

出國報告（出國類別：開會）

2024 歐洲頭痛年會會議心得報告書

服務機關：臺北榮民總醫院 神經醫學中心
姓名職稱：王署君副院長、凌郁翔住院醫師
派赴國家/地區：荷蘭/鹿特丹
出國期間：113 年 12 月 4 日至 113 年 12 月 7 日
報告日期：113 年 12 月 20 日

摘要

2024 年歐洲頭痛大會 (EHC) 於荷蘭鹿特丹舉行，由歐洲頭痛聯盟 (EHF) 主辦，吸引全球超過 2,000 位專家、學者與醫療從業人員參與，聚焦頭痛研究與治療的新進展。本次會議強調 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 藥物的實用性與 real world data 研究，以及針對其他未來偏頭痛治療標的如 pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 的探討。會中亦深入討論女性荷爾蒙對偏頭痛的影響。會議主題也涵蓋高階影像技術(7 tesla MRI) 應用在頭痛的發現和偏頭痛基因研究，展示頭痛領域的多元發展。出差人員中，王署君副院長受邀於大會發表演說關於偏頭痛感覺敏感度變化及其臨床應用潛力的研究，並探討條件性疼痛調節 (CPM) 的異常與治療預後相關性，獲得熱烈回響。此外，凌郁翔醫師發表有關可逆性腦血管收縮症候群患者中動脈硬化與血腦屏障破壞關聯性的研究，揭示系統性動脈硬化能在疾病病理機轉中扮演重要角色。會議期間，王副院長亦代表國立陽明交通大學與 Erasmus Medical Center 簽署合作備忘錄 (MOU)，深化在臨床醫學及基礎研究的交流，並強化國際學術合作。未來建議推動跨領域合作、加速臨床轉化及培育年輕學者，以提升台灣在頭痛研究的國際影響力並造福患者。

關鍵字：偏頭痛、calcitonin gene-related peptide (CGRP)、條件性疼痛調節、血腦屏障

目次

摘要	2
目次	3
本文	4
目的	4
過程	5
心得及建議	8

目的

歐洲頭痛大會 European Headache Congress (EHC) 是由歐洲頭痛聯盟 European Headache Federation (EHF) 主辦的國際重要學術會議，專注於頭痛相關的研究與臨床治療。歐洲頭痛聯盟成立於 1992 年，旨在促進頭痛研究的發展，並提高頭痛診斷及治療的品質。歐洲頭痛聯盟致力於推動學術交流、提供醫師專業培訓，以及提高大眾對於頭痛疾病的認識。它的宗旨包括支持科學研究、推廣專業知識，並確保在歐洲甚至世界各地能夠提供一致且高水準的頭痛醫療服務。歐洲頭痛聯盟官方發行的學術期刊 The Journal of Headache and Pain 今年的 impact factor 為 7.3，是所有頭痛領域期刊中分數最高的期刊，在臨床神經學領域中名列前 10%。

歐洲頭痛大會是歐洲頭痛研究與專業討論的主要平台之一，吸引來自全球的專家、學者和醫療從業人員，共同探討頭痛（如偏頭痛、緊縮型頭痛、叢發頭痛、其他次發性頭痛等）的最新進展、治療方法及研究成果。去年於巴塞隆納舉辦的 EHC 2023 吸引來自全球超過 1,900 人現場與會，另外有 295 人線上參加，可謂頭痛領域影響力名列前茅的會議。本年度 EHC 2024 將於荷蘭鹿特丹舉辦，主辦人為歐洲頭痛聯盟主席荷蘭 Erasmus University 的 Antoinette Maassen van den Brink 教授，她的研究主要聚焦於偏頭痛的三叉神經血管機制(trigeminovascular mechanism)，特別是女性性激素在偏頭痛病理機轉中扮演的角色。她擅長利用 intravital microscopy 以及 ex vivo human middle meningeal artery models 探討各種藥物實際上對三叉神經血管系統的影響。

藉由參加這個會議，可以更新頭痛治療的知識與能力，提供病人更好的治療，以及掌握頭痛領域學術研究的新趨勢；並且透過與 Antoinette MaassenVanDenBrink 教授面對面的交流，深入討論我們與她的團隊目前正進行中的合作計畫，相信將對於雙方未來的交流及計畫的順利進行會有很不錯的成效。此外，在本次會議王署君副院長受邀發表學術演講，主題為：Sensitivity change in migraine，會詳述北榮頭痛研究團隊近年來的研究成果。凌郁翔醫師也發表壁報並進行口頭報告，分享題目為 Increased systemic arterial stiffness is associated with blood-brain barrier disruption in reversible cerebral vasoconstriction syndrome 的研究，這是關於可逆性腦血管收縮症候群的病生理機轉探討的臨床研究。希望在與來自世界各地的專家討論的過程中可以讓我們有更多的收穫、激發新的研究靈感，並且讓世界看到臺北榮民總醫院的研究成果。

過程

本次會議於荷蘭鹿特丹的 World Trade Center 舉行，會場距離歐洲頭痛研究重鎮 Erasmus Medical Center 步行僅 15 分鐘距離，本次會議亦由 Erasmus Medical Center 的 MaassenVanDenBrink 教授擔任會議主席。會議參加總人數為 2,168 人，論文發表總數共 393 篇(本團隊發表論文 4 篇)，其中有 32 篇為研究論文口頭報告，本團隊口頭報告 2 篇。議程中共有 6 個大會議程(plenary sessions)，王署君教授受邀於其中一個大會議程進行學術演講。除國立陽明交通大學與臺北榮民總醫院以外，其他來自臺灣的參與單位有臺中榮民總醫院及慈濟醫院，來自臺灣的參與者總共為 13 人。會議總共進行四天，有高達近百個學術演講，內容皆是關於頭痛的最新研究發現及治療進展。除參與會議外，團隊王署君教授亦代表國立陽明交通大學與代表國際頭痛研究權威機構 Erasmus Medical Center 的 MaassenVanDenBrink 教授於 2024 年 12 月 6 日共同簽署合作備忘錄(MOU)。Erasmus Medical Center 為歐洲著名的醫學中心，具備強大的研究能量，此次的 MOU 簽署有望促進雙方未來在臨床醫學及基礎研究的交流及合作。值得一提的是，MaassenVanDenBrink 教授過去與國立陽明交通大學即有深厚交流，王署君教授與 MaassenVanDenBrink 教授共同申請並執行的龍門計畫於本年度開始執行，即將派遣首位博士後研究員前往其研究室進行一年的訪問學習。參與本次 MOU 簽訂會議人員有國科會駐歐盟兼駐比利時代表處科技組組長周瑛琪教授及 Erasmus Medical Center 國際事務及研究發展部門代表 Raoul Tan Hadinagoro 博士到場見證。本次與 Erasmus Medical Center 的雙邊合作備忘錄簽訂為國際學術交流的良好經驗。

王署君副院長演講主題著重於偏頭痛患者的感覺敏感度在不同時期的變化及其預測價值。我們團隊研究發現偏頭痛患者在頭痛發作前 24-48 小時即出現感覺敏感度變化，可作為預測頭痛發作的指標。偏頭痛患者的感覺敏感度在偏頭痛不同的時期有不同的表現，特別是在頭痛發生前 24 到 48 小時就有變化可以用來預測頭痛的發作。我們團隊最近的研究也探討了偏頭痛患者中條件性疼痛調節(conditioned pain modulation, CPM)的變化。我們發現：偏頭痛的患者也是在頭痛發作的前一天就有 CPM 的變化，這可能暗示偏頭痛患者腦幹在調節疼痛機制出現異常。我們的研究意義重大，為偏頭痛的早期預警及治療提供新的思路。演講引發熱烈討論，聽眾尤其對關於感覺異常和身體感覺異常部分感到有興趣。王副院長完成演講後亦有國際廠商主動洽談合作可能性，廠商為 Theranica Bio-Electronics 公司，該公司產品 Nerivio 採用 remote electrical neuromodulation (REN)機轉，調節病人 CPM，經美國 FDA 認可有預防及治療偏頭痛的

效果。恰好北榮頭痛團隊本次報告探討 CPM 測量結果與偏頭痛治療預後的關係，因此廠商與我們討論是否可以結合本團隊測量 CPM 的技術，預測 Nerivio 的治療效果。



凌郁翔醫師口頭發表論文主題為 Increased central arterial stiffness is associated with blood-brain barrier disruption in reversible cerebral vasoconstriction syndrome，旨在報告北榮頭痛研究團隊針對可逆性腦血管收縮症候群患者(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)觀察到血腦障壁破壞(blood-brain barrier disruption)現象進行的並生理機轉探討。我們發現可逆性腦血管收縮症候群患者的中心動脈硬化程度比起對照組的健康人來得高，而在可逆性腦血管收縮症候群患者，有血腦障壁破壞現象的患者的中心動脈硬化程度又來得更高。因此，我們推斷中心動脈硬化可能藉由增加傳到顱內的脈衝血流增加、破壞腦內微循環、進一步造成血腦障壁破壞。報告摘要全文如下：

Objective:

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is characterized by recurrent thunderclap headaches and reversible intracranial vasoconstriction. Recent findings show blood-brain barrier (BBB) disruption in patients with RCVS, demonstrated by contrast medium extravasation over the cortical sulci on contrast-enhanced T2 fluid-attenuated inversion recovery (CE-T2 FLAIR) imaging. BBB disruption in RCVS is associated with episodic blood pressure surges and dysfunction in cerebral autoregulation. We hypothesized that the pathogenesis of BBB disruption

in RCVS is associated with increased systemic arterial stiffness, resulting in the excessive transmission of central pulsatile flow to the cerebral microcirculation.

Methods

Patients with RCVS were recruited and underwent 3D isotropic CE-T2 FLAIR to visualize BBB disruption. Systemic arterial stiffness was assessed using hemodynamic parameters derived from applanation tonometry, including carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), augmentation index (AI), and central blood pressure. Systemic arterial stiffness was compared between RCVS and age- and sex-matched healthy controls (HCs), and between RCVS with and without BBB disruption.

Results

Sixty-five RCVS (44.3 ± 9.6 years old, 42 F) and 65 HCs (45.4 ± 8.9 years old, 42 F) completed the study. In RCVS, 33 presented BBB disruption. RCVS showed increased systemic arterial stiffness, indicated by a higher cfPWV than HC. RCVS with BBB disruption had stiffer arteries than those without, indicated by higher cfPWV and AI.

Conclusion

Increased systemic arterial stiffness was observed in RCVS, especially in those with BBB disruption. Our findings suggest that increased systemic arterial stiffness may play a pivotal role



in the pathogenesis of BBB disruption and RCVS pathophysiology by facilitating excessive pulsatile flow transmission to the cerebral microcirculation, leading to the vessel tone dysregulation.

心得及建議

本次會議主軸仍是 calcitonin gene-related peptide (CGRP)機轉藥物的實用性與相關機轉的探討。CGRP 機轉藥物除數年前問世的 CGRP monoclonal antibody 以外，近年亦有口服小分子藥物 gepants 投入臨床治療，歐洲作為國際頭痛研究與治療先驅，亦累積了許多臨床使用的珍貴資料(real world data)，這類頭痛新藥使用 real world data 研究在本次會議有多個演講被提及，能見度極高。若臺灣可以早期引進這些藥物，甚至加入藥物臨床試驗，將可以進一步提升我國頭痛研究的能見度。

除了 CGRP 之外，頭痛學界仍在追尋下一個頭痛治療的聖杯：其他可以阻斷頭痛訊號傳遞的機轉。來自丹麥哥本哈根大學的 Messoud Ashina 教授團隊發現了另一個可能引起顱內血管擴張、進一步引發偏頭痛的分子：pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP。Ashina 教授團隊在過去幾年已經證實 PACAP 會誘導偏頭痛病人產生頭痛發作。針對 PACAP 分子機轉的 monoclonal antibody 去年雖然在臨床試驗鎩羽而歸，今年新的藥物 Lu-AG09222 針對 PACAP 分子本身拮抗，在二期期人體試驗得到了正面的結果，證實可以有效預防偏頭痛發生，相關研究發表在今年九月的新英格蘭醫學期刊(The New England Journal of Medicine, NEJM)，自然是本次會議最熱門的話題之一。PACAP 除了在偏頭痛的治療已經得到驗證，在叢發性頭痛的治療也顯現的初步的潛力，在未來非常值得期待。除 PACAP 外，Ashina 教授亦在演講中提到在諸多神經傳訊因子下游的鉀離子通道(ATP-sensitive potassium channel)也很有可能是下一個新藥開發的目標。

會議中另一個重要討論主題是女性荷爾蒙與偏頭痛的關係。偏頭痛在女性較為常見，男女比為 1:3。許多罹患偏頭痛的女性都會經歷月經偏頭痛，亦即在生理期前後產生嚴重偏頭痛發作，這樣的偏頭痛特別難治療。本次大會邀請了月經偏頭痛的專家 Anne MacGregor 教授演講，帶領與會者重新熟悉 Somerville 教授 1972 年藉由小規模人體實驗發現補充女性雌激素(estradiol)可以延緩月經偏頭痛發生，進而推論月經偏頭痛主要肇因為月經來潮前雌激素濃度下降(estradiol withdrawal)的理論，並進一步以講者過去

數十年的臨床研究結果佐證，說明雌激素濃度下降在月經偏頭痛的重要性。Anne MacGregor 教授的演講十分清晰且易懂。但是，estradiol withdrawal 的理論在近年來受到越來越多挑戰，不外乎是與動物實驗結果不符(在小鼠中，有較高雌激素的小鼠反而有較低的頭痛發作閾值)以及與 estrogen 在人體中扮演的腳色不一致(estrogen 在人體中為強血管舒張劑，一般來說，造成血管舒張通常會引發頭痛)。因此，大會也邀請了頭痛界的泰斗 Lars Edvinsson 教授針對雌激素在偏頭痛的角色發表演說。Edvinsson 教授因為發現 CGRP 與偏頭痛的關聯而舉世聞名，並進一步催生了現在所有的 CGRP pathway 治療藥物。在演講中，Edvinsson 教授用動物實驗的結果指出雌激素很可能在偏頭痛的病生理中扮演的角色並不如過去想得那個理所當然，而是扮演一個間接調控的角色，藉由雌激素濃度變化，改變體內催產素(oxytocin)與催產素受體(oxytocin receptor)的基因表現量來影響頭痛發生。

除了上述兩大主題以外，大會亦有許多同時進行的平行會議(parallel session)探討各個頭痛主題。舉例而言，有專門的學術演講探討三叉神經痛中血管壓迫治療與核磁共振影像的關聯性，以及不同類型的臉部疼痛分類。另有國外團隊於大會報告發現新的偏頭痛相關基因，為精準醫療提供更多可能。亦有團隊發表了應用高磁場核磁共振(7 Tesla MRI)在叢發性頭痛進行功能性核磁共振掃描(functional MRI)的成果，凸顯核磁共振等影像技術在頭痛研究中的應用越來越重要，也更加廣泛。

至於報告方面，本次會議海報展示全部採用電子海報，方便與會者瀏覽，亦顧及環保。雖然是海報展示，所有作者仍需進行三分鐘的快速報告，並開放現場聽眾提問。值得注意的是，現場還發給聽眾無線耳機，讓報告者的聲音藉由麥可風傳遞，使得會場可以同時進行八組海報展示報告而不顯得嘈雜。至於口頭報告部分，每位報告者報告時間僅有 7 分鐘，時間精簡，問答卻長達 3 分鐘，凸顯大會注重討論交流的重要。本次獲選的 32 篇報告皆有重要臨床或學術意義，內容充實精彩。值得一提的是除了本團隊凌郁翔醫師進行口頭報告以外，國立陽明交通大學臨醫所的博士生姜子柔同學亦發表了藉由小鼠實驗探討偏頭痛與腦淋巴循環系統關聯的研究，博得現場一致讚美。

經由本次開會，我們的具體建議如下：

1. 加強跨領域合作：由本次會議報告來看，未來頭痛研究趨勢需要多專業專家進行跨領域合作，除神經科醫師以外，需要納入疼痛科、影像科等多學科專家共同參

與，才能有好的研究產出。

2. 推動臨床試驗：國際上已有頭痛研究團隊成功將研究成果轉化為臨床應用，進入臨床實驗階段並顯示治療潛力，為患者提供更好的治療選擇。我們也需要有足夠人力物力將自身研究成果轉化為臨床應用，造福患者之餘，也能提供研究團隊極大的國際能見度。
3. 培育年輕學者：本次會議有 future headache experts (FHE) sessions，是專門為年輕頭痛研究學者舉辦的系列講座，內容豐富且邀請歐洲各國的頭痛研究大師蒞臨現場指導、分享經驗。團隊中年輕研究人員(凌郁翔醫師)受益良多。我們需要更多的交流機會，讓團隊培育的研究人員與歐洲優秀年輕學者互動交流、互相學習。