

頭痛電子報 第222期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2023 年 06 月

【本期內容】迷走神經刺激術改善偏頭痛之機制:基礎研究之觀點

劉姿婷、陳世彬、王署君、嚴錦城 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們，大家好：

長久以來，世界衛生組織將偏頭痛列為導致失能與殘疾的第二大原因，面對傳統的藥物治療效果仍有限，非藥物的治療方式也逐漸受到世人關注。其中，迷走神經刺激術（VNS）在臨床試驗中取得了令人鼓舞的成果，並已獲得美國食品藥物管理局（FDA）核准其用於成人與青少年偏頭痛的急性治療與預防。儘管目前對於 VNS 的作用機制還未全盤掌握，但幾項基礎研究，已對其可能機轉提供一些重要見解。

因此本期的電子報，我很榮幸能邀請到國立陽明交通大學腦科學研究中心的劉姿婷博士，一同從基礎研究的角度，帶大家探討 VNS 改善偏頭痛的機制。文章中也介紹 VNS 對藍斑核與中縫核的活化作用，以及它如何通過抑制大腦皮質的 Cortical Spreading Depression 來緩解偏頭痛。目前 VNS 目前仍在進行台灣 TFDA 審查，但相信不久的將來，是有機會取得台灣 TFDA 的核可，讓我們臨床醫師提供更多的治療選擇，以改善患者的頭痛、提升其生活品質！

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 2023 年 7 月 29 日假高雄福華飯店舉辦，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

* 夏季北區頭痛讀書會，預定於 2023 年 8 月 5 日假台北萬豪酒店舉辦，議程表如後列 (P7)，歡迎大家踴躍報名([連結](#))。

* 2023年第七屆第一次會員大會，預定於 2023 年 10 月 21、22日假台北漢來皇家鬱金香酒店舉辦，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

* 【活動轉知】2023 世界頭痛大會 (IHC) 預定於 2023 年 9 月 14 – 17 日在韓國首爾舉行，詳細訊息請見 IHC 網頁 ([連結](#))。

學會本著服務會員的一貫精神，特邀合作旅行社幫大家代排行程，包括機票、機場接送、住宿等，以節省各位的寶貴時間。有意申請代辦的會員，請點選 ([連結](#))。

* 「One Two Three 頭痛 Free」2023 台灣頭痛學會偏頭痛影音大賽來了~

報名期間：即日起至 2023 年 8 月 18 日 23:59 (台灣時間)

參賽資格：可以個人、公司、團體為單位參賽，不限國籍、年齡及性別

影片主題：偏頭痛 (題材不拘，請透過30-90秒的短影片描寫與偏頭痛有關的小故事)

作品入圍者將有機會獲得高額獎金並受邀參與「2023 台灣頭痛學會 One Two Three 頭痛 Free」頒獎典禮記者會！詳細比賽辦法與活動時程，請至[活動網頁](#)或詳見活動海報如後列 (P8)。



迷走神經刺激術改善偏頭痛之機制:基礎研究之觀點

劉姿婷^{1,2}; 陳世彬^{1,3,4,5}; 王署君^{1,3,6}; 嚴錦城²

¹ 國立陽明交通大學腦科學研究中心, ² 國立陽明交通大學藥理學研究所, ³ 臺北榮民總醫院神經內科, ⁴ 國立陽明交通大學臨床醫學研究所, ⁵ 臺北榮民總醫院轉譯研究科, ⁶ 國立陽明交通大學醫學系

1. 前言

偏頭痛為導致失能與殘疾的第二大原因，目前藥物治療的效果仍然有限，因此近年來一些非藥物治療方式的興起，可望成為偏頭痛的新型替代療法。由於迷走神經刺激術 (vagus nerve stimulation; VNS) 在臨床試驗中對偏頭痛改善取得了不錯的成效，使得美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration; FDA) 核准 VNS 用於成人與青少年偏頭痛之急性治療與預防。雖然目前已知 VNS 可改善偏頭痛，但其作用機制仍尚未明瞭。本文簡述 VNS 用於偏頭痛治療的發展契機與臨床試驗結果，並從基礎實驗中整理出 VNS 改善偏頭痛的機制。

2. 迷走神經刺激術用於偏頭痛治療的契機與臨床試驗成效

VNS 原是用於難治型癲癇與憂鬱症的治療，在 2000 年初期幾篇案例報告指出，同時患有偏頭痛的癲癇患者，原先接受侵入式 VNS 治療癲癇，但治療後竟發現他們的偏頭痛獲得改善，這個意外的發現引發了將 VNS 應用於偏頭痛治療的契機^[1-4]，而非侵入式迷走神經刺激器的開發更增加了 VNS 應用於臨床治療的可行性。VNS 應用於偏頭痛急性治療的臨床試驗結果指出，相較於接受對照組治療患者，接受非侵入式 VNS 治療可提高兩小時無疼痛率，且非侵入式的刺激方式具有安全性與良好的耐受性，因此美國 FDA 陸續於 2018 與 2020 年分別核准 VNS 用於成人偏頭痛之急性治療與預防，2021 年 FDA 更將核可範圍擴大至 12-17 歲青少年之偏頭痛治療與預防。

表一、迷走神經刺激用於偏頭痛治療或預防的臨床試驗

試驗	類型	VNS 條件	成效
PRESTO ^[5]	急性治療	雙側 2 分鐘，若需要時於 15 分鐘與 120 分鐘時重複刺激；持續 4 週	相較對照組，VNS 治療組的 2 小時疼痛緩解效果較佳。VNS 治療之 2 小時無痛率可達 30.4%，與標準藥物治療之 2 小時無痛率一致，且具安全性、耐受性佳，無藥物過度使用或藥物相關不良反應的風險。
PREMIUM ^[6]	預防	雙側 2 分鐘，一日三次，持續 12 週	事後分析每月依從性 $\geq 67\%$ 之患者，接受 VNS 治療組相較於對照組的偏頭痛天數有顯著降低；相較無預兆患者，有預兆患者之治療增益較高；與 VNS 相關的副作用

			用多輕微而短暫，以刺激部位不適最為常見。
EVENT ^[7]	預防	2 分鐘 × 2 次， 一日三次， 持續 2 個月	VNS 可減少頭痛天數，且展現安全性與良好耐受性。

3. 迷走神經刺激術改善偏頭痛動物模型的刺激條件與療效

皮質傳播抑制 (cortical spreading depression; CSD) 是神經細胞與神經膠細胞去極化引發的傳遞波，為偏頭痛預兆的機制，目前已知 CSD 可引發三叉神經血管系統活化，因此基礎研究中可採用 CSD 作為偏頭痛的臨床前模型 ^[8]，用來篩選對偏頭痛有治療潛力的藥物或療法。在動物實驗中，可由 CSD 的閾值或單位時間內產生的 CSD 頻率來評估藥物或療法的療效。實驗結果指出，VNS 可提高 CSD 閾值，並抑制 CSD 的頻率，且非侵入性 VNS 與侵入性 VNS 一樣有效 ^[9]。

為了將非侵入式 VNS 的刺激條件最佳化以達到最佳療效，在動物實驗中進一步測試不同刺激強度與模式的組合，實驗結果顯示，2 分鐘 × 2 次的中強度刺激可達到抑制 CSD 最佳效果，以此條件長期刺激 4 週後的效果與急性刺激的效果相近，由此可知急性刺激即可達到最佳的 CSD 抑制效果。此外，由動物實驗可觀察到 CSD 會引發大腦皮質發炎蛋白表現量增加，並引發三叉神經節的降鈣素基因相關勝肽 (Calcitonin gene-related peptide; CGRP) 表現量增加以及三叉神經尾核 (trigeminal nucleus caudalis; TNC) 的神經細胞活化，此現象可闡釋 CSD 引發痛覺路徑的活化而導致頭痛的感覺，但利用中強度、2 分鐘 × 2 次 VNS 可抑制 CSD 所誘發的大腦皮質發炎反應與下游的三叉神經血管系統活化，此證據可推測 VNS 可能是透過抑制 CSD 與 CSD 所誘發的下游反應，達到減緩偏頭痛之效 ^[10]。

4. 迷走神經刺激改善偏頭痛的機制 ^[11]

迷走神經為混合神經，80% 為感覺傳入纖維，投射至延腦進行訊息整合，20% 為副交感傳出纖維，投射至周邊的內臟，因此在動物實驗中，可利用迷走神經切斷術 (vagusotomy)，分別阻斷往上投射至中樞的感覺傳入纖維以及往下投射至內臟的副交感傳出纖維，用以釐清 VNS 改善偏頭痛是透過中樞機制或周邊機制。實驗結果指出，VNS 可抑制 CSD，但若將近端頸部迷走神經切斷，阻斷感覺傳入纖維上傳至中樞的路徑時，VNS 抑制 CSD 的效果明顯被削弱；若將遠端迷走神經切斷，阻斷傳出神經纖維往下投射至內臟的路徑時，VNS 仍可抑制 CSD，由此可知，VNS 主要透過感覺傳入纖維投射至中樞的機制達到抑制 CSD 的效果。

迷走神經受到刺激後，訊號沿著感覺傳入纖維往上传至延腦中的孤束核 (nucleus tractus solitarius)，傳入纖維末梢釋放麩胺酸作為神經傳遞物質，藉此引發孤束核之神經細胞活化，由實驗結果可發現，接受 VNS 後，孤束核中神經細胞活化的指標 c-Fos 有明顯增加。透過立體定位技術，將鈉離子通道阻斷劑或麩胺酸受體拮抗劑注射至孤束核，藉此分別阻斷動作電位的傳導與麩胺酸神經傳遞，實驗結果指出兩者均可有效阻斷 VNS 抑制 CSD 的效果，因此可推論 VNS 透過麩胺酸神經傳遞，引發孤束核神經細胞活化，進而達到 CSD 抑制之效果。

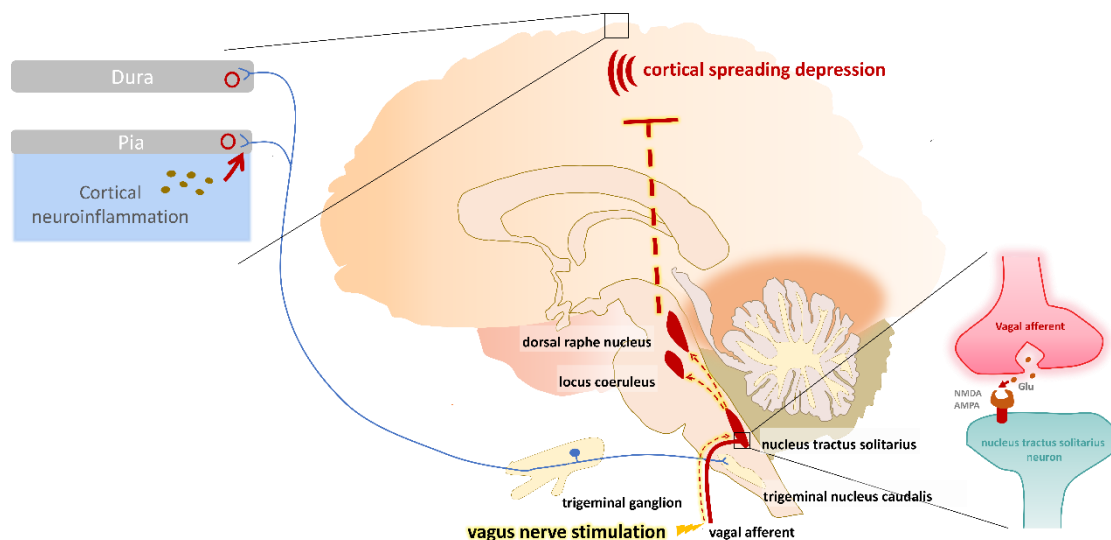
從過去的文獻已知 VNS 可活化藍斑核 (locus coeruleus，合成正腎上腺素的主要神經核) 與背側中縫核 (dorsal raphe nucleus，合成血清素的主要神經核) 的神經細胞，在動物實驗中，若使用選擇性神經毒素或藥物分別清除動物體內的正腎上腺素與血清素後，可分別削弱 VNS 抑制 CSD 的效果；若同時清除正腎上腺素與血清素，則幾乎可完全阻斷 VNS 抑

制 CSD 的效果，由此可知，VNS 藉由藍斑核與背側中縫核的活化，啟動正腎上腺素系統與血清素系統，進而抑制 CSD；由於解剖學的研究指出孤束核有投射至與藍斑核與背側中縫核，故推測 VNS 透過孤束核神經的投射，活化藍斑核與背側中縫核，進而可抑制 CSD。

5. 總結

總結基礎實驗的結果，VNS 透過感覺傳入纖維往上投射至位於腦幹的孤束核，由傳入纖維末梢釋放的麩胺酸引發孤束核神經細胞活化，再由孤束核投射至藍斑核與背側中縫核，啟動正腎上腺素系統與血清素系統，進而可抑制 CSD，以及 CSD 所引發的大腦皮質發炎反應與三叉神經血管系統活化，機制示意圖如圖一所示。基礎實驗結果可闡釋 VNS 為何可緩解偏頭痛，然而未來仍需進一步釐清，VNS 誘發藍斑核與中縫核之活化後，是透過何種機制抑制發生在大腦皮質的 CSD。

圖一、迷走神經刺激改善偏頭痛之機制示意圖



References

1. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK (2003) The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 4: 530-534. doi:10.1016/j.jpain.2003.08.001.
2. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S (2002) Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 22: 482-484. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x.
3. Mauskop A (2005) Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 25: 82-86. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00611.x.
4. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V (2008) Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia* 28: 392-395. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01538.x.
5. Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I et al. (2018) Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology* 91: e364-e373. doi:10.1212/wnl.0000000000005857.
6. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MA, Sinclair A, Mitsikostas D et al. (2019) Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 39: 1475-1487. doi:10.1177/0333102419876920.
7. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S et al. (2016) Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 87: 529-538. doi:10.1212/wnl.0000000000002918.

-
8. Harriott AM, Takizawa T, Chung DY, Chen SP (2019) Spreading depression as a preclinical model of migraine. *J Headache Pain* 20: 45. doi:10.1186/s10194-019-1001-4.
 9. Chen SP, Ay I, Lopes de Morais A, Qin T, Zheng Y, Sadeghian H et al. (2016) Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain* 157: 797-805. doi:10.1097/j.pain.0000000000000437.
 10. Liu TT, Morais A, Takizawa T, Mulder I, Simon BJ, Chen SP et al. (2022) Efficacy profile of noninvasive vagus nerve stimulation on cortical spreading depression susceptibility and the tissue response in a rat model. *J Headache Pain* 23: 12. doi:10.1186/s10194-022-01384-1.
 11. Morais A, Liu TT, Qin T, Sadhegian H, Ay I, Yagmur D et al. (2020) Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression exclusively through central mechanisms. *Pain* 161: 1661-1669. doi:10.1097/j.pain.0000000000001856.

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 86761、0919-607-076

FAX: 02-28738696

E-mail: headache.tw@gmail.com

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

夏季北區頭痛讀書會

親愛的醫師 您好:

台灣頭痛學會很榮幸邀請您參加 2023 年 08 月 05 日舉辦之「夏季北區頭痛讀書會」，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：2023 年 08 月 05 日 (星期六) PM 14:30 ~ 18:00

地點：台北萬豪酒店 37 樓宴會廳 (台北市中山區樂群二路 199 號)

報名時間：即日起 ~ 2023 年 07 月 28 日 (星期五) 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：友霖生技醫藥股份有限公司

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



Time	Topic	Speaker	Moderator
14:00-14:30	Register	秘書處	
14:30-14:40	Opening Remarks	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會)	
14:40-15:20	The advances of exercise in the clinical trials of migraine	杜宜憲 醫師 (安南醫院)	陳世彬 醫師 (台北榮總)
15:20-16:00	Biochemical pathways and nutritional intervention for migraine	賀茵懿 營養師 (台灣營養精神醫學研究學會)	楊鈞百 醫師 (光田綜合醫院)
16:00-16:20	Coffee Break		
16:20-17:00	Topiramate in the preventive treatment of migraine	王巖鋒 祕書長 (台北榮總)	賴資賢 醫師 (亞東醫院)
17:00-17:40	Botulinum toxin in the treatment of facial pain disorders	梁仁峯 醫師 (台北榮總)	王署君 醫師 (台北榮總)
17:40-18:00	Discussion and Closing Remarks	陳韋達 理事長 (台灣頭痛學會)	



ONE TWO THREE 頭痛FREE

2023 台灣頭痛學會偏頭痛影音大賽



十萬獎金 等你來拿!

參賽資格

可以個人、公司、團體為單位參賽，不限國籍、年齡及性別。

參賽主題

請透過影片描寫與偏頭痛有關的小故事，題材不拘，可以是偏頭痛帶來的困擾、如何積極面對、遠離偏頭痛等等。

小提醒：若您想更瞭解偏頭痛，或偏頭痛的症狀、診斷與各種治療，歡迎至台灣頭痛學會官網 (<https://taiwanheadache.org.tw>) 的病友專區進一步查詢。

活動階段

徵稿日期 > ~2023年08月18日止
公布前十名入圍者 > 09月15日
入圍者網路投票 > 09月18日 - 10月01日
頒獎典禮暨記者會 > 10月04日

活動聯絡人

林先生 02-2541-0766 / kevin.chengye@gmail.com

*本辦法如有未盡事宜，得隨時修訂並公布於活動官方網站。主辦單位保留獎項變更及從缺權利。

獎勵辦法

第一名	獎金新臺幣 100,000 元 及 獎牌乙個	1名
第二名	獎金新臺幣 30,000 元 及 獎牌乙個	1名
第三名	獎金新臺幣 10,000 元 及 獎牌乙個	1名
特優	獎金新臺幣 3,000 元 及 獎狀乙面	7名
人氣獎	獎金新臺幣 10,000 元 及 獎牌乙個	1名

報名方式

採網路報名，於報名期間內至活動官網填寫報名表單，並附上含有書面文件及影片檔案之雲端空間資料夾連結。 <https://123headachefree.com.tw>



活動官網



台灣頭痛學會官網