疼痛向下調節系統的一個重要的中繼站，相較起健康人，陣發性偏頭痛的病人 PAG 的體積會上升，而慢性偏頭痛病人 PAG 的體積又較陣發性偏頭痛的病人下降，且體積愈小頭痛嚴重程度愈高<sup>(12)</sup>，暗示 PAG 在頭痛頻率增加的過程可能有動態的變化，一開始可能體積代償性增加，後來代償失調體積減小，導致頭痛抑制能力變差因而痛的更嚴重。慢性下背痛的病人也觀察到了 PAG 的變化，PAG 與 ventromedial prefrontal cortex 以及 anterior cingulate cortex 的連結，與向下的疼痛抑制調節有關，而這個連結強度在整體慢性下背痛的病人較健康人增強，暗示著代償性的增強，而連結的強度變弱時疼痛嚴重程度會愈厲害，暗示著代償失調

以及此連結強度存在個體差異性<sup>(13)</sup>。綜合以上，PAG 的體積以及其與疼痛調節相關腦區的連結改變，會影響偏頭痛和慢性下背痛的臨床疼痛表現。

### (三) 纖維肌痛症的影像特徵

纖維肌痛症病人有廣泛性的身體疼痛和多處的壓痛點，有研究想探討纖維肌痛症患者在接受疼痛刺激時腦部的活化狀態是否異於常人，結果發現當給予定量的疼痛刺激，病人的腦部相較起健康人有更廣泛的活性增加，除了 somatosensory cortex 之外，還包括 insula, anterior and posterior cingulate cortex, inferior parietal cortex, superior temporal gyrus, 以及小腦<sup>(14)</sup>，暗示纖維肌痛症涉及大腦多個腦區的改變。其中，後側腦島 (posterior insula) 被發現與纖維肌痛症病人客觀的疼痛閾值有關，當這個腦區的 glutamate 愈高以及 GABA 愈低，病人實驗上的疼痛閾值就愈低，愈容易感到疼痛<sup>(15,16)</sup>。但與病人主觀的疼痛感受有關的，則是前側腦島 (anterior insula) 以及後側腦島與其他腦區的連結度。北榮團隊發現前側腦島的體積愈小，且其與 subcortical regions 尤其是 putamen 和 caudate nucleus 的連結愈多，而與 precuneus cortex, postcentral cortex, posterior frontal cortex, lingual cortex 的連結強度愈低時，病人主觀感受到的疼痛區域就愈多<sup>(17)</sup>。另一個研究則發現後側腦島與 posterior precuneus cortex 以及 inferior parietal cortex 的連結強度愈高，主觀感到的疼痛強度也愈高，此外，病人接受 pregabalin 治療後，這個連結的強度會降低<sup>(18)</sup>。

### 結論

慢性偏頭痛和慢性身體痛在磁共振影上的腦區體積、活性和連結，有類似的變化但也有其各自的特徵。邊緣系統結構的改變在兩者都可以觀察到，較小的海馬迴可以預測下背痛慢性化，也可以預測偏頭痛的預後。以 PAG 為中繼站的向下疼痛調節路徑，也與兩者的臨床表現有關。下視丘前側的活化可能與偏頭痛的慢性化有關，而前後腦島則分別與纖維肌痛症客觀的疼痛閾值以及主觀的疼痛廣泛度有關。

### References

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
2. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(8):715-24.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38(1):1-211.
4. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep*. 2016;1(2):e570.
5. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(2):87-99.
6. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 9):2751-68.
7. Vachon-Preseau E, Tetreault P, Petre B, Huang L, Berger SE, Torbey S, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain : a journal of neurology*.

- 2016;139(7):1958-70.
8. Mutso AA, Petre B, Huang L, Baliki MN, Torbey S, Herrmann KM, et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of neurophysiology*. 2014;111(5):1065-76.
  9. Liu HY, Chou KH, Lee PL, Fuh JL, Niddam DM, Lai KL, et al. Hippocampus and amygdala volume in relation to migraine frequency and prognosis. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2016.
  10. Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Annals of neurology*. 2020;87(4):646-51.
  11. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017;88(21):2011-6.
  12. Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, Ma L, Yu S. Volume expansion of periaqueductal gray in episodic migraine: a pilot MRI structural imaging study. *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):83.
  13. Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *NeuroImage Clinical*. 2014;6:100-8.
  14. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(5):1333-43.
  15. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular  $\gamma$ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(2):579-83.
  16. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(10):3146-52.
  17. Liu HY, Chou KH, Lee PL, Wang YF, Chen SP, Lai KL, et al. Right anterior insula is associated with pain generalization in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2021.
  18. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1453-64.

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](mailto:headache.tw@gmail.com)

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

## 夏季南區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

台灣頭痛學會很榮幸邀請您參加 2022 年 07 月 16 日舉辦之「夏季南區頭痛讀書會」，本活動採**實體及線上同步進行**，衷心期盼透過本次學術會議交流，對您日後頭痛的臨床治療能有所裨益，感謝您的支持!

時間：2022 年 07 月 16 日 (星期六) PM 14:00 ~ 18:00

地點：和逸飯店 (高雄中山館：高雄市前鎮區中山二路 260 號)

報名時間：即日起 ~ 2022 年 07 月 13 日 (星期三) 16:30

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：哈佛生技藥業股份有限公司、暉致醫藥股份有限公司

報名網址：<https://forms.gle/dGVTMqiDV4Ehg71M9> (或掃 QR code)



Time	Topic	Speaker	Moderator
13:30~14:00	<b>Registration</b>		
14:00~14:10	Opening	施景森主任 (高榮神經內科)	
14:10~14:50	Update on Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalalgias	柯登耀 副院長 (活水神經內科)	林高章主任 (奇美神經內科)
14:50~15:30	CGRP Antagonist in Migraine and Cluster Headache Treatment	陳顥旭 醫師 (高榮神經內科)	施景森 主任 (高榮神經內科)
15:30~16:10	Evidence-Based Treatments for Cluster Headache	楊富吉 主任 (三總神經科部)	許永居 主任 (嘉基神經內科)
16:10~16:30	<b>Coffee break</b>		
16:30~17:10	Update on Migraine and Fibromyalgia	杜宜憲 醫師 (義大神經科)	楊浚銘 主任 (奇美神經內科)
17:10~17:50	Treatment Guideline for Fibromyalgia Syndrome	蘇慧真 醫師 (成大神經科部)	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會)
17:50~18:00	Discussion & Closing	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會)	