

偏頭痛與腦部老化

臺北榮民總醫院神經內科 劉虹余醫師

2025 年歐洲頭痛大會（19th European Headache Congress, EHC 2025）於葡萄牙里斯本舉行，以「Transforming Challenges into Solutions」為主題，聚焦於如何將臨床與研究中的挑戰轉化為可實踐的治療策略與照護模式。本次會議的重點可歸納為三大方向。首先，在治療進展方面，CGRP 相關藥物仍是核心焦點，其中第三期 ECLIPSE 試驗顯示口服 CGRP receptor antagonist（atogepant）在急性偏頭痛治療中可顯著提高 2 小時無痛比例（約 24% vs. 13% placebo），代表急性與預防治療的界線逐漸模糊，未來可能朝「單一藥物跨情境使用」發展。其次，在病理機轉與新標靶方面，除了 CGRP 之外，PACAP 在叢發性頭痛、以及 GLP-1 在高腦壓頭痛的角色受到關注。第三，在臨床策略與照護模式上，大會強調整合式照護、個人化治療、未被滿足需求以及生活品質的改善，特別是針對慢性頭痛和藥物過度使用頭痛的病人。在精實的演講之餘，此次與會的北榮醫師和研究員、與中榮醫師同好，除了各有演講和 poster 發表，也與我們的老朋友、目前定居在德國的彭冠博醫師餐敘和經驗分享。

此屆 EHC 的眾多議題中，由西班牙頭痛專家、也將是下一任國際頭痛學會理事長 Patricia Pozo-Rosich 所主講的「Neurodegeneration in migraine」會是此文分享的主題。Patricia 大膽使用神經退化這個名詞，其實是個 debate，她整合近年神經影像、生物標記與神經科學的證據，強調“Neuroplasticity in migraine”，這與典型神經退化疾病的型態並不相同。以下節錄該演講重點：Neurodegeneration 具備 progressive neuronal dysfunction 及 loss of synaptic connections 的特色，在 systemic level 可觀察到 network disintegration，包括在腦部 network 結構上和功能上的衰退，在 molecular level 則有多重因素影響，包括 genetic、epigenetic、環境和與年齡相關的因子。Neuroplasticity 本身是中性的，人腦會隨著內在和外在環境去適應改變，這包括突觸的增強或減弱、腦結構網路的變化、功能的進步和退步等等，而 Neuroplasticity 又會進一步的影響我們對內在和外在環境的反應，因此是一個雙向的動態互動，往好的方向這是腦部在“學習”和“因應”，但當我們長期處在內在或外在環境壓力，大腦的 Maladaptive learning、Maladaptation 的結果，則會出現類似退化的腦部改變。

Migraine 與典型神經退化疾病在病程上有顯著不同，在一個 12 年的偏頭痛追蹤研究中，42%病人達到 remission、37% persistence、20% progression，因此大部分的病人是進步改善的。在腦影像上，神經退化疾病在 MRI 有明確可量測到的腦組織萎縮、神經軸突和神經元喪失，軸突和髓鞘的喪失會讓水分子傳遞方向改變，造成 DTI 上的變化，Neuroinflammation 也會導致鐵質沉積在腦部某些區域，Neurofilament light chain (NFL, 反映軸突損傷)、GFAP(Glial Fibrillary Acidic Protein, 反映星狀細胞損傷)、和 Tau/beta amyloid 等生生物質，都可能在神經退化疾病病人的血液或腦脊髓液裡出現改變。反觀偏頭痛的病人，過去研究雖然可以觀察到腦部結構的變化，尤其是在慢性偏頭痛病人的 cortical superficial areas、thickness 以及 regional volume 與健康人不同，但差異十分 subtle 且多半是局部而非全面，尤其是發生在 insula 和 anterior cingulate gyrus 等與疼痛訊息傳遞處理相關的腦區，暗示著 regional remodeling 而非全面的 degeneration；過去的研究在 Diffusion MRI 也看到腦部白質的變化，而這個變化可能受到 attack phase 及共病的影響，同時也受到 migraine chronicity 的影響 (1)；MRI 的研究也曾經報導過 nucleus accumbens 的鐵質沉積與偏頭痛的慢性化有關 (2)。在體液的生化指標，GFAP, phosphorylated tau, NFL 皆在偏頭痛的研究中被測量，其中，NFL 的數質無差異、GFAP 有微量上升但結果不一致，血中的 tau 有被發現上升、但腦脊髓液裡的確沒有差異。值得注意的是，這些研究多半納入異質性很高且數量有限的病人，包括不同種族、不同疾病總時程(disease duration)、不同的預防藥物等等，造成結果難有一致性。Pozo-Rosich 教授提到他們團隊即將發表的研究，納入一群同質性高的高頻率偏頭痛病人，發現血液中的 NFL 高於健康人，不過這個初步發現仍須更多其他研究來支持。值得注意的是，近期研究亦開始關注偏頭痛與腦部清除系統及表觀遺傳調控的關聯。cortical spreading depression 可能暫時影響 glymphatic system 功能，降低代謝廢物清除效率 (3)。此外，反覆發作所誘發的 DNA methylation 與 histone modification 變化，可能使某些疼痛相關網絡進入較為「固定」的活化狀態，提供慢性化的一種分子層次解釋。這些機制共同指向慢性偏頭痛更接近於一種「錯誤學習被鞏固」的過程，而非典型退化。

即便偏頭痛與典型神經退化疾病不論在病程、影像或生化特徵，有不同的樣貌，但西班牙頭痛團隊以核磁共振影像為基礎的腦齡研究，發現偏頭痛病人有提早老化的現象，主要出現在慢性偏頭痛的病人，比健康人的腦部老了 4 歲 (4)。本文作者與榮陽研究團隊不僅重現了這個結果(global brain age gap was 4.2 years in patients with migraine)，進一步探討腦齡老化的特徵，發現不同腦區腦

齡老化的速度不同，主要落在 prefrontal, frontal, cingulate, parietal, temporal cortices, and amygdala (Accepted for publication in *Brain Communications*). 此外，透過 permutation-based canonical correlation analysis，頭痛的頻率、止痛藥使用頻率和 BDI 分數這三者的加成，與這些腦區的老化呈現相關性。這些腦區在 fMRI 上所對應的結構功能包含了認知、情緒、感知等大腦功能，實際上腦齡老化的偏頭痛病人是否在臨床上會出現這些方面的功能退化、老化是否可逆、預防藥物乃至最新的 CGRP 治療是否有角色，都值得進一步的探討。

如果大腦會隨著環境刺激而被 programing, 究竟我們是否有辦法 deprogram it? 對臨床醫師而言，對偏頭痛疾病本質的理解，會重新定位治療的目標——從「控制發作」進一步邁向「重塑大腦」。慢性偏頭痛是一種以網絡層級為主的可塑性異常，若偏頭痛慢性化的核心在於 maladaptive plasticity，那麼在神經網絡固化之前的及早介入就顯得特別重要。



參考文獻:

1. Rahimi R, Dolatshahi M, Abbasi-Feijani F, Momtazmanesh S, Cattarinussi G, Aarabi MH, et al. Microstructural white matter alterations associated with migraine headaches: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(5):2375-401.
2. Xu X, Zhou M, Wu X, Zhao F, Luo X, Li K, et al. Increased iron deposition in nucleus accumbens associated with disease progression and chronicity in migraine. *BMC Med.* 2023;21(1):136.
3. Vittorini MG, Sahin A, Trojan A, Yusifli S, Alashvili T, Bonifácio GV, et al. The glymphatic system in migraine and other headaches. *J Headache Pain.* 2024;25(1):34.
4. Navarro-González R, García-Azorín D, Guerrero-Peral Á L, Planchuelo-Gómez Á, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Increased MRI-based Brain Age in chronic migraine patients. *J Headache Pain.* 2023;24(1):133.