

頭痛電子報 第215期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2022 年 11 月

【本期內容】對視覺系統使用非侵入性神經調節治療偏頭痛

新光醫院 神經科 劉子洋醫師 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們大家好：

視覺的相關症狀，如畏光、visual snow，不僅常是偏頭痛患者除了頭痛以外的主訴；一些外界的視覺刺激，也容易誘發偏頭痛患者的頭痛發作，以上都指向視覺系統在偏頭痛中可能的關鍵角色。近年腦影像的研究也顯示，偏頭痛的病生理機轉，可能與視覺系統相關腦區的網絡活性改變有關。因此本期的電子報，很高興邀請到新光醫院的劉子洋醫師，為大家回顧偏頭痛與視覺系統的關聯文獻，並深入淺出地介紹針對患者的視覺系統，施以非侵入性之神經調節治療。期待此概念，未來有機會發展出偏頭痛患者的個人化精準治療。時序入秋，日夜溫差大，且近期社區中除了新冠病毒外，流感及 RSV 等病毒的風險也提高不少，提醒各位會員朋友們保重身體，祝福大家持續永保健康！

電子報主編：三軍總醫院 楊富吉醫師

秘書處報告：

* 冬季南區頭痛讀書會，預定於 2022 年 12 月 10 日假高雄和逸飯店舉辦，議程表如後列 (P7)，歡迎大家踴躍報名 ([連結](#))。

* 冬季北區頭痛讀書會，預定於 2022 年 12 月 25 日假台北喜來登飯店舉辦，議程表如後列 (P8)，歡迎大家踴躍報名 ([連結](#))。

* 2023 頭痛大師學院，預定於 2023 年 2 月 11-12 日假台北 JR 東日本大飯店舉辦，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

對視覺系統使用非侵入性神經調節治療偏頭痛

新光醫院 神經科 劉子洋醫師

視覺系統在偏頭痛中扮演非常重要角色。排行在頭痛後，視覺症狀是預兆型偏頭痛最常見的臨床表現。一篇研究指出，高達 99% 的偏頭痛患者經歷過某種視覺症狀 [1]。畏光不僅是偏頭痛的主要診斷標準之一，視覺刺激更讓不少偏頭痛患者誘發頭痛 [2]。另外，視覺預兆目前認為是與枕葉視覺皮質引發的 cortical spreading depression (CSD) 有關。近來越來越多研究顯示，一些偏頭痛患者會出現持續性、有如電視無訊靜態時、雪花般的視覺錯覺，被稱為 visual snow。這種獨特現象推測可能與偏頭痛有共同的病生理學 [3][4]。因此，無論臨床症狀或實驗室研究都顯示，視覺系統在偏頭痛病生理學中的扮演關鍵角色，故吸引了不少研究針對它作為治療偏頭痛的潛在目標。

偏頭痛大腦視覺處理之異常變化

早期研究發現，預兆型偏頭痛患者利用 TMS 誘導光幻視 (phosphenes) 的閾值較一般人低，暗示偏頭痛患者的視覺皮質可能過度興奮 [5]。另一項證據來自誘發電位研究，健康受試者在連續 6 分鐘的視覺誘發電位 (visual evoked potential, VEP) 刺激下，振幅反應會逐漸下降，產生習慣化 (habituation) 現象。相反，偏頭痛患者在發作間期則缺乏這種習慣化現象 (lack of habituation)，顯示偏頭痛視覺皮質可能對刺激產生過度反應 [6]。與對照組相比，類似的偏頭痛發作間期 lack of habituation 現象也出現在聽覺誘發電位研究 [7]、體感覺激發電位研究 [8][9]、疼痛研究 [10] 及 MEG 研究 [11]。此外，核磁共振波譜 (MR spectroscopy) 研究也顯示，偏頭痛患者視覺皮質中的抑制性神經傳導物質 GABA 低於對照組 [12]。綜合以上所述，多項研究證據顯示，偏頭痛發作間期大腦視覺系統產生訊號處理異常變化 [13]。

TMS 作用於大腦視覺皮質治療偏頭痛

在動物研究中發現，對大鼠視覺皮質進行「單脈衝穿顱磁刺激」(single pulse TMS)，可抑制由機械性和化學性誘導產生的 CSD [14]。進一步研究顯示，sTMS 實際上不會真正使皮質神經元去極化；相反，它減少了視覺皮質中神經元的自發活性，因而增加了產生 CSD 所需的臨界值。

利用 TMS 治療偏頭痛起始於美國 18 個醫學中心一項隨機、雙盲對照研究。267 名偏頭痛患者被納入第二階段後，其中 201 名視覺預兆型偏頭痛患者在 3 個月內最多 3 次急性頭痛發作期間，在視覺皮質 (枕骨) 上使用 sTMS [15]。另外 37 名患者因在實驗 3 個月期間並沒有頭痛發作而被排除。最後共有 164 名預兆型偏頭痛患者至少用 sTMS (n = 82) 或假刺激 (n = 82) 治療了一次頭痛發作。結果顯示，sTMS 組治療後 2 小時的無頭痛率 (39%) 顯著高於假刺激組 (22%)，治療獲益為 17%。在治療後

2、24 和 48 小時，sTMS 組的反應仍然顯著更佳。此外，噁心、畏光和怕聲音也表現出非劣效性 (non-inferiority)。更重要的是，此研究並沒有記錄到嚴重不良反應。因此證明 sTMS 是治療預兆型偏頭痛急性發作一種安全有效的非藥物治療方法 [16]。

儘管 sTMS (Cerena TMS) 在 2013 年獲准用於預兆型偏頭痛的急性治療，但其臨床療效及耐受性在真實世界仍然未知。為此，英國的一項上市後調查試圖評估 sTMS (SpringTMS) 的有效性和安全性 [17]。此外，還試圖擴大了使用範圍，包括探討對有預兆和無預兆的陣發性偏頭痛患者 (episodic migraine, EM) 之急性發作，以及慢性偏頭痛 (chronic migraine, CM) 患者之治療成效。三個月共收集了 190 名受試者，其中包括 EM (n = 59) 和 CM (n = 131)。這些患者以往均對藥物治療無效、無法忍受副作用、或有禁忌症。結果顯示，在總共超過 9000 次發作中，62% 患者在使用 sTMS 3 個月後能減輕疼痛。EM 患者的頭痛天數從每月 12 天減少至 9 天，CM 患者的頭痛天數從每月 24 天減少至 16 天。加上其沒有嚴重副作用，這些數據讓 sTMS 最終也獲得歐盟 CE 標誌認可，作為偏頭痛預防。

透過神經調節改變偏頭痛大腦網絡

儘管在過去的二十年中，偏頭痛的神經影像學研究數量迅速增加，但結果往往不一致 [18]。更值得注意的，是在眾多慢性疼痛中是否存在著偏頭痛特異性影像標記仍屬未知。這種限制使得神經調節難以針對偏頭痛大腦中的特定區域進行作用。近年研究顯示，許多神經和精神疾病可能不是個別大腦區域病變所致，而是大腦網絡異常改變的結果 [19] [20]。因此，神經調節的作用目標從以往針對個別大腦區域擴展到網絡 [21]。有趣的是，僅刺激或調節一個關鍵性的大腦樞紐 (hub) 可能會影響整個大腦神經網絡 [22]。這種使用人腦連接體 (human connectome) 把症狀定位到大腦網絡的新方法稱為 lesion network mapping [23] [24]。該方法已被驗證可用於尋找原發性顫抖症 (essential tremor) [25]、頸肌張力障礙 [26] 和憂鬱症 [27] 等的有效腦刺激目標。最近一項研究採用了這種新穎的 mapping 方法，在偏頭痛各種說法不一致的影像學報告中，識別出潛在共同重疊的大腦網絡 [28]。他們從各項偏頭痛灰質體積減少的研究中，發現各腦區能夠重疊並定位到視覺皮質、insula 和下視丘等共同大腦網絡。更值得注意的是，在視覺皮質區域 V3/V3A 中有一個 100% 重疊的區域 (figure 1)。與其他慢性疼痛相比，這是偏頭痛所獨有的，顯示視覺皮質區域 V3/V3A 可能成為偏頭痛神經調節的作用目標，某種程度上更呼應了前述已被獲核准用於枕骨視覺皮層的 sTMS [15]。

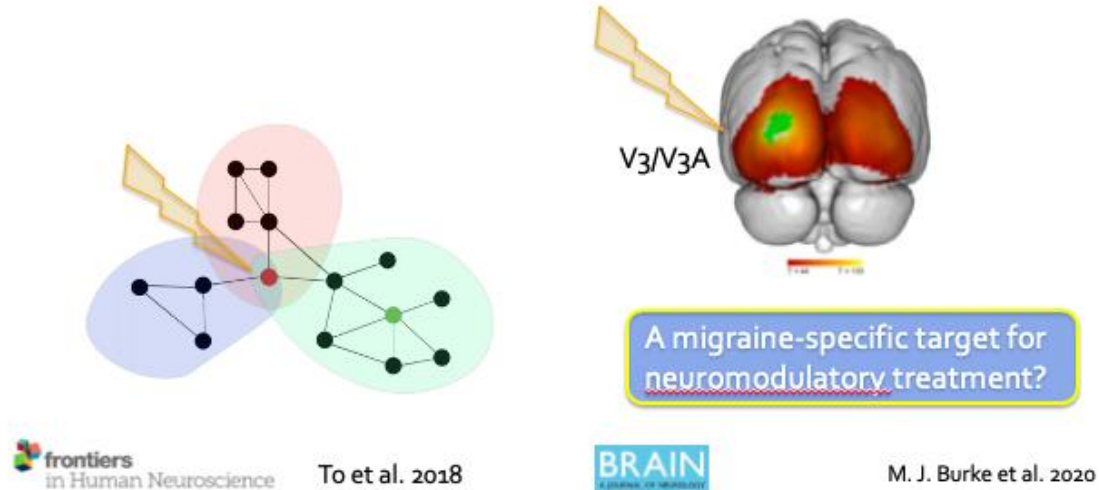
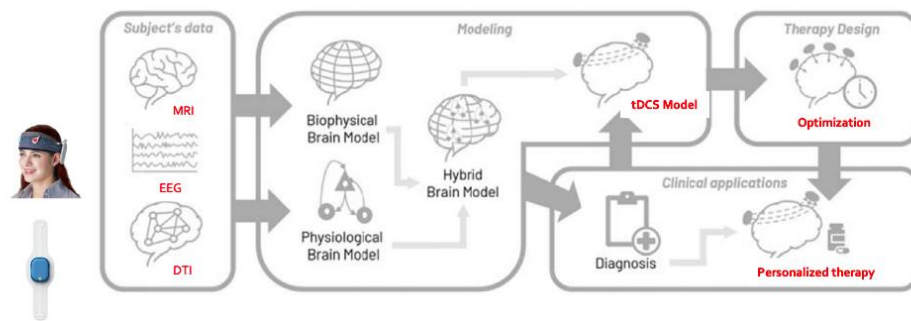


Figure 1. Decreased grey matter volume in migraineurs localize to a common brain network V3/V3A

未來個人化偏頭痛神經調節治療之展望

近年來非侵入性神經調節研究領域，無論是 TMS 或 tDCS (transcranial direct current stimulation)，均有往精準治療方向發展之趨勢。尤其是 tDCS 本身效果具不確定性，其電流分佈經常難以預測，以致難以 tDCS 調節視覺皮質作為介入偏頭痛的治療方式 [29]。但如果結合 MRI，利用 computational modeling (計算模型) 電流模擬方法，稱為 finite element methods (FEM) [30]，可對流經大腦的電流建立相當準確的預測 [31]。這種採用計算模型來設計神經調節實驗的重大進展，已應用在癲癇 [32]、中風 [33]、抑鬱症 [34] 等研究。此外，除了空間精準定位外，結合靜息態 EEG，更可同時捕捉偏頭痛即時生理變化，作為頭痛發作的「功能性定位」[35]。未來，整合結構、解剖和生理數據，可望為偏頭痛患者建立個人化大腦模型 (Sanchez-Todo, et al. 2018)，從而達到精準神經調節治療之目標 (figure 2)。



Ruffini et al. Curr. Opin. Biomed. Eng. 2018; Bikson. IBSC. 2019

Figure 2. Future personalized neuromodulation for migraine. Hybrid model-driven tES/TMS optimization

結語

視覺系統與偏頭痛病生理相關密切，是非侵入性神經調節治療偏頭痛的理想目標。視覺皮質 sTMS 雖然在歐美等國已廣泛使用於治療偏頭痛，未來結合 MRI 大腦結構及各項動態生理數據，透過 AI 計算模型，以神經調節治療偏頭痛將會更精準，以達到個人化處方之憧憬。

References

1. Russell MB, Olesen J: Migrainous disorder and its relation to migraine without aura and migraine with aura. A genetic epidemiological study. *Cephalalgia* 1996, 16(6):431-435.
2. Harle DE, Shepherd AJ, Evans BJ: Visual stimuli are common triggers of migraine and are associated with pattern glare. *Headache* 2006, 46(9):1431-1440.
3. Schankin CJ, Goadsby PJ: Visual snow--persistent positive visual phenomenon distinct from migraine aura. *Curr Pain Headache Rep* 2015, 19(6):23.
4. Puledda F, Ffytche D, O'Daly O, Goadsby PJ: Imaging the Visual Network in the Migraine Spectrum. *Front Neurol* 2019, 10:1325.
5. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM: Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998, 50(4):1111-1114.
6. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J: Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009, 92(2):249-259.
7. Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ: Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2008, 119(5):1190-1200.
8. Coppola G, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia* 2012, 32(9):700-709.
9. Ozkul Y, Uckardes A: Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol* 2002, 9(3):227-232.
10. de Tommaso M, Lo Sito L, Di Fruscolo O, Sardaro M, Pia Prudenzano M, Lamberti P, Livrea P: Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. *Clin Neurophysiol* 2005, 116(6):1254-1264.
11. Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY: Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 2011, 152(2):254-258.
12. Bridge H, Stagg CJ, Near J, Lau CI, Zisner A, Cader MZ: Altered neurochemical coupling in the occipital cortex in migraine with visual aura. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2015, 35(11):1025-1030.
13. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F: Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 2013, 14:65.
14. Lloyd JO, Chisholm KI, Oehle B, Jones MG, Okine BN, Al-Kaisy A, Lambro G, McMahon SB, Andreou AP: Cortical Mechanisms of Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Migraine. *Neurotherapeutics* 2020, 17(4):1973-1987.
15. Lipton RB, Pearlman SH: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics* 2010, 7(2):204-212.
16. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK: Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010, 50(7):1153-1163.
17. Bholra R, Kinsella E, Giffin N, Lipscombe S, Ahmed F, Weatherall M, Goadsby PJ: Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain* 2015, 16:535.
18. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW: Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015, 14(1):81-91.
19. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M: Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *Neuroimage* 2013, 80:426-444.

20. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M: The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 2015, 16(3):159-172.
21. To WT, De Ridder D, Hart J, Jr., Vanneste S: Changing Brain Networks Through Non-invasive Neuromodulation. *Front Hum Neurosci* 2018, 12:128.
22. Kaplan CM, Harris RE, Lee U, DaSilva AF, Mashour GA, Harte SE: Targeting network hubs with noninvasive brain stimulation in patients with fibromyalgia. *Pain* 2020, 161(1):43-46.
23. Boes AD, Prasad S, Liu H, Liu Q, Pascual-Leone A, Caviness VS, Jr., Fox MD: Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions. *Brain* 2015, 138(Pt 10):3061-3075.
24. Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A: Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111(41):E4367-4375.
25. Joutsa J, Shih LC, Horn A, Reich MM, Wu O, Rost NS, Fox MD: Identifying therapeutic targets from spontaneous beneficial brain lesions. *Ann Neurol* 2018, 84(1):153-157.
26. Corp DT, Joutsa J, Darby RR, Delnooz CCS, van de Warrenburg BPC, Cooke D, Prudente CN, Ren J, Reich MM, Batla A et al: Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 2019, 142(6):1660-1674.
27. Padmanabhan JL, Cooke D, Joutsa J, Siddiqi SH, Ferguson M, Darby RR, Soussand L, Horn A, Kim NY, Voss JL et al: A Human Depression Circuit Derived From Focal Brain Lesions. *Biol Psychiatry* 2019, 86(10):749-758.
28. Burke MJ, Joutsa J, Cohen AL, Soussand L, Cooke D, Burstein R, Fox MD: Mapping migraine to a common brain network. *Brain* 2020, 143(2):541-553.
29. Lau CI, Tseng LY, Walsh V, Hsu TY: Revisiting the effects of transcranial direct current stimulation on pattern-reversal visual evoked potentials. *Neurosci Lett* 2021, 756:135983.
30. Bikson M, Rahman A, Datta A: Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci* 2012, 43(3):176-183.
31. Huang Y, Liu AA, Lafon B, Friedman D, Dayan M, Wang X, Bikson M, Doyle WK, Devinsky O, Parra LC: Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *Elife* 2017, 6.
32. Parazzini M, Fiocchi S, Liorni I, Priori A, Ravazzani P: Computational modeling of transcranial direct current stimulation in the child brain: implications for the treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Int J Neural Syst* 2014, 24(2):1430006.
33. Elsner B, Kugler J, Mehrholz J: Transcranial direct current stimulation (tDCS) for upper limb rehabilitation after stroke: future directions. *J Neuroeng Rehabil* 2018, 15(1):106.
34. Csifcsak G, Boayue NM, Puonti O, Thielscher A, Mittner M: Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *J Affect Disord* 2018, 234:164-173.
35. Cao Z, Lai KL, Lin CT, Chuang CH, Chou CC, Wang SJ: Exploring resting-state EEG complexity before migraine attacks. *Cephalalgia* 2018, 38(7):1296-1306.

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/>

冬季南區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

台灣頭痛學會很榮幸邀請您參加 2022 年 12 月 10 日舉辦之「冬季南區頭痛讀書會」，本活動採**實體進行**，會後舉行晚宴，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 12 月 10 日 (星期六) PM 15:00 ~ 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 12 月 07 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、台灣愛力根藥品股份有限公司
 報名網址：<https://forms.gle/YJ2Ltw6hg7EXcFe78> (或掃 QR code)



Time	Topic	Speaker	Moderator
14:30~15:00	Registration		
15:00~15:05	Opening & Welcome	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會) & 盧成憲 部主任 (高雄長庚神經內科)	
15:05~15:45	Enjoy the migraine treatment with Ajovy - from clinical to real-world experience	黃子洲 醫師 (活水神經內科)	許永居 主任 (嘉義基督教醫院)
15:45~16:25	Acute Treatment of Migraine: What has Changed in Pharmacotherapies?	杜宜憲 醫師 (安南醫院)	楊鈞百 主任 (光田綜合醫院)
16:25~16:35	Coffee break		
16:35~17:15	Intractable migraine with CGRP and Botox alternative	楊浚銘 醫師 (奇美神經內科)	林高章 主任 (奇美神經內科)
17:15~17:55	Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 5 years of treatment	李蓉蓉 醫師 (高雄長庚)	蔡孟翰 醫師 (高雄長庚)
17:55~18:00	Discussion & Closing	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會)	
18:00~20:00	Dinner		

冬季北區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

台灣頭痛學會很榮幸邀請您參加 2022 年 12 月 25 日舉辦之「冬季北區頭痛讀書會」，本活動採**實體進行**，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 12 月 25 日 (星期日) AM 08:40 ~ 12:30

地點：台北喜來登飯店 2 樓瑞穗園 (台北市中正區忠孝東路一段 12 號)

報名時間：即日起 ~ 2022 年 12 月 21 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：輝瑞大藥廠股份有限公司

報名網址：<https://forms.gle/gNB3e5SKFfoqzMZS9> (或掃 QR code)



Time	Topic	Speaker	Moderator
08:40~09:00	Registration		
09:00~09:10	Opening Remarks	陳韋達 理事長 (北榮神內/衛福部基隆醫院)	
09:10~09:50	Genetic variants associated with subjective cognitive decline in patients with migraine	葉柏寬醫師 (三總神經內科)	楊富吉主任 (三總神經內科)
09:40~10:30	Bidirectional association of migraine and psychiatric disorders	陳牧宏醫師 (北榮精神部)	王署君主任 (北榮神經內科)
10:30~10:50	Coffee break		
10:50~11:30	Cellular mechanisms underlying central sensitization in a mouse model of chronic muscle pain.	林昱伶 博士 (陽明交通大學 神研所)	陳世彬 醫師 (北榮神經內科)
11:30~12:10	Migraine management update: from guideline to clinical practice - How has the migraine management landscape changed and what are the remaining challenges?	王巖鋒 秘書長 (北榮神經內科)	陳韋達 理事長 (北榮神內/衛福部基隆醫院)
12:10~12:30	Discussion & Closing	陳韋達 理事長 (北榮神內/衛福部基隆醫院)	