

神經調節術在疼痛治療的新進展

林宙晴

摘要：近年非侵襲性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)有很大的進展，幾乎所有神經科領域疾病都可能應用此項技術，相關研究並已擴及精神科的疾病。原則上，所有的物理能量形式，例如：電流、磁場、超音波和光，皆可做為 NIBS 的刺激源。目前最常用的能量形式為電流和磁場，聚焦超音波則是最近新增之利器。運用電流做為刺激源時，電流的形式可以是直流電(穿顱直流電刺激)或是交流電(穿顱交流電刺激)。磁場刺激可以是脈衝式單發(穿顱磁刺激)或是連續性的(重複性穿顱磁刺激)。以 NIBS 來治療疼痛，需要考慮施予刺激的位置。疼痛傳導至腦部的主要路徑有兩條，一為傳導至感覺皮質，讓我們感受到痛的位置和性質，另一則為傳導至邊緣系統，讓我們感受到痛的不舒服感和引起情緒反應。雖然有許多研究依照疼痛路徑來設計刺激位置，然而目前有療效證據的研究結果，其有效刺激位置並不在這些疼痛路徑上。本文除了針對上述 NIBS 的原理和疼痛在腦部的解剖位置做簡述之外，對於 NIBS 各項技術在具有實證的特定疾病所造成疼痛之運用，再做較為深入的介紹。

關鍵詞：非侵襲性腦刺激術，神經調節術，疼痛，痛苦，偏頭痛

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:221-6) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0011

神經調節術和穿顱電刺激術之簡介

腦神經調節術(brain neuromodulation)和腦刺激術這兩個名詞常常混用，因為所謂「調節」大部分都是透過刺激神經細胞和改變神經網路活性來達成。植入式的電刺激術臨床效果明顯，因此在過去比較受到關注，並且有幾項已經商品化，其中最著名的例子包括以深部腦刺激術(deep brain stimulation)來治療顫抖和帕金森氏症[1]，以及運用頸部迷走神經刺激術(vagus nerve stimulation)來控制癲癇[2]。

近年來非侵襲性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)有很大的進展，幾乎所有神經科領域疾病都可能應用此項技術，相關研究並已擴及精神科的疾病；其最主要的優點就是非侵襲性，但是代價是需要重複黏貼電極或刺激器，且效果沒有植入式刺激方式明顯。

NIBS 的確切定義並不統一。刺激的位置大多定義在頭顱上，但是有些學者將頸部和耳部的迷走神經刺激術也納入 NIBS。字面上的「腦」意指對

腦部產生作用，而非原刺激一定要在腦部。原則上，所有的常見物理能量形式，例如：電流、磁場、超音波和光，皆可做為 NIBS 的刺激能量源。而目前最常用的能量形式為電流和磁場。穿顱聚焦超音波(transcranial focused ultrasound, tFUS)則為最近新增之利器，然而價格尚屬昂貴，且需搭配磁振造影來執行，無法居家使用。

運用電流做為刺激源時，電流的形式可以是連續性或是叢發性。連續性刺激又可進一步區分為直流電穿顱直流電刺激(tDCS)、交流電穿顱直流電刺激(tACS)或是亂數電穿顱亂數電刺激(tRNS)。交流電刺激的波型一般為方波或是正弦波，但是也可以是其他波形。叢發性電刺激有更多參數可以產生多種刺激波形和方式，但研究數量還相對不多。近代穿顱電刺激和過去電刺激最大的區別是使用的電量非常小，受刺激者幾乎感受不到刺激的存在，因此可能的副作用也相對很低。穿顱磁場刺激可以是脈衝式單發式穿顱磁刺激(TMS)、雙發式或是連續性的重複性穿顱磁刺激(rTMS)。

在機轉方面，關於電刺激的論述較多[3]。在直

國立成功大學醫學院附設醫院神經科

通訊作者聯絡處：林宙晴，國立成功大學醫學院附設醫院神經科，臺南市勝利路 138 號。

E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw

流電刺激，電刺激之陰極端抑制，而陽極端激發大腦皮質。因此通常僅會將一極貼在頭皮而另一極貼在臉部或身體，藉此產生激發或抑制的效果。另有研究顯示 tDCS 也會改變神經網路的結構和功能連結[4]，以及非突觸性效果[5]。交流電刺激一般認為是箝制局部神經網路的頻率，使之與刺激頻率相同，藉此改變該網路的功能。亂數電刺激的理論尚不清楚，有學者認為和隨機共振(stochastic resonance)有關，但另一派理論則認為和改變局部神經網路的頻率分布有關。

叢發性電刺激的機轉假說很多也很複雜，但是大多尚未證實，因此不在此描述。磁刺激利用電磁互換的基本電磁學原理，外加磁場讓在腦部發生電流變化，產生脈衝式電刺激的效果。使用連續脈衝磁刺激(rTMS)可以增加腦區之可塑性，和增加神經傳遞分子濃度，並且可能增加局部的血流量和代謝率。穿顱聚焦超音波基本上是破壞性的，利用聚焦的超音波產生熱能將標的腦區燒掉，以此降低該區的功能。光刺激可能是運用特定頻率光波來激發水分子，進而產生熱能刺激或是激發其他分子，研究尚少。

雖然 NIBS 最近很熱門也很吸睛，對於大多數的疾病，它尚未成為一種標準的治療方式。許多問題尚需要解決，包括費用功效比，確切機轉和可靠標記，和其他治療的整合性，標的腦區、合標和規範，以及劑量大小和監測。這些問題需要假以時日才能釐清。目前有很多正在進行中的研究，在探討 NIBS 在增進各種腦功能和治療疾病的效果，比較熱門的領域包括記憶和學習、意識狀態、疼痛、中風的復健以及癲癇控制。

疼痛和大腦

疼痛(pain)是一種伴隨組織破壞而來的不舒服感覺和情感經驗。而慢性疼痛是持續超過 3 個月的疼痛。不管任何原因的疼痛皆可能進展成慢性疼痛，因此慢性疼痛本身就可以是一種單獨存在的健康問題。

疼痛從周邊神經輸入訊號沿著傳統感覺管道行走至腦幹，然後分為 2 條上行路徑到大腦皮質，1 條稱為外側路徑(lateral pathway)，疼痛訊號傳導至體表感覺皮質(somatosensory cortex)，而另 1 條

稱為內側路徑(medial pathway)，疼痛訊號傳導至上背前扣帶皮質(rostral dorsal anterior cingulate cortex) [6]。側邊路徑告訴自我客觀的疼痛類型、位置和強度，而內側路徑賦予疼痛情緒和自主神經系統的變化，例如驚恐、不適、心跳加快和血壓上升。

一般而言，若沒有內側路徑的影響，單純側邊路徑的訊息屬於較客觀的資訊並不會引起太多不舒服感。除了這 2 條上行路徑之外，還有 1 條下行路徑由大腦的膝前前扣帶皮質(pregenual anterior cingulate cortex)，經過腦幹的水道旁灰質(periaqueductal grey)，下行至腦幹和脊髓的傳入神經路徑，於此影響傳入訊號上傳的大小。這代表大腦，除了被動接收疼痛的訊號，對於疼痛的收受度是可以做一些主動調控的。不管是運用手術、藥物、復健或是神經調節術控制疼痛，這 3 條路徑就構成了治療的主要理論基礎。

以目前研究證據來看，不同的神經調節術可以分別調節這 3 條路徑的功能。例如持續性(tonic)脊髓刺激和體表感覺皮質刺激可以抑制側邊路徑；TMS/tDCS 和間歇性脊髓刺激可以抑制內側路徑；TMS/tDCS、脊髓刺激和運動皮質刺激可以激發下行路徑。然而這些基礎研究結果，尚無法轉譯至臨床運用，因為臨床試驗結果(在下段詳細說明)往往和理論預測不一致。

當最初的疼痛感持續存在，加上意識層面的負面預期、自主神經的啟動和不良情緒的增強，有可能會轉成痛苦(suffering)，再進一步導致憤怒、挫折、焦慮和憂鬱等等。至於為何有些人疼痛很容易轉變成痛苦而有些人卻不容易，原因和機轉尚未完全清楚，當然和基因有密切關係。另外可能的理論包括神經發炎、預設模式網路(default mode network)、自主神經網路、外在環境因素和腸內菌種。在定義上，痛苦與疼痛不同之處，除了附加上述三項導因之外，疼痛通常導致行為和功能之失能。疼痛導致的失能和痛苦程度高度相關(28-40%)，而和單純疼痛的相關度較低(0-3%) [7]。

運用神經調節術於疼痛控制

如上所述，非侵襲性神經調節術(non-invasive neuromodulation)和非侵襲性腦刺激術(non-invasive

表一：目前美國 FDA 核准治療偏頭痛的醫療器材

產品名稱	gammaCore	Nerivio	Cefaly	sTMS mini	Relivion
公司	electroCore	Theranica Bio-Electronics	CEFALY- Technology	eNeura	Neuroliief
刺激方式	電刺激	電刺激	電刺激	磁刺激	電刺激
位置	頸部	手臂	額頭	頭部	頭部
刺激標的	迷走神經	手臂皮膚痛覺神經	三叉神經	大腦	三叉神經 枕骨神經
中樞路徑	內側路徑	下行路徑	? 傳入路徑	擴散性去極化	? 傳入路徑

brain stimulation, NIBS)這兩個名詞常常混用，所指範圍高度重疊。另外，也有學者將臉部和頸部以及腰部脊髓的刺激列入 NIBS。近年來關於 NIBS 的研究直線增加，過去 20 年正式登記有案的臨床試驗共有 487 件[8]，其中頭頸部和腰部的案件大約各半。對於慢性疼痛的 NIBS 研究，多數臨床試驗使用 tDCS 和 rTMS，而 tFUS 有後來居上之勢。整體而言，rTMS 效果比 tDCS 明顯，而 tFUS 是破壞性和永久性的，因此抑制效果更加顯著，但無法產生刺激的效果。

以下針對幾種 NIBS 的技術介紹目前有實證顯示有效的疼痛疾病。首先 rTMS 對於典型偏頭痛(migraine with aura)的急性發作有效。目前單發 TMS 是唯一美國食品藥物管理局(FDA)核准治療傳統偏頭痛的 TMS 適應症[9]，雖然統合分析(meta-analysis)結果顯示，rTMS 可以降低頭痛頻率、時間和嚴重程度，其中 2 個試驗顯示 rTMS 效果並不比安慰刺激(placebo)好[10]，因此仍需進一步大型臨床試驗來驗證。

另外針對初級運動區(primary motor cortex)施以高頻 rTMS 可以減緩各種神經病變痛(neuropathic pain)和纖維肌痛症[3]。單節 rTMS 治療即有降低疼痛效果，但是不長久。而 5 次以上的治療其效果可延續至結束後 1 個月[11]。各種神經病變痛中對 rTMS 效果最好的是中風後疼痛(post-stroke central pain)和三叉神經痛，而效果較差的是周邊神經損傷造成的疼痛[12]。在 12 個隨機對照試驗中，9 個試驗顯示 rTMS 有效。將疼痛程度分成 0-10，rTMS 的疼痛降低效果平均值為 0.7，雖然有統計上之意義，並沒有達到一般所認為之臨床有效性之最低標準

1.7。有趣的是在背側前額葉(dorsal lateral prefrontal cortex)、輔助運動區(supplementary motor area)或初級感覺區(primary sensory cortex)施以高頻 rTMS 反而沒有止痛的效果。

因為這些試驗結果，逐漸有些學者認為慢性疼痛是一個神經網路問題，而不是單一腦區或單一通路的問題，因此刺激的重點是改變神經網路的可塑性，但是如何建構有效且簡單的疼痛神經網路尚有待努力。其中有些研究專注在靜息態網路(resting state network)，將疼痛形成的各個部份連結至網路，例如有研究結果顯示在形成慢性疼痛的過程，預設模式網路(default mode network)被病態性的連結至疼痛激發網路[13]。雖然想法新穎有趣，但尚未能確切證實。

雖然 tDCS 的效果較 TMS 弱，但其裝置簡單而便宜，安全度也較高，因此對於 tDCS 療效的研究很多。然而研究人數都相對很少加上效果較弱，因此難以達到統計意義。另外，疼痛是一種主觀的症狀，很難客觀去量化其嚴重程度，研究大多使用量表來讓患者主觀標示疼痛程度，這種方式變異性較高。目前唯一有統計意義者僅有一項，亦即對初級運動區施以陰極(cathodal) tDCS 對於緩解幾類神經病變痛，包括：脊髓損傷、中風和截肢有微弱的效果，平均降低疼痛 1.33 (同上，疼痛級距為 0-10)，但是對於神經根病變所造成的疼痛無效。然而，在治療結束後，效果僅能維持 1 週[14]。其他類型的 NIBS 直到目前為止尚無針對任一疾病具統計意義的減緩疼痛證據[3]。

由另一個角度來看，目前美國 FDA 核准治療偏頭痛的醫療器材有 5 項，如表一所列[15]。有趣

的是這 5 項當中有 2 項其刺激位置並不在頭顱上。迷走神經刺激嘗試降低痛苦的自主神經成分，而手臂表皮感覺神經刺激則嘗試激發下行路徑以減少上行之疼痛訊號。另外 3 個在頭上的裝置，其中 2 個之直接刺激標的也不是腦部。這 2 個裝置刺激跟偏頭痛最相關的三叉神經和枕骨神經，嘗試部分阻斷偏頭痛的激發過程。這些裝置的位置都有其理論基礎，但也顯示我們對於頭痛的機轉尚未完全清楚，以及要精確定義 NIBS 的範圍是很困難的。

結論

本文首先簡單介紹腦神經調節術的種類和其作用機轉，其次疼痛和痛苦的解剖路徑和功能連結，最後描述腦神經調節術運用於降低疼痛和痛苦的研究結果和目前的臨床應用。此領域尚在積極研究中，相信不久將來還會有更多新的發現和應用。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12: 1756286419838096.
- Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure* 2020;83:104-23.
- Xiong HY, Zheng JJ, Wang XQ, et al. Non-invasive brain stimulation for chronic pain: State of the art and future directions. *Front Mol Neurosci* 2022;15:888716.
- Cummiford CM, Nascimento TD, Foerster BR, et al. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:40.
- Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568(Pt 2):653-63.
- De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;130: 125-46.
- Kovacs FM, Seco J, Royuela A, et al. The correlation between pain, catastrophizing, and disability in subacute and chronic low back pain: A study in the routine clinical practice of the Spanish National Health Service. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011;36:339-45.
- Yamamoto K, Elias GJB, Beyn ME, et al. Neuromodulation for pain: A comprehensive survey and systematic review of clinical trials and connectomic analysis of brain targets. *Stereotact Funct Neurosurg* 2022;100:14-25.
- Lan L, Zhang X, Li X, et al. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: A meta-analysis of randomized controlled trails. *J Headache Pain* 2017; 18:86.
- Yang S, Chang MC. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: A systematic narrative review. *Front Neurol* 2020;11:114.
- Zhang KL, Yuan H, Wu FF, et al. Analgesic effect of noninvasive brain stimulation for neuropathic pain patients: A systematic review. *Pain Ther* 2021; 10:315-32.
- Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: State of the art and perspectives. *Pain* 2016;157(Suppl 1):S81-9.
- Pei Y, Zhang Y, Zhu Y, et al. Hyperconnectivity and high temporal variability of the primary somatosensory cortex in low-back-related leg pain: An fMRI study of static and dynamic

- functional connectivity. *J Pain Res* 2020;13:1665-75.
14. Mehta S, McIntyre A, Guy S, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: A meta-analysis. *Spinal Cord* 2015;53:780-5.
15. Yuan H, Chuang TY. Update of neuromodulation in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2021;25:71.

Recent Progress of Neuromodulation in Pain Treatment

Chou-Ching Lin

Abstract: Recently, there has been a great progress in non-invasive brain stimulation, (NIBS), covering almost all diseases in Neurology and Psychiatry. In principle, all common physical forms of energy, such as electricity, magnetism, ultrasound and light, can be adopted as the stimulating source of NIBS. Currently most widely used sources are electricity and magnetism, while focused ultrasound is rising up very quickly. When electricity is used as the source, the transcranial stimulation can be direct current (tDCS) or alternating current (tACS). On the other hand, the transcranial magnetic stimulation (TMS) can be pulsatic singlet or doublet, or repetitive (rTMS). When using NIBS to treat pain, the stimulation location needs to be considered first. There are two main afferent pathways conducting pain information to the brain, including one projecting to the primary sensory cortex that transmits the objective information about the location and type of pain, and the other projecting to the limbic system that provokes uncomfortableness and emotional reaction. Though many studies designed the stimulation location according to the pain pathway, the study results did not support their hypotheses. In this article, the principle of NIBS and the pain anatomy in the brain are briefly reviewed and the current status and evidences supporting the effectiveness of NIBS in treating pain from specific diseases are described.

Key Words: non-invasive brain stimulation, neuromodulation, pain, suffering, migraine

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2028;28:221-6) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0011

Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Address correspondence to: Chou-Ching Lin, Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, No. 138 Sheng-Li Road, Tainan, Taiwan.

E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw