



頭痛電子報 第 227 期

發行人：台灣頭痛學會 發刊日期：2023 年 12 月 【本期內容】穿顱磁刺激 (TMS)與偏頭痛

王星翰 醫師

頭痛是臨床工作者經常遇到患者傾訴的問題，藉由詳細問診，我們可初步判斷頭痛的原因和擬定治療方案。當我們想積極用藥物治療時，是否遇到患者說「是藥七分毒，我知道原因就夠了」、「親人吃藥後洗腎，我不想吃」、「我已經痛很多年習慣了，吃藥會整個人失了神」。面對有服藥恐懼的患者，我們是否有其他方法可以解決頭痛？當然，睿智的我們能運用知識和技巧，提供個人化的預防性藥物來治療，逐步增加耐受性，或是引介新型副作用少的藥物(如 CGRP 單株抗體或肉毒桿菌素注射)。除此之外，治療頭痛的非藥物療法也蓬勃發展中，特別是非侵入性腦刺激術(non-invasive brain stimulation)。在美國頭痛學會及先前的研究[1]提到，病患若對藥物反應不良、有無法忍受的副作用、或是偏好非藥物治療時，可考慮神經調節術(neuromodulation)。在眾多神經調節術中，經顱磁刺激術(transcranial magnetic stimulation, TMS)為利用磁場變化影響腦部神經傳導訊號的方法，進而治療各類神經疾病，近年也盛行在如憂鬱症、中風後復健等各神經醫學領域。本文對 TMS 治療偏頭痛作簡要的介紹與回顧。

TMS 治療偏頭痛的可能機轉

早期的動物實驗發現，單次磁脈衝(single-pulse TMS, sTMS)能夠抑制皮質傳播訊號。在 2016 年 Brain 期刊，Andreou[2]在大鼠枕部用化學或痛覺刺激誘發 cortical spreading depression (CSD)以模擬偏頭痛發作，並記錄腦血流及電位變化。研究發現，在刺激後施予 sTMS，腦血流及腦電位的 CSD 訊號受到抑制，表示 sTMS 顯著抑制了 CSD。偏頭痛的感知來自於外界刺激傳遞至腦幹(trigemincervical complex)次級神經元，接續傳遞至

丘腦(ventroposteromedial thalamic nucleus)的三級神經元，再投射至皮質產生偏頭痛相關症狀。此研究指出，在實施 sTMS 後，位於丘腦的微電極訊號被抑制而位於腦幹的微電極訊號依然存在，顯示 sTMS 可能透過調節丘腦皮質路徑來調控頭痛。

sTMS 治療偏頭痛

2010 年美國的多醫學中心的隨機分配雙盲研究[3]利用可攜式的 sTMS (Cerenia TMS)，在預兆偏頭痛發作時及早於枕部啟動磁刺激器，每次啟動含兩次磁脈衝間隔 30 秒，在施作後 2 小時、24 小時、48 小時，sTMS 刺激組皆比對照組(假刺激組; sham)於頭痛嚴重程度有顯著的改善，非劣性分析顯示 sTMS 並未加重噁心或畏光等偏頭痛之伴隨症狀。此結果提供了偏頭痛患者治療新契機，彌補了傳統治療偏頭痛藥物潛在的心血管或腸胃風險。

2015 年英國一個為期三個月的多門診研究(N=190)[4]探討 sTMS 對急性偏頭痛治療效益，受試者備有可攜式磁脈衝器(SpringTMS)，於頭痛發作時將自行將刺激器置於枕部啟動磁脈衝鈕，每 15 分鐘可重複啟動，直至 2 小時或頭痛緩解。首月每次啟動含 2 次脈衝，次月每次啟動含 3 次脈衝，第三個月後每次啟動含 4 次脈衝。在磁脈衝進行 6 週後，55% 受試者在頭痛失能程度、每月頭痛日數、及頭痛發作期間皆有顯著進步。在 12 週後，62% 受試者反應有顯著進步，25% 受試者認為頭痛沒有改變。此研究受試者包含 3 位孕婦，懷孕前每月頭痛天數達 10 至 15 天，懷孕過程中偏頭痛造成個案五至九成的生活失能。在接受 sTMS 治療後，頭痛嚴重度、伴隨症狀及持續時間皆減少，個案恢復生活功能。此研究成果將 sTMS 從急性治療偏頭痛的角色推展至預防偏頭痛發作。

2018 年 ESPOUSE[5] (eNeura SpringTMS Post-Market Observational US Study of Migraine)試驗接棒探討 sTMS 應用於偏頭痛預防的效益，263 位偏頭痛受試者在 3 個月內每日於枕部啟動兩回合，每回合 2 分鐘含 4 次磁脈衝，以作為預防偏頭痛的處方。在急性頭痛發作時，額外接受 3 次磁脈衝，最多三回合。研究結果發現，接受 sTMS 的刺激組有 46% 達頭痛減半，顯著多於對照組 20%。急性藥物使用量及頭痛嚴重度也較對照組有顯著差異。常見副作用為頭暈(3.7%)、麻刺感 (3.2%)、及耳鳴(3.2%)，此外並無重大副作用。ESPOUSE study 為 sTMS 預防偏頭痛帶來一個安全而有效的選擇。新型磁刺激器 (SAVI Dual)應運而生，經醫師評估後若患者有需求，醫師可開立 sTMS 處方，讓患者購買磁刺激器療程，並登錄頭痛日記以做個體化的頭痛管理。

rTMS 治療偏頭痛

rTMS 依據刺激頻率分為低頻與高頻刺激。低頻(≤ 1 Hz)刺激形成抑制訊號，對腦區造成長期抑制作用(long-term depression)；高頻(≥ 5 Hz)刺激形成興奮訊號，對腦區造成長期增益作用(long-term potentiation)。基於二元相對的立場，rTMS 對偏頭痛應有可預測的治療機轉與效果，然而實際研究發現，不論高頻或低頻刺激對偏頭痛治療皆有正面的報告。除了刺激頻率之外，各種研究也探討各種刺激部位對頭痛療效的影響，目前研究顯示刺激部位在左前額葉、左運動皮質、及頭頂皆有相當的成效。

Conforto[6]的雙盲隨機試驗以高頻刺激左前額葉觀察頭痛變化，即使兩組頭痛天數皆降低，然而假刺激組的頭痛減少天數卻比刺激組更多，顯示 rTMS 可能以安慰劑效應來治療患者，也推測運動皮質可能較前額葉為更佳的治疗標的。然而，在 2022 年的系統性回顧收錄了多篇高頻磁刺激作用於前額葉治療偏頭痛的研究，成果顯示高頻刺激前額葉可能對偏頭痛藥物減量及失能有助益。

為求更精準將磁脈衝置入標的腦區，神經導航結合 rTMS 的研究問世。Kumar[7]使用功能性核磁共振對左側初級運動皮質定位，實施兩周共 10 次的療程，結果磁刺激組較假刺激組頭痛頻率顯著改善。運動皮質為大腦訊號輸出的樞紐，刺激訊號可能經由皮質視丘路徑傳入深層構造如腦幹、脊髓、及邊緣系統，藉以調控疼痛網絡。這也呼應了初級運動皮質成為 rTMS 治療纖維肌痛症及複雜性局部疼痛症候群之共同刺激標的。

相對於在運動皮質精準刺激，平均在各腦區做磁刺激也有正面療效。Leahu[8]設計兩階段多部位磁刺激隨機雙盲試驗，第一階段用高頻刺激在頭皮上方以前後且左右的方式滑動，第二階段以高頻刺激在 11 個位置(F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2)做定點磁刺激，實施三個循環。追蹤三個月後，刺激組在頭痛減少天數顯著優於假刺激組。頭皮神經由 ophthalmic nerves (V1)及 cervical nerves (C2)組成，此研究支持在頭皮的痛覺受器受到磁刺激後，周邊神經將訊號傳遞至偏頭痛於腦幹的樞紐(trigemino-cervical complex)，間接調節了偏頭痛的發作。有別於傳統在同部位進行磁刺激，廣泛以 rTMS 刺激頭皮神經的方法，實則蘊含合併中樞及周邊的調控方式來影響大腦可塑性。

結語

視覺系統為偏頭痛極重要的角色，sTMS 在屢次大型研究皆以枕葉為刺激點。關於 rTMS 對偏頭痛的治療，即使各研究觀點莫衷一是，在初級運動皮質的高頻磁刺激應為目前較有成果的作法。非侵入性腦刺激透過神經調節改變偏頭痛網絡，在頭痛電子報 204 及 215 期，潘俐伶博士及劉子洋醫師都提供了圖文並茂且深入淺出的文章，未來在整合神經生理學、影像學、以及演算法的助攻下，個人化的模型將使 TMS 更精準治療偏頭痛。

References

1. Coppola, G., et al., Neuromodulation for Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2022. 26(3): p. 267-278.
2. Andreou, A.P., et al., Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*, 2016. 139(Pt 7): p. 2002-14.
3. Lipton, R.B., et al., Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9(4): p. 373-80.
4. Bhola, R., et al., 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: p. 535.
5. Starling, A.J., et al., A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*, 2018. 38(6): p. 1038-1048.
6. Conforto, A.B., et al., Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*, 2014. 34(6): p. 464-72.
7. Kumar, A., et al., Neuronavigation based 10 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy in chronic migraine: an exploratory study. *Neurol Sci*, 2021. 42(1): p. 131-139.
8. Leahu, P., et al., Increased migraine-free intervals with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 2021. 14(6): p. 1544-1552.



台灣頭痛學會 頭痛電子報第 227 期

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 邱雅芳

會址:台中市南屯區文心南三路 416 號 15 樓之 2

TEL: 0919-607-076

E-mail: headache.tw@gmail.com

學會網頁:<https://taiwanheadache.org.tw>