

頭痛電子報 第211期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2022 年 07 月

【本期內容】偏頭痛預兆的新進展

中山醫學大學附設醫院神經內科 林祐麟醫師 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們大家好：

在偏頭痛患者當中，雖然預兆型偏頭痛屬於相對少數，但過去的研究指出，有偏頭痛預兆的患者相較無預兆的患者，會有較高比例發生共病症，例如：憂鬱、焦慮、失眠等。本期電子報很高興邀請到中山醫學大學附設醫院的林祐麟醫師，為大家更新偏頭痛預兆研究的新進展。林醫師彙整近期細胞生理及腦血流的研究成果，深入淺出的介紹偏頭痛預兆可能的病生理機轉，希望有助於大家對偏頭痛預兆有更進一步的瞭解。

時序入夏，台灣的新冠疫情有逐漸地趨緩。希望疫情能持續穩定，讓我們大家能夠盡早回歸疫情前的生活，期待能早日在實體會議上跟大家相見。衷心祝福大家，身體健康平安快樂！

電子報主編：三總 楊富吉醫師

秘書處報告：

*2022 年度會員大會，預定於 2022 年 10 月 22-23 日假台中林酒店舉辦實體課程，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

偏頭痛預兆的新進展

中山醫學大學附設醫院神經內科 林祐嶙醫師

偏頭痛介紹

偏頭痛是一種相當常見的陣發性神經科疾病，在全球發生率約為 10-20%，且許多調查顯示女性多於男性^(1, 2)。雖然並不致命，但其惱人的特性依然帶來患者日常生活上許多困擾與不便^(1, 2)。偏頭痛的診斷與分類，主要是依據臨床觀察，並參照國際頭痛分類準則後給予診斷⁽³⁾，其中只有約有百分之二十的偏頭痛患者會出現偏頭痛預⁽⁴⁾。預兆型偏頭痛 (migraine with aura) 患者並非每次發作都會出現預兆，而預兆通常於頭痛發作前一小時內逐漸發生，持續時間以分鐘計算之。偏頭痛預兆是完全可逆、反覆發生的視覺、感覺或是其他中樞神經系統隨時間動態性變化的正向、負向症狀^(3, 5)。

偏頭痛預兆

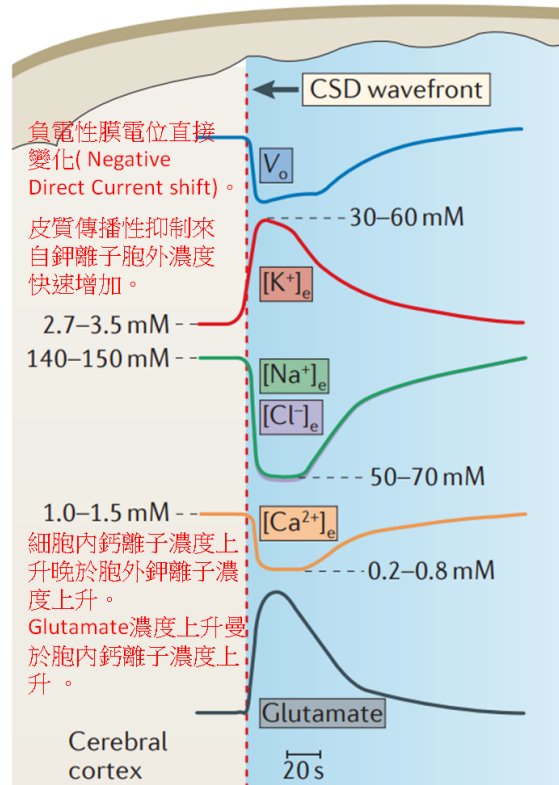
偏頭痛預兆 (migraine aura) 此前被認為是偏頭痛的獨特現象。預兆會表現出暫時性、可逆的神經學症狀，其以分鐘計算，約一小時內會結束，先行正向症狀，後演變為負向症狀，接著再緩解的模式，與癲癇 (較快速，正向症狀表現較多)、暫時性腦缺血 (較快速，以負向症狀為主) 大不相同⁽⁶⁾。此外，有越來越多研究指出叢發性頭痛 (cluster headache) 也有相類似的預兆現象，但這些患者族群有較高的偏頭痛共病比例，與偏頭痛之間的關聯還是有待討論^(7, 8)。

偏頭痛預兆發生的疾病生理機轉與因果連結，目前仍未完全闡明。預兆機轉的研究啟發於西元 1941 年 Lashley 詳細地紀錄自己的偏頭痛的症狀，依據其記錄，視覺預兆發生的時間和症狀發展緩慢的以約略 3mm/min 的速度行進⁽⁹⁾。而後於 1944 年 Leão 進行動物癲癇實驗時，於腦波上觀察到慢速傳遞的皮質不活化狀態，提出了皮質傳播性抑制 (Cortical Spreading Depression; CSD) 的概念。後來者計算了這種神經元不活化狀態的擴散速度，注意到與預兆慢速行進的過程符合，進而提出兩者相關聯的假設^(10, 11)。

此後陸續有學者們完成了皮質傳播性抑制與大腦血流變化的腦部切片與動物實驗。從細胞環境上觀察，皮質傳播性抑制的誘發途徑是敏感化的神經元接受到刺激後，神經元 (Neuron)、神經膠細胞 (Glial cell) 釋放 Glutamate、氫離子、鉀離子等物質造成膜電位變化現象 (Direct current shift)^(12, 13)。細胞外鉀離子，被認為是啟動皮質傳播性抑制的第一聲槍響，當大量鉀離子往細胞外流動，超出鄰近星狀膠細胞 (astrocyte) 緩衝能力，大量鈉離子、水、鈣離子開始移入神經元內，神經元腫脹且形成快速的電位變化現象，voltage-gated Na channel、voltage-gated Ca channel、NMDA receptor 接連作用，神經元膜電位去極化後進入不活化態，局部化學位能的變化帶動鄰近細胞產生電位變化而如波浪般傳遞出神經元抑制性的去極化浪潮^(13, 14)，如

Figure 1 所示。

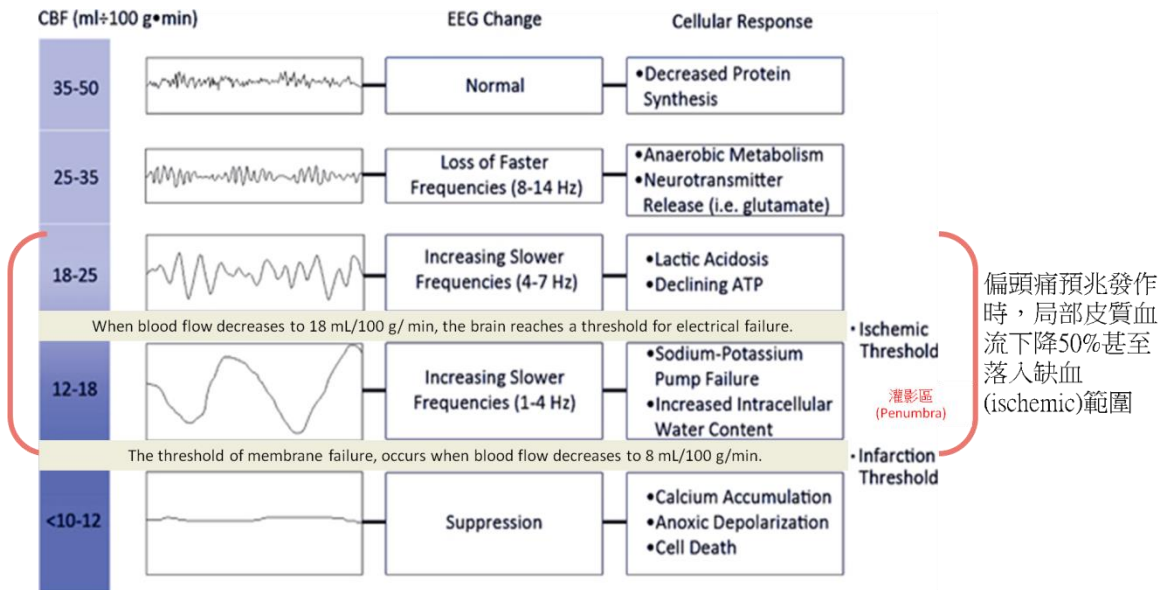
Figure 1. 皮質傳播性抑制的細胞生理現象



Adapted from:

1. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018;58 Suppl 1:4-16.
2. Annu Rev Physiol. 2013;75:365-391.
3. Nat Rev Neurosci. 2014;15(6):379-393.
4. Brain. 2010;133(Pt 4):996-1012.
5. Enger R, Tang W, Vindedal GF, et al. Dynamics of Ionic Shifts in Cortical Spreading Depression. Cereb Cortex. 2015;25(11):4469-4476.

皮質傳播性抑制發生時，大腦皮質血液灌流的變化先有幾分鐘的高灌流，之後降低到持續一小時之多的低於正常地灌流量⁽¹⁵⁻¹⁸⁾。一系列的病生理功能研究諸如 Xe¹³³ 攝影、正子攝影 (PET) 與功能性磁共振造影 (Functional MRI) 使學者們得以研究患者偏頭痛發生前後的進行性血流變化的時序關係，特別是證實了偏頭痛預兆前幾分鐘的高血流灌流 (hyperemia) 接續持續數分鐘至小時之久的低血流灌流 (hypoemia) 狀態。這類的研究更記錄到偏頭痛患者腦皮質血流下降至缺血 (ischemia) 程度後並無降至梗塞 (infarction)⁽¹⁵⁻²¹⁾，如 Figure 2 所示。或許也因為偏頭痛預兆具有這樣的特徵，有偏頭痛預兆者若是發生腦中風事件，其更容易有較差的預後⁽²²⁾。

Figure 2. 偏頭痛預兆的生理性血流變化


Adapted from:

1. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care*. 2012;16(2):216. Published 2012 Dec 12.
2. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687-4692.
3. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*. 1998;43(1):25-31.
4. Skyhøj Olsen T, Friberg L, Lassen NA. Ischemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol*. 1987;44(2):156-161.

從實驗動物轉譯到人體臨床研究遠非一帆風順! 近幾年來，雖然動物實驗模型拓展了我們對偏頭痛預兆的認識，科學家們還是無法在預兆型偏頭痛患者的腦波上觀察到抑制波的傳遞⁽²³⁻²⁵⁾。小型哺乳類動物比起大型哺乳類更容易誘發皮質傳播性抑制，平腦哺乳類動物 (lissencephalic species) 如小鼠比起腦迴腦哺乳類 (gyrencephalic species) 如貓、豬在實驗中更容易被誘發目標現象^(14, 26, 27)。小型平腦哺乳類動物的抑制波於皮質傳遞上已非方向一致，大型腦迴腦哺乳類的腦皮質又更為曲折不平，讓波的形成與加總上更為複雜，增加腦波儀精準紀錄與呈現的難度⁽²⁶⁻²⁸⁾。人腦關於皮質傳播性抑制的研究集中於腦傷、腦中風、蜘蛛膜下腔出血等具有神經元損傷的患者，這些患者們在高侵入性的皮質腦波圖上觀察到了傳播性抑制波。專家們也精進了非侵入式腦波監測方法，成功地透過頭皮電極觀察到了該現象⁽²³⁻²⁵⁾。

從皮質傳播性抑制到引發頭痛

早年，偏頭痛會被認為是血管性頭痛的原因是其疼痛帶有血管搏動性的特色，所以偏頭痛的成因以往被認為是來自頭部血管擴張。1980 年代以來，儘管對於皮質傳播性抑制在偏頭痛中的角色還是受到許多挑戰與質疑，但隨著諸多實驗證據與觀察的累積，目前大多數學者得到的共識是皮質傳播性抑制造成細胞局部環境變化後，會去刺激三叉神經感覺支（主要為 V-1 眼支）所支配的軟腦膜血管、硬腦膜血管舒張，釋放神經傳遞物質與發炎物質，與腦膜血管連動的假說逐步建構起偏頭痛病生理模型⁽¹²⁾。動物實驗經由刺激覆蓋視覺皮質的硬腦膜產生的皮質傳播性抑制，記錄到經由皮質由內向外經各層腦膜去啟動軟腦膜與硬腦膜上的痛覺受器，產生 Trigeminal Ganglion 與 Spinal Trigeminal Complex 的電位變化⁽²⁸⁻³⁰⁾，而且，不同的皮質刺激方法產生出來的皮質傳播性抑制波都會產生相似的硬腦膜痛覺受器活化模式⁽³¹⁾。而腦膜痛覺受器電位有急性變化，延遲性變化與延長敏感化，於是 Zhang 與同事等人根據實驗結果推測，也許提前針對偏頭痛預兆投藥可以阻止頭痛發生^(14, 28)。

三叉神經感覺端接收訊號後回傳入 Spinal Trigeminal Complex，一部份的訊號繼續向上傳入疼痛訊號相對應之腦區，另一部份訊號走三叉神經血管反射路徑刺激同側 Superior Salivatory Nucleus (SSN)，傳出訊號經 Sphenopalatine ganglion，繼續透過副交感神經輸出路徑刺激腦膜血管的擴張與釋放一系列 Prostaglandin、NO、CGRP、PACAP 等物質，最後再經由 C-fibers 與 A δ fibers 反饋痛覺訊號回到大腦⁽²⁸⁻³⁰⁾。目前在動物試驗中對皮質傳播性抑制有效的藥物 sumatriptan、topiramate、lamotrigine、ketamine 等藥物試驗上並無法在人體試驗中證實提前於偏頭痛預兆期投藥能夠阻止頭痛發生⁽³²⁻³⁴⁾。

而針對神經傳導物質 CGRP (Calcitonin gene-related peptide) 的高專一性藥物 anti-CGRP antibody、CGRP receptor antibody、小分子藥物 CGRP antagonist 等藥物因為在試驗中幾乎不通過血腦障壁，所以被認為屬於周邊作用，而非中樞作用⁽³⁵⁾。然而，CGRP 並非只存在於周邊神經系統。雖然 CGRP 不會穿過血腦障壁，腦皮質也有 CGRP 分泌與受器。小分子藥物 CGRP 拮抗劑在小鼠腦皮質切片實驗中展現了抑制皮質傳播性抑制擴散的能力⁽³⁶⁾。在血腦障壁被破壞的小鼠實驗中，單株抗體 Fremanezumab 與其相類似合成物並未展現阻止皮質傳播抑制發生與傳播的能力，卻也有讓神經元加快從抑制狀態中恢復的現象⁽³⁷⁾。這樣的研究發現，讓新型藥物在偏頭痛預兆上增添了有待著墨之處！

References

1. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
2. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):e7]. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954-976.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
4. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013;53(8):1278-1299.
5. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
6. Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura and Head pain: relationship and gaps in the translational models. *J Headache Pain*. 2019;20(1):94.
7. de Coo IF, Wilbrink LA, le GD, Haan J, Ferrari MD. Aura in Cluster Headache: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2018;58(8):1203-1210.
8. Peng KP, Schellong M, May A. Aura in trigeminal autonomic cephalalgia is probably mediated by comorbid migraine with aura. *Cephalalgia*. 2022;42(1):31-36.
9. Lashley K: Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiat* 1941, 46:331–339.
10. Leão AAP, Morison RS: Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945, 8:33–45.
11. Milner PM: Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1958, 10(4):705.
12. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-142.
13. Enger R, Tang W, Vindedal GF, et al. Dynamics of Ionic Shifts in Cortical Spreading Depression. *Cereb Cortex*. 2015;25(11):4469-4476.
14. Ayata C. Pearls and pitfalls in experimental models of spreading depression. *Cephalalgia*. 2013;33(8):604-613.
15. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981, 9(4):344–352.
16. Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB: Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983, 13(6):633–641.
17. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC: Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994, 331(25):1689–1692.
18. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al.: Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001, 50(5):582–587.
19. D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A: Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2003, 4(11):863–872.
20. Kim YR, van Meer MP, Mandeville JB, et al.: fMRI of delayed albumin treatment during stroke recovery in rats: implication for fast neuronal habituation in recovering brains. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(1):142–153.
21. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1683-1699.
22. Mawet J, Eikermann-Haerter K, Park KY, et al. Sensitivity to acute cerebral ischemic injury in migraineurs: A retrospective case-control study. *Neurology*. 2015;85(22):1945-1949.
23. Robinson D, Hartings J, Foreman B. First Report of Spreading Depolarization Correlates on Scalp EEG Confirmed with a Depth Electrode. *Neurocrit Care*. 2021;35(Suppl 2):100-104.
24. Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, et al. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain*. 2012;135(Pt 3):853-868.
25. Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura and Head pain: relationship and gaps in the translational models. *J Headache Pain*. 2019;20(1):94.

26. Kaufmann D, Theriot JJ, Zyuzin J, et al. Heterogeneous incidence and propagation of spreading depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1748-1762.
27. Santos E, Sánchez-Porras R, Sakowitz OW, Dreier JP, Dahlem MA. Heterogeneous propagation of spreading depolarizations in the lissencephalic and gyrencephalic brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(7):2639-2643.
28. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura [published correction appears in *J Neurosci.* 2010 Jul 28;30(30):10259]. *J Neurosci.* 2010;30(26):8807-8814.
29. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol.* 2011;69(5):855-865.
30. Herreras O, Makarova J. Mechanisms of the negative potential associated with Leão's spreading depolarization: A history of brain electrogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(10):1934-1952.
31. Zhao J, Levy D. Modulation of intracranial meningeal nociceptor activity by cortical spreading depression: a reassessment. *J Neurophysiol.* 2015;113(7):2778-2785.
32. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *J Headache Pain.* 2019;20(1):96. Published 2019 Sep 6.
33. Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache.* 2009;49(7):1001-1004.
34. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology.* 2013;80(7):642-647.
35. Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia.* 2019;39(3):366-373.
36. Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M, et al. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(46):18985-18990.
37. Melo-Carrillo A, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, Burstein R. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. *Pain.* 2020;161(5):1037-1043.

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/>