

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

女性長期原發性痛經對腦部的影響：從基因到腦造影的研究（三年期：2/3-3/3）(GM07)--女性長期原發性痛經對腦部的影響：從基因到腦造影的研究（三年期：2/3-3/3）(GM07)

計畫類別：整合型
計畫編號：NSC 101-2629-B-010-001-
執行期間：101年08月01日至102年07月31日
執行單位：國立陽明大學腦科學研究所

計畫主持人：謝仁俊
共同主持人：林明薇、趙湘台、陳永昇、陳麗芬
計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：莊智瑛
學士級-專任助理人員：洪縉杰
碩士班研究生-兼任助理人員：李瑋淇
碩士班研究生-兼任助理人員：林欣樺
碩士班研究生-兼任助理人員：陳怡地
碩士班研究生-兼任助理人員：朱筱琪
碩士班研究生-兼任助理人員：洪曼珊
博士班研究生-兼任助理人員：劉盈丹
博士班研究生-兼任助理人員：李品萱

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 102 年 10 月 31 日

中文摘要：原發性痛經(Primary Dysmenorrhea, PDM)是在青春期後女性中盛行率相當高的一項疾病，根據調查，台灣有近九成的青少年有原發性痛經問題。在全球不同國家或地區所做的研究調查發現，青少年四到九成有過原發性痛經的經驗，而且有15%到20%的女性會因為嚴重痛經而無法工作或上學，在心理、生理及社會層面均影響鉅大。腦磁波儀(Magnetoencephalography, MEG)可偵測全腦活化所引發的磁場，具有較功能性核磁共振造影(fMRI)高的時間解析度和較腦電波更精準的空間解析度，可配合解剖影像而定位神經活化所在的腦區，最適合用於探索 PDM 患者腦部關於痛覺訊息處理及認知功能的細微神經機制。在月經期時，健康女性負向情緒(如焦慮)的調控已被證實與左前額葉的活性變化有關，然而，原發性痛經中對於全腦功能性連結的影響尚未被充分研究。基因神經造影學(genetic neuroimaging)係利用結構性或功能性腦影像作為內隱表現型(endophenotype)之生物標記(biomarker)以評估基因變異的影響。我們將針對 COMT(Catechol-O-methyltransferase)及 BDNF(Brain derived neurotrophic factor)等五種已知與情緒及疼痛處理歷程相關的基因進行基因型分析(genotyping)，再藉由 MEG 的功能性腦造影來探討基因與原發性痛經之間的腦神經學關連機理。

此期末報告為本計畫第二年之執行成果，預計執行三年，以 MEG 觀察 PDM 患者與健康女性在休息態及接受情緒性音調時的腦磁波訊號變化，藉由多種神經訊號方法學的分析，以明瞭 1)不同基因型的患者與正常人間；2)不同月經週期間；3)患者不同程度之經痛經驗及負面情緒，其腦部整體與局部神經網路功能之可塑性變化(plasticity)。目前收案進度順利，初步發現 PDM 患者不僅在情緒行為上較對照組為高，同時其腦部對情緒性音調偵測網路產生功能性變化，其 BDNF 之基因型分布亦與正常人不同。我們將以國際上全新的角度呈現 PDM 患者腦部變化，同時本研究在健康受試者所建立之不同月經階段腦部整體網路的功能性連結模型，在將來亦可用在其他如經前症候群及經前不悅症等女性月經相關失調之研究上，對婦女身心衛生意義實為重大。

中文關鍵詞：原發性痛經、腦磁波、基因神經造影學

英文摘要：Primary dysmenorrhea (PDM) is the most prevalent problem in women of reproductive age, casting an enormous load on public health. It has been reported that around 90% of young female of middle school age in Taiwan have PDM experience. Up to 15% of PDM

subjects can suffer from severe menstrual pain that results in the absent from school or work. The unprecedented millisecond temporal resolution of magnetoencephalography (MEG) is pivotal in investigating the central processing of experiential dimension and the associated brain resilience of PDM. In the healthy females, we previously disclosed by means of MEG a significant association between the anxiety score and the left prefrontal cortex activation in menstrual phase. Also noted is the hemispheric flip of prefrontal asymmetry in accordance with the cycle change. However, the brain architecture of brain network in PDM remains elusive. In this three-year study, we will instigate the first genetic neuroimaging (MEG) effort to explore the interaction between pain- and emotion-related genes and the brain plasticity in chronic PDM subjects. We were characterized the single-nucleotide polymorphism in five genes, for instance COMT (Catechol-O-methyltransferase) and BDNF (Brain derived neurotropic factor), in PDM subjects and link the genotype with the endophenotype symptom (MEG brain mapping) to elucidate the central alterations in PDM. Compared to the control subjects, our preliminary results revealed: 1) the PDM subjects have higher anxiety and depression levels; 2) the PDM subjects have altered early percepture processing of enotional prosody; and 3) the PDM subjects have different allele and genotyping frequency in BDNF gene, which is associated with several affective disorders. We are convinced that this prospective study (to our knowledge, the first study in the literatures) will shed light on the central mechanisms of PDM.

英文關鍵詞： primary dysmenorrhea, magnetoencephalography, imaging genetics

目錄

中文摘要及關鍵詞

英文摘要及關鍵詞

報告內容：

I. 前言.....	4
II. 研究目的.....	4
III. 文獻探討.....	5
IV. 研究方法.....	22
V. 結果與討論(含結論與建議).....	41
VI. 參考文獻.....	57

中文摘要及關鍵詞

原發性痛經(Primary Dysmenorrhea, PDM)是在青春期後女性中盛行率相當高的一項疾病，根據調查，台灣有近九成的青少年有原發性痛經問題。在全球不同國家或地區所做的研究調查發現，青少年四到九成有過原發性痛經的經驗，而且有 15%到 20%的女性會因為嚴重痛經而無法工作或上學，在心理、生理及社會層面均影響鉅大。腦磁波儀(Magnetoencephalography, MEG)可偵測全腦活化所引發的磁場，具有較功能性核磁共振造影(fMRI)高的時間解析度和較腦電波更精準的空間解析度，可配合解剖影像而定位神經活化所在的腦區，最適合用於探索 PDM 患者腦部關於痛覺訊息處理及認知功能的細微神經機制。在月經期時，健康女性負向情緒(如焦慮)的調控已被證實與左前額葉的活性變化有關，然而，原發性痛經中對於全腦功能性連結的影響尚未被充分研究。基因神經造影學(genetic neuroimaging)係利用結構性或功能性腦影像作為內隱表現型(endophenotype)之生物標記(biomarker)以評估基因變異的影響。我們將針對 COMT(Catechol-O-methyltransferase)及 BDNF(Brain derived neurotrophic factor)等五種已知與情緒及疼痛處理歷程相關的基因進行基因型分析(genotyping)，再藉由 MEG 的功能性腦造影來探討基因與原發性痛經之間的腦神經學關連機理。

此期末報告為本計畫第二年之執行成果，預計執行三年，以 MEG 觀察 PDM 患者與健康女性在休息態及接受情緒性音調時的腦磁波訊號變化，藉由多種神經訊號方法學的分析，以明瞭 1)不同基因型的患者與正常人間；2)不同月經週期間；3)患者不同程度之經痛經驗及負面情緒，其腦部整體與局部神經網路功能之可塑性變化(plasticity)。目前收案進度順利，初步發現 PDM 患者不僅在情緒行為上較對照組為高，同時其腦部對情緒性音調偵測網路產生功能性變化，其 BDNF 之基因型分布亦與正常人不同。我們將以國際上全新的角度呈現 PDM 患者腦部變化，同時本研究在健康受試者所建立之不同月經階段腦部整體網路的功能性連結模型，在將來亦可用在其他如經前症候群及經前不悅症等女性月經相關失調之研究上，對婦女身心衛生意義實為重大。

關鍵字：原發性痛經、腦磁波、基因神經造影學

英文摘要及 Keywords

Primary dysmenorrhea (PDM) is the most prevalent problem in women of reproductive age, casting an enormous load on public health. It has been reported that around 90% of young female of middle school age in Taiwan have PDM experience. Up to 15% of PDM subjects can suffer from severe menstrual pain that results in the absent from school or work. The unprecedented millisecond temporal resolution of magnetoencephalography (MEG) is pivotal in investigating the central processing of experiential dimension and the associated brain resilience of PDM. In the healthy females, we previously disclosed by means of MEG a significant association between the anxiety score and the left prefrontal cortex activation in menstrual phase. Also noted is the hemispheric flip of prefrontal asymmetry in accordance with the cycle change. However, the brain architecture of brain network in PDM remains elusive. In this three-year study, we will instigate the first genetic neuroimaging (MEG) effort to explore the interaction between pain- and emotion-related genes and the brain plasticity in chronic PDM subjects. We were characterized the single-nucleotide polymorphism in five genes, for instance COMT (Catechol-O-methyltransferase) and BDNF (Brain derived neurotropic factor), in PDM subjects and link the genotype with the endophenotype symptom (MEG brain mapping) to elucidate the central alterations in PDM. Compared to the control subjects, our preliminary results revealed: 1) the PDM subjects have higher anxiety and depression levels; 2) the PDM subjects have altered early percepture processing of enotional prosody; and 3) the PDM subjects have different allele and genotyping frequency in BDNF gene, which is associated with several affective disorders. We are convinced that this prospective study (to our knowledge, the first study in the literatures) will shed light on the central mechanisms of PDM.

Keywords: primary dysmenorrhea, magnetoencephalography, imaging genetics

報告內容

前言

原發性痛經是在青春期後女性盛行率相當高的一項疾病，發生於近九成的台灣青少女身上[1]。根據 2005 年一項在加拿大的研究[2]，有 60%的成年女性(十八歲以上)符合原發性痛經的診斷，其中的 51%其日常生活的活動因經痛而受到限制，甚至有 17%的原發性痛經患者因此無法上學或上班，此種因經痛導致無法工作的狀況據估計每年在美國造成二十億美金的損失[3]。長期的周期性經痛被證實與焦慮及憂鬱有顯著的相關性存在[4, 5]，壓力情緒亦會增加經痛的發生率[6]。由此可見，原發性痛經在心理、生理及社會層面均影響鉅大，所付出的醫療及社會成本在目前全民健康保險財務狀況日漸拮据下，更是一筆龐大的負擔。然而，儘管原發性痛經在青春期後女性的高盛行率及相關共病(comorbidity)，在 2009 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 發表的婦女與健康報告書(Women and health: today's evidence tomorrow's agenda)中，卻對此議題隻字未提，由此可見，原發性痛經是一個被過度忽視但著實影響深遠的疾病，我們執行本研究的目的即是藉由探討原發性痛經病患的腦部功能性變化，喚醒社會普羅大眾的注意，並協助相關單位婦女衛生政策的制定。

研究目的

綜合先前文獻，原發性痛經患者具有視丘-眶額葉-前額葉神經網路的缺失，而我們認為該缺失可能是造成原發性痛經患者對於疼痛過於敏感並產生過度負向情緒之重要神經機轉之一。為了更進一步探究原發性痛經之疼痛處理、情緒感知、與荷爾蒙調節系統之神經網路運作機轉，本計劃預計執行三年，我們將藉由多模式的腦磁圖分析技術，完整深入地探討原發性痛經患者之腦部功能性神經網絡連結之變化及其與疼痛相關基因的相關性。研究計畫中擬進行情緒音調之不匹配負波與腦磁波實驗，並蒐集靜息態下之腦磁波，以進行腦區活化源與腦區之間功能性連結分析，以闡述大腦神經功能性連結如何受到月經週期之影響，及原發性痛經患者之情緒與認知腦功能性連結在不同月經週期時的神經機轉，藉此探究原發性痛經對於大腦功能性連結的影響。本研究規劃目標有三：1)探討月經週期及相關荷爾蒙(estrogen, progesterone, testosterone)如何影響原發性痛經患者之情緒與認知神經網路處理歷程；2)探討原發性痛經患者是否在月經期會對於情緒性音調有強化注意力轉移的傾向；3) 探討不同經期(排卵期與月經期)是否會造成原發性痛經患者神經網路功能性連結的改變，以明瞭：1)不同基因型的患者與正常人間；2)不同月經週期及相應荷爾蒙改變；3)患者不同程度之經痛經驗及負面情緒，腦部整體網路功能之改變。

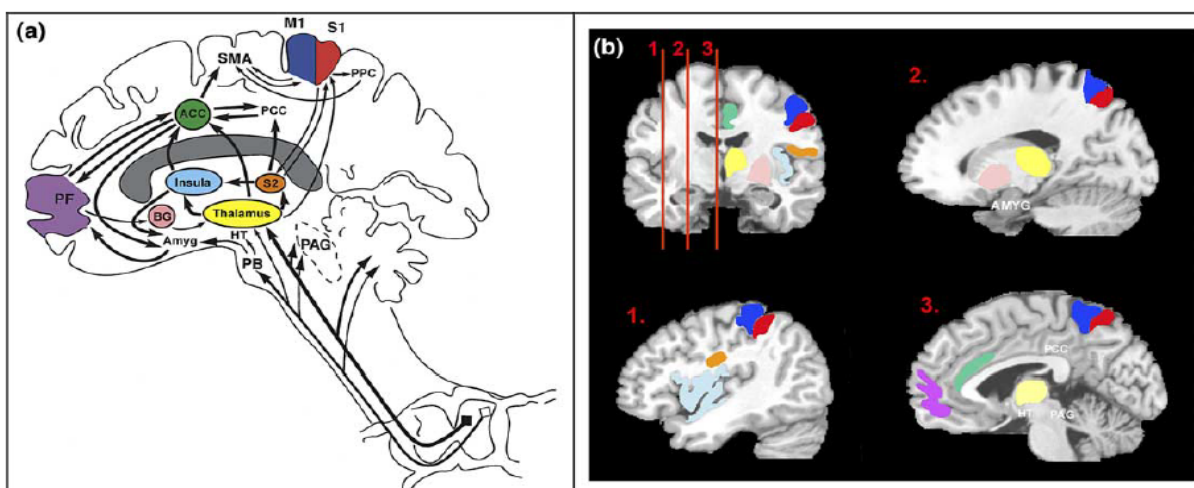
本計畫為整合臨床婦女醫學、認知神經科學、及資訊工程之跨領域整合型研究計畫，總計劃將對所有的參與者進行精確之臨床評估(婦科相關疾病評估)、基本人格測量、生活品質測量與心理測量，同時實施定量感覺檢查 (quantitative sensory test, QST) 來探討有關中樞敏感化(central sensitization)與原發性痛經的因果關係。這些檢查及量表數據將作為子計畫的基礎並做深入的關連分析(correlation analysis)，期能找出痛經患者其心理動力學(psychophysics)之神經學基礎(neurological correlates)與基因傾向(genetic predisposition)。這些成果可更完整地呈現出原發性痛經患者腦部功能性連結及塑形變化之完整面貌，同時本研究在健康受試者所建立之不同月經週期腦部整體網路的功能性連結模型，在將來亦可用在其他如經前症候群及經前不悅症等女性月經相關失調之研究上，對婦女衛生意義實為重大。

文獻探討

原發性痛經的疼痛特徵不同於臨床上常見之急性及慢性疼痛

疼痛在早期被認為是一種外感受性(exteroception)的感覺，用來反映外在世界刺激所可能帶來之傷害。然而近來亦有學者認為疼痛為內感受性(interoception)感覺，用來反應外來刺激或內部病生理變化所造成之內在生理狀況變化。亦有學者認為疼痛事實上兼有外感受性與內感受性的生物功能：外在威脅引起的疼痛會導致像逃走或躲避等保護行為，而內在生理的失衡或組織功能缺失所引起的疼痛則會導致像是靜臥或隱藏受傷部位等維持體內恆定行為。目前認為，腦部在疼痛訊號處理以及疼痛經驗形成上之作用至關重要。藉由先前大量非侵入性之急性表皮疼痛腦造影研究成果，目前知道急性表皮疼痛大致上會活化視丘(thalamus)、初級／次級體感覺區(primary/secondary somatosensory cortex)、腦島(insula)、前扣帶回(anterior cingulate cortex)與前額葉(prefrontal cortex)。其中初級／次級體感覺區與後腦島(posterior insula)均被認為屬於旁側疼痛系統(lateral pain system)，與區辨疼痛刺激物理強度與位置之感覺區辨面向(sensory-discriminative aspect)有關。而前腦島(anterior insula)、前扣帶回與額葉則屬於中側疼痛系統(medial pain system)，與疼痛刺激所誘發的不愉快感、因疼痛刺激而產生的注意力轉移、疼痛經驗等疼痛情緒／認知面向(emotion/cognition aspect)有關。過去的研究顯示，長期不正常神經傳入可能會導致腦部區域神經元活性產生塑形變化。針對不同種慢性疼痛所進行的統合分析研究(meta-analysis study)指出，慢性疼痛研究較常報告疼痛相關的情緒／認知區域活化，而較少報告與疼痛相關的感覺區辨區域活化。

常見的急性疼痛及慢性疼痛雖然均會造成數個腦區其功能上活化的改變，但此二者的疼痛網絡(pain network, 見下圖)儘管重疊但並不全然相同，相較於急性疼痛，慢性疼痛更造成了處理認知與情緒的腦區其活化的改變(如前額葉, prefrontal cortex)(下表)，被推測與長時間不正常的感覺訊息輸入有關[7]。原發性痛經的下腹部疼痛症狀在經期來臨時會持續二十四至七十二小時之間不等，經期過後疼痛症狀便完全解除，其疼痛的特徵為長時間且周期性的疼痛，與上述的急性及慢性疼痛的特徵並不全然相同；此外，慢性疼痛與負面情緒如害怕、焦慮及憂鬱等之間的相關性，杏仁體(amygdala)被推測在其中扮演重要的調節角色[8]。綜合以上，探討原發性痛經患者其腦部在功能上及結構上的改變與情緒及認知面向的相關性，是婦女健康及心理衛生相當重要的一環。



圖：疼痛網絡。縮寫代表：M1-初級運動皮質(primary motor cortex); SMA-輔助運動區(supplementary motor area); S1-初級體感覺皮質(primary somatosensory cortex); S2-次級體感覺皮質(secondary somatosensory cortex); ACC-前扣帶回(anterior cingulate); PF-前額葉(prefrontal cortex); PPC-後頂葉(posterior parietal cortex); BG-基底核(basal ganglion); HT-下視丘(hypothalamus); AMYG-杏仁體(amygdala); PAG-大腦導水管旁灰質(periaqueductal gray)

(圖片摘錄自 Apkarian et al., *European Journal of Pain*. 9, 463-484, 2005)

表：根據不同腦部功能性造影研究的統合分析(meta-analysis)，給予正常病患一個急性的疼痛刺激所引起的腦中活化區域不完全相同於臨床病患的慢性疼痛。由上表可見，在慢性疼痛的病患其前額葉活化的比率明顯高於急性疼痛。

(表格摘錄自 Apkarian et al., *European Journal of Pain*. 9, 463-484, 2005)

Frequency of brain areas active during pain in normal subjects as compared to patients with clinical pain conditions

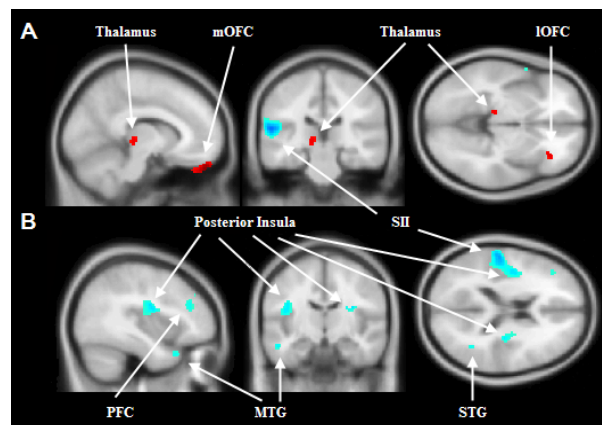
	ACC	S1	S2	IC	Th	PFC
Pain in normal subjects in 68 studies	47/54 87%	39/52 75%	38/51 75%	45/48 94%	28/35 80%	23/42 55%
Clinical pain conditions in 30 studies	13/29 45%	7/25 28%	5/25 20%	15/26 58%	16/27 59%	21/26 81%
Comparison between pain in normal subjects and in clinical conditions	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P = 0.095$	$P = 0.038$

Incidence values are based on PET, SPECT and fMRI studies. For details, see Table 1.

P values are based on Fisher's exact statistics contrasting incidence for each area.

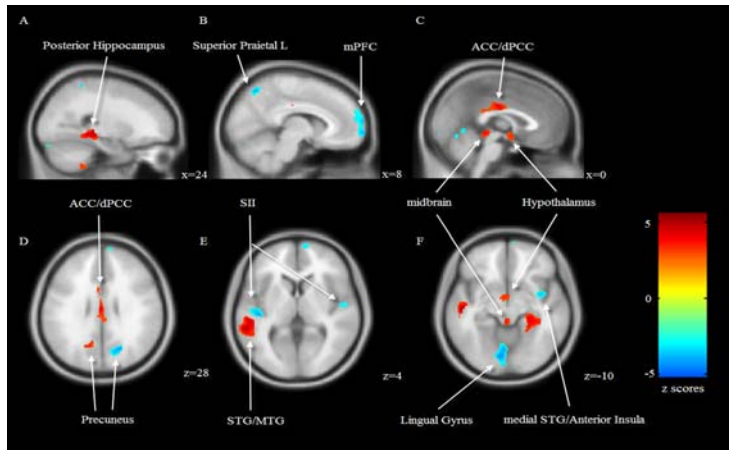
原發性痛經其腦部功能與結構變化的先驅研究

為探究長期經痛所造成的中樞神經系統機轉缺失，本實驗室分別在 2009 年及 2010 年發表了兩篇關於原發性痛經對腦部功能及結構改變的先驅研究。第一項研究是以正子掃描(positron emission tomography, PET)顯示原發性痛經患者相較於無痛經者，其疼痛處理相關的腦區會產生葡萄糖代謝的變化，可發現視丘(thalamus)-眶額葉(orbitofrontal cortex)-前額葉區的代謝升高，而背旁側前額葉(dorsolateral prefrontal cortex)、運動前區(premotor area)及後腦島(posterior insula)則出現代謝降低的現象(下圖)，這個結果也顯示情緒相關迴路的調控失常可能會放大負面情緒，進而造成原發性痛經患者其情緒上與疼痛感知上的變化[9]。



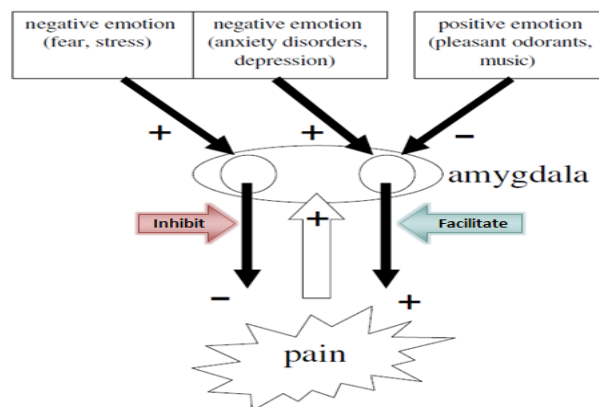
圖：原發性痛經患者經期收縮痛時，腦部區域活動顯著(A)增加(B)降低區域。紅色代表活性顯著增加，藍色代表活性顯著降低。顯著閾值為未校正前 $p < 0.005$ 且顯著差異區域大於 35 個體素。mOFC：中側眶上皮質區；IOFC：旁側眶上皮質區；SII：次級體感覺區；PFC：前額葉；STG/MTG：上/中顳葉迴。

有鑒於原發性痛經婦女長期遭受週期性再發疼痛刺激，因此我們更進一步針對原發性痛經可能造成之腦部形態學變化，於是第二項研究以磁振造影(magnetic resonance imaging)腦結構影像並以體素為基礎之型態學(voxel-based morphometry)技術分析，證實了原發性痛經患者其疼痛調節及與壓力反應相關內分泌系統的腦區有灰質體積變大的現象，而疼痛傳遞與情緒調節區域的灰質體積則出現萎縮，這可能是造成原發性痛經患者對於疼痛過於敏感並產生過度負向情緒之重要機轉之一[10]。此項國際上首見之經痛與大腦灰質關連之初步研究成果 2010 年九月剛發表於國際疼痛醫學之最高學術雜誌 *Pain*。



圖：原發性痛經患者腦部灰質體積顯著改變區域。紅色代表區域體積較正常人為高，藍色代表區域體積較正常人為低。顯著閾值為未校正前 $p < 0.005$ 且顯著差異區域大於 100 個體素。mPFC：中側前額葉；ACC/dPCC：前扣帶迴/背側後扣帶迴；SII：次級體感覺區；STG/MTG：上/中顳葉迴。

先前研究指出，原發性痛經的出現會為痛經婦女帶來壓力造成情緒失調。此外，臨床調查顯示慢性疼痛患者容易罹患憂鬱症(depressive disorder)，而重鬱症(major depression)患者也比正常人更常抱怨出現疼痛感。痛覺刺激下的對於情緒調的途徑上，杏仁核扮演關鍵的角色。在 2004 年 Neugebauer 等人的文獻中指出[8]，疼痛和情緒之間的調節作用如下圖所示，負向的情緒如生氣、壓力會刺激杏仁核抑制痛覺調控途徑；提高對疼痛感受閾值；負向情緒如焦慮、會刺激杏仁核增加痛覺調控途徑，降低對疼痛感受閾值；正向情緒如愉悅的香氣和音樂刺激下，刺激杏仁核抑制痛覺調控途徑，提高對疼痛感受閾值。因此，在本研究計畫中，將探討經痛女性和健康女性之間是否因長期疼痛而產生不同情緒調節的腦神經網絡連結差異性。



圖：左右半腦杏仁核在調控人體疼痛感受閾值時會受到不同情緒影響。(圖片摘錄自 Neugebauer. et al, *The Neuroscientist*. 10, 221-234, 2004)

生理訊號檢測—心律變異性 (Heart rate variability; HRV)

疼痛刺激會引起自主神經系統(autonomic nervous system, ANS)的變化，主要藉由交感神經(sympathetic nerve)及副交感神經(parasympathetic nerve)的輸出纖維對身體的臟器如心臟血管系統產生影響，因而造成心跳速率上升及血壓增加等生理反應。心律變異性已被證實與感知到的疼痛程度及疼痛閾值有關，Appelhans 及 Luecken 在 2007 年對一般健康受試者給予一溫度逐漸下降至 4°C 的冷痛刺激，發現低頻心律變異性(low frequency HRV)較大的受試者，其對於冷痛刺激所感受到的不愉悅感較心律變異性小者為低，疼痛的閾值也較高，而高頻心律變異性(high frequency HRV)則與疼痛的敏感性無關[52]。

心律變異性的缺陷與慢性疼痛之間的相關性已被廣泛地探討，纖維肌痛症(fibromyalgia)在臨床上被認為是中樞慢性疼痛症候群(central chronic pain syndrome)的原型(prototype)，病患對痛覺及非疼痛刺激的敏感性均會增加，而呈現全身廣泛性的疼痛。纖維肌痛症的病患已被證實其高頻與低頻的心律變異性會下降，代表此類慢性中樞性疼痛的病患其心血管系統的自主調控產生異常，心血管系統對於急性壓力狀態的適應，也會出現較一般常人鈍化的現象[53]。此外，慢性疼痛病患之自覺失能(perceived disability)程度與心律變異性之間亦有顯著相關性存在，Gockel 等人在慢性下背痛的病患發現，以 Oswestry 失能指數(Oswestry disability index)評估自覺失能指數，自覺中度失能(Oswestry 20-40%)的患者其高頻的心律變異性顯著低於自覺低度失能(Oswestry <20%)的患者，作者推測與副交感神經活性下降或交感神經活性上升有關[54]。

關於疼痛對於不同月經週期之心跳速率與血壓的影響，Tousignant-Laflamme 及 Marchand 在 2009 年使用冷痛刺激(將健康成年女性的前臂浸泡在 12°C 的冷水中 2 分鐘)，評估月經週期中的三個時間點(月經來潮第 1-3 天、第 12-14 天及第 19-23 天)其疼痛程度與心跳速率與血壓之相關性，發現僅有在經期(月經來潮第 1-3 天)其疼痛程度與心跳速率有正相關存在(相關係數為 0.36)，即愈疼痛的受試者其心跳速率愈快，而月經週期的另外兩個時間點此相關性則不復存在[55]。此一研究的受試者雖為排除內科疾病的健康成年女性，然而因為原發性痛經的高盛行率，受試者中是否混雜有原發性痛經的患者則未知，目前也尚無研究探討原發性痛經患者在不同的月經週期其心律變異性的變化。

由以上可見，不論在急性疼痛或慢性疼痛的狀態下，心律變異性與疼痛的感知程度及閾值相關，也與慢性疼痛(慢性下背痛)患者的自覺失能程度有關，因此，本計畫將會比較原發性痛經患者在月經期及排卵期其心律變異性的變化，再與疼痛閾值(定量感覺檢查)、疼痛量表(麥氏疼痛問卷及疼痛崩離量表)、生活品質量表(Quality of Life Measure: the SF-36)、基本人格量表及其他行為量表(史氏焦慮量表、貝式焦慮量表及貝式憂鬱量表)作相關性分析，以釐清週期性的經痛對於患者自主神經系統及生活品質(quality of life)的影響。

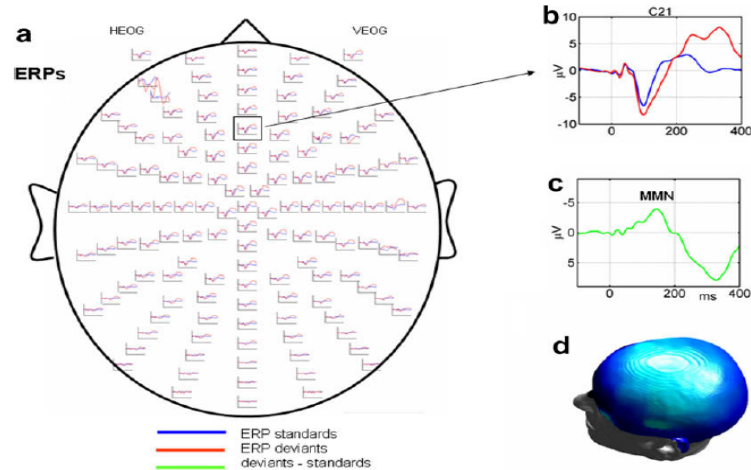
以腦磁圖觀察月經週期腦部活性的變化

腦磁儀(Magnetoencephalography, MEG)可偵測全腦活化所引發的磁場，且磁場強度不受頭殼等介質干擾，具有比功能性磁振造影儀更高的時間解析度(精準度達 1 毫秒)以及比腦電波(Encephalography, EEG)更精準的空間解析度(可達 3~5 毫米)的特性。本實驗室分別在 2008 年及 2009 年發表了兩篇以腦磁波觀察不同的月經週期對腦部活性影響的研究。在 2008 年的研究中[11]，我們發現了在排卵期右額葉的阿法(alpha)振盪的活性高於左額葉，而在月經期時則相反，這也代表額葉在不同的月經週期中的動態變化(神經可塑性, neural plasticity)，我們推測額葉的阿法振盪活性之變化與情緒行為的表現及負向情緒的調控應有相關。在 2009 年的研究中我們更進一步證實了在月經期時，健康女性的焦慮程度與左前額葉的活性有顯著相關，負向情緒(如焦慮)的調控的確與額葉的活性變化有關[12]。過去這些研究有助於我們瞭解月經期間情緒調控的腦部基本表現。動物研究亦證實在不同月經週期間，荷爾蒙濃度的改變會影響神經元樹突的生長與分化[15]。由於原發性痛經關係到荷爾蒙濃度變化(亦即不同月經週期)與疼痛、情緒神經網路之間交互作用，為了更進一步探究原發性痛經之中樞神經缺失機轉。本研究計畫擬分別蒐集休息狀態下腦磁圖、與情緒音調之不匹配負波與腦磁圖來闡述大腦神經功能性與靜息態神經網絡連結如何受到月經週期之影響，以及原發性痛經患者之情緒與認知腦功能性網絡連結在不同月經週期時的神經機轉，以探究原發性痛經對於大腦功能性連結的影響。

不匹配負波之神經機制與臨床應用

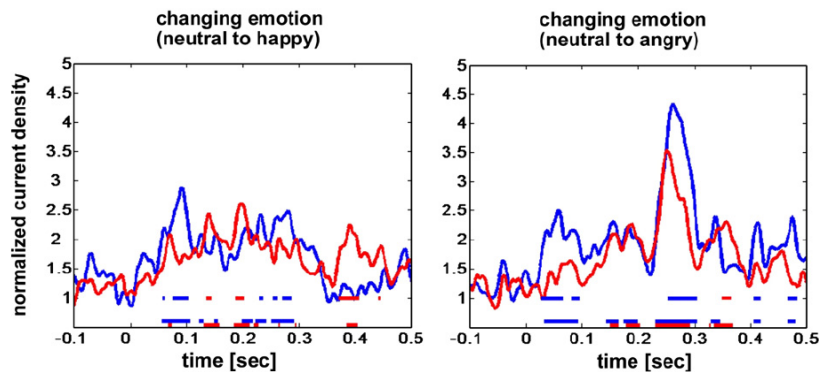
不匹配負波(Mismatch Negativity, MMN)是一種生物特性檢測工具，可用以探究聽覺記憶與環境些微差異所造成的注意力轉移之自動化歷程，其代表對聽覺環境微小變化(如頻率、刺激時間長短、刺激

強度、感受到的音源位置等)的一種自動偵測機制，在一連串重複或相似的「標準」聽覺刺激(standard event)中，夾雜著較少數變異的聽覺刺激(oddball or deviant event)可誘發所謂的不匹配負波，藉由腦電圖及腦磁圖來偵測。不匹配負波可由對變異聽覺刺激得到的事件相關反應減去對標準聽覺刺激得到的事件相關反應而得到，其為一負向的成分，約於刺激開始後 100-250 毫秒出現，隨實驗設計不同，其潛時(latency)略有不同，振幅最大約 5 毫伏特，且在顳葉及額葉區域可記錄到最大的不匹配負波(下圖)。不匹配負波產生的生理意義並不完全清楚，由於是自動形成，受試者不須專注於所接受到的聽覺刺激，因此有學者認為其與聽覺的前注意認知歷程(attentional cognitive operation)相關，可誘導注意力的轉移，而有些學者則認為其與聽覺皮質的神經適應性(neuronal adaptation)有關。



圖：不匹配負波的空間分布及其活性大小變化之時間序列。(A)：128 個紀錄電極的腦電圖：顯示對標準聽覺刺激(藍線)與變異聽覺刺激的事件相關反應(紅線)。(B)：在正中額葉(fronto-central)頻道所記錄到的對標準聽覺刺激(藍線)與變異聽覺刺激的事件相關反應(紅線)。(C)：不匹配負波波形是由對變異聽覺刺激得到的事件相關反應減去對標準聽覺刺激得到的事件相關反應而得到。(D)：將 100-200 毫秒得到的不匹配負波平均後，以立體影像呈現。(圖片摘錄自 Garrido et al., *Clinical Neurophysiology*. 120, 453-464, 2009)[16]

該作業配以情緒性音調將可進一步了解情緒感知網路與前注意聽覺處理網路之間的相互作用。在 2010 年 Thönnessen H. 等人[45]發表了利用無意義的假字錄製情緒性音律，並使用這些情緒性音做為刺激材料，律設計不匹配負波腦磁研究，結果顯示在刺激後的 200 毫秒內，對於情緒性的音律右腦聽覺皮質較左腦有較大的不匹配負波腦磁反應，平均腦磁波變化如下圖所示，在中性無情緒的音律轉換到快樂(正向情緒)以及生氣(負向情緒)的過程中，不匹配腦磁反應振幅強度也會有所差異。傳統的不匹配負波傳統設計(Oddball paradigm)，是利用單一相同頻率或長度的聲音刺激做為「標準」聲音刺激，佔整體聲音刺激 80%，其中隨機穿插 20%左右「異常」聲音(頻率或長度變異)刺激，然而傳統的不匹配負波作業只能夠偵測單一變異聲音。

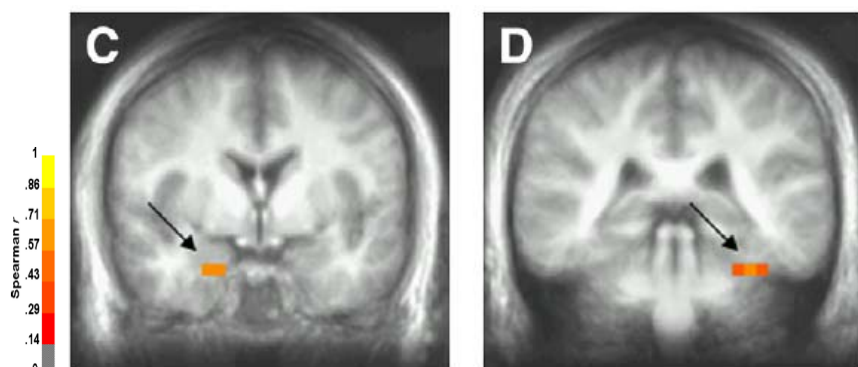


圖：由中性無情緒音律轉換到不同的情緒性音律誘發之不匹配腦磁反應比較圖。(圖片摘錄自 Thönnessen et al, *Neuroimage*. 50(1):250-9., 2010)

Näätänen R 等人在 2004 年發表了另一種不匹配負波作業(Optimum design) [46]「標準」聲音刺激佔整體聲音刺激 50%，每個標準聲音會之間會插入一個「異常」聲音，可以在作業中插入五種不同的「異常」聲音，所有「異常」聲音共佔整體聲音刺激的 50%(也就是每種異常聲音各出現 10%)。在這種生物特性檢測工具，可用以探究聽覺記憶與環境些微差異所造成的注意力轉移之自動化歷程。該作業配以情緒性音調將可進一步了解情緒感知網路與前注意聽覺處理網路之間的相互作用。

過去的許多腦電波實驗中均證實不匹配負波反應的聲音刺激實驗可直接激發生理自動化機制上的差異，不需涉及到認知處理歷程，目前臨床研究上，最常使用不匹配負波來評估的疾病為精神分裂症(schizophrenia)，已有超過 30 個研究證實精神分裂症的病患對於聽覺刺激的頻率變異及刺激時間長短的變異，其所產生不匹配負波的振幅相較於常人有明顯的下降[35]，且病患個人不匹配負波的振幅與疾病的嚴重程度、認知功能的障礙[36]及其功能狀態有相關。除此之外，失讀症(dyslexia)的病患對於含有頻率變異的聽覺刺激材料，其不匹配負波的振幅亦有明顯的下降，這暗示了失讀症的致病機轉與聽覺頻率辨識的異常有相關[37]。

我們先前腦磁圖研究結果也與 Schmidt 及 Hanslmayr 在 2009 年針對年輕男女的腦電圖研究相符合，其發現左側額葉的阿法活性高於右側額葉者，對於情緒性音調(包含中性、正向及負向情緒)的解讀，會較右側額葉的阿法活性高於左側額葉者偏向正面[13]。此外，Cornwell 等人[14]利用給予受試者一電刺激威脅而造成預期性焦慮，使用事件相關的光束構成法(Event-related beamformer analysis)分析所得到的腦磁波訊號，亦發現在右杏仁體與左海馬旁回(parahippocampal gyrus)的不匹配負波(mismatch negativity, MMN)的大小與病患自覺之焦慮指數呈現正相關(下圖)。

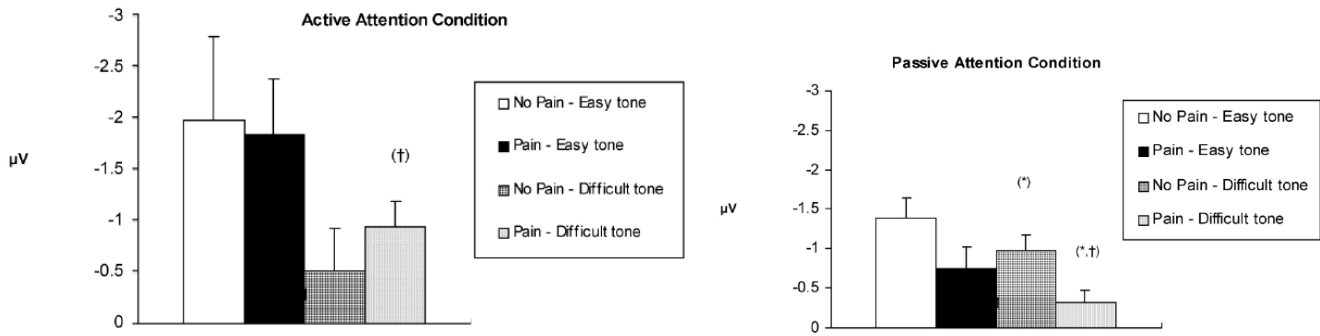


圖：左圖為右杏仁體(right amygdala); 右圖為左海馬旁回(left parahippocampus gyrus)。(圖片摘錄自 Cornwell et al., *Neuroimage*. 37, 282-289, 2007)

慢性疼痛病患的不匹配負波研究

根據 Dick 等人在 2003 年的研究[56]，針對臨床上難治的慢性疼痛病患，給予神經阻斷後，比較疼痛緩解前後的不匹配負波振幅變化，發現不匹配負波的振幅大小在慢性疼痛的病患，與下列三項因素相關(如下圖所示)：

- (1).病患是否正處於疼痛的狀態
- (2).病患本身的注意力是否集中於所正承受的疼痛
- (3).變異的聲音刺激是否容易辨認

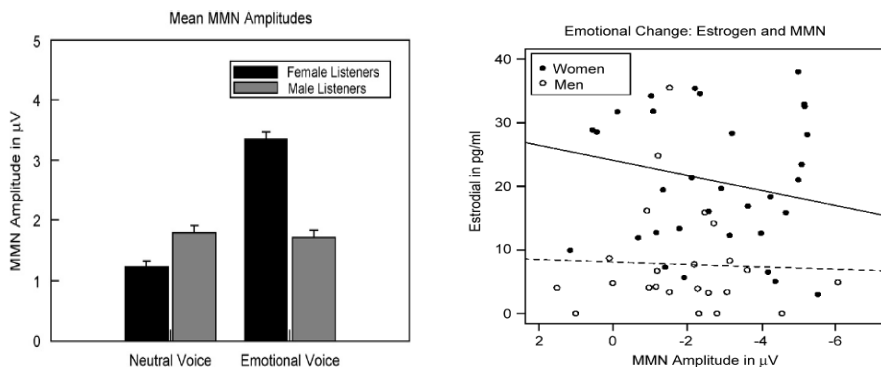


圖：慢性疼痛病患的不匹配負波研究。(左圖)當病患較不專注於本身的疼痛且接受到難以辨識的變異聲音刺激時，不匹配負波的振幅在疼痛緩解後顯著大於疼痛緩解前(* $p < 0.05$)。(右圖)當病患正承受疼痛且接受到難以辨識的變異聲音刺激時，較專注於本身疼痛的狀態，其不匹配負波的振幅顯著大於較不專注於疼痛的狀態([†] $p < 0.05$)。(圖片摘錄自 Dick et al., *Clinical Neurophysiology*. 114, 1497-1506, 2003)

根據該研究結果，我們擬針對原發性痛經的病患設計不同實驗參數，來觀察情緒性音調不匹配腦磁波振幅大小變化：(1)月經期(有經痛)與排卵期(無經痛)的比較；(2)轉移病患的注意力與不轉移注意力的比較；(3)情緒性音調的刺激是否容易辨認。

不匹配負波與荷爾蒙關聯研究

至於不匹配負波與荷爾蒙之間關聯性研究，過去 Schirmer 等研究學者所進行的情緒性音律之不匹配負波研究中指出，雌激素的變化可調控大腦對於不同情緒性音律所產生的不匹配負波[45]。雌激素在內分泌系統中影響範圍廣大，如：性腺、肝臟、腎上腺等，透過血液循環，雌激素能夠通過血腦屏障(Blood Brain Barrier)並結合在大腦各部分的受體，包括額葉內側顳葉結構。由過去在腦電波的實驗觀察到，當雌激素濃度愈高時，不匹配腦磁反應振幅愈小。女性體內雌激素濃度平均上較男性高，在對於中性無情緒音律轉換到情緒性音律刺激作業的過程中，女性所產生的不匹配腦磁反應平均振幅變化差異度較大；相對的，男性在不同情緒變化時所產生的不匹配腦磁反應平均振幅變化較小(如下圖所示)。這個結果提供了在人類認知及情緒調控過程研究中，雌激素扮演非常重要的角色。因此，在我們研究中，希望透過比較在不同月經週期時，探討女性體內雌激素的變化是否也會影響到對於情緒的不匹配負波與腦磁反應，以及該反應在原發性痛經患者是否改變。



圖：不匹配磁波在男女性別差異(左圖)以及雌激素濃度差異(右圖)上變化統計圖。(圖片摘錄自 Schirmer A. et al, *Psychoneuroendocrinology*. 33(6):718-27, 2008)

以上的研究再再顯示了情緒與腦部活性之間密不可分的相關性，因此，在本研究中，我們將會進行情緒性音調作業，可比較原發性痛經患者在不同月經週期其額葉及杏仁體的活性變化，觀察額葉及杏仁體與其他腦區連結性的差異，及與臨床行為量表作相關分析。

神經元振盪(neural oscillation)的生理意義與分析技術

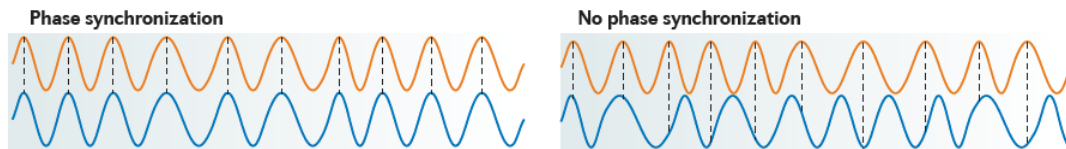
腦部的眾多神經元並非單獨作用，而是以形成網絡(network)的型態產生作用，在此網絡中的神經元會被節律性的興奮或抑制，這個節律性是由神經元細胞外液電位的振盪所形成。神經元振盪的頻率隨著不同的神經網絡而有所不同，同一個腦區在同一時間亦可以不同的頻率振盪而與不同的腦區做連結。目前文獻上有數種不同技術得以偵測出神經元振盪現象，技術包括如下：

- **振盪同調性 (oscillation coherence)**

振盪同調性指在特定的頻率下，測量不同腦區之間的功能性互動，一致性是經由功率(power)的標準化(normalization)而計算出來，其數值介於 0-1，“0”代表兩個訊號(兩個腦區)之間是獨立不相關的，“1”代表兩個訊號(兩個腦區)之間有絕對的線性相關。針對癡呆症前期的輕微認知功能障礙(mild cognitive impairment, MCI)的病患，使用振盪一致性的分析亦可發現，其腦區間在貝他(beta)及伽瑪(gamma)頻帶的功能性連結與無認知功能障礙的常人具有明顯差異。

- **不同腦區之間的相位同步性 (phase synchronization)**

振盪的相位決定神經元的活動性及其在所處的神經網絡中所應放電的正確時間點，因此，不同腦區之間的神經元其振盪相位的相關性會影響動作電位在腦區間傳遞所需的時間，以下為示意圖：

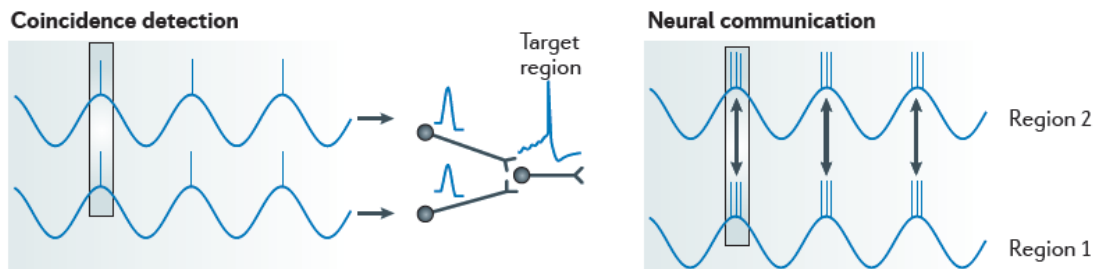


圖：左圖的神經元振盪代表有相位同步，右圖則無相位同步的現象。(圖片摘錄自 Fell and Axmacher, *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 105-118, 2011)

相位同步代表不同腦區之間的振盪相位的同步作用，其主要生理意義目前被證實有兩項，分別為協助神經訊號的溝通(neural communication)及促進神經可塑性，相位同步也被認為與許多認知行為有相關，分別說明如下：

- **協助神經訊號溝通：**

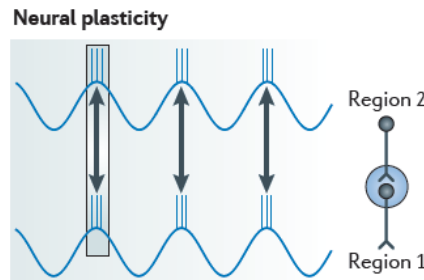
從 1980 年代開始，關於相位同步可協助不同腦區的神經訊號溝通的證據就一直被提出，尤其是在伽瑪頻帶(gamma frequency range)，數個突觸前(presynaptic)神經元之間若以伽瑪頻帶做相位同步，可使突觸後(postsynaptic)神經元作快速地去極化而引發動作電位(action potential)，在伽瑪頻帶的相位同步(gamma phase synchronization)在神經訊息由下而上及由上而下的處理過程中均可協助訊息的傳遞。



圖七、左圖：相位同步(以方框顯示)可使兩個突觸前神經元的神經傳導訊息同時到達突觸後神經元(target region)，故可有效的誘發突觸後神經元的動作電位。右圖：不同腦區的相位同步可使神經訊息做有效的傳遞。(圖片摘錄自 Fell and Axmacher, *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 105-118, 2011)

■ 促進神經可塑性

在兩個以突觸連結的腦區，相位同步可誘導尖峰時間相關的神經可塑性(spike timing-dependent plasticity)，此突觸的連結會變得更有效率，此即所謂的長期強化的現象(Long-term potentiation, LTP)，而由於尖峰時間相關的神經可塑性在突觸前及突觸後神經元均以較快的速度放電時的誘發效果較好，故在伽瑪頻帶的相位同步相較於西塔頻帶(theta frequency)更適合誘發尖峰時間相關的神經可塑性。



圖八、尖峰時間相關的神經可塑性。(圖片摘錄自 Fell and Axmacher, *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 105-118, 2011)

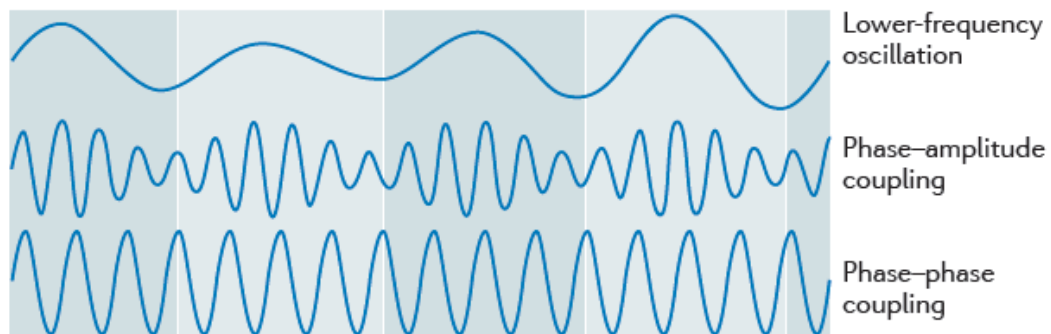
• 其他以相位為基礎的同步機制 (complementary phase-based mechanisms)

■ 跨頻率之相位-振幅耦合(cross-frequency phase-amplitude coupling)

低頻振盪的相位與另一高頻振盪的振幅同步，其生理意義為低頻振盪代表的是神經元細胞膜電位的改變，即神經元的興奮性，因而影響了此一腦區高頻振盪的振幅大小。在記憶的處理過程中，西塔振盪的相位與伽瑪振盪的振幅同步已被證實與短期記憶的維持及長期記憶的提取相關。

■ 跨頻率之相位-相位耦合(cross-frequency phase-phase coupling)

指不同腦區之間以不同頻率做相位同步，例如西塔振盪(5Hz)與伽瑪振盪(40Hz)以一比八的比例做跨頻率之相位-相位耦合，此現象在短期記憶的處理歷程中已被證實。由於需要兩個頻率之間做相位同步，故相位時間點的準確性就需要比上述之跨頻率之相位-振幅耦合還要高，如此較高頻率之伽瑪振盪所傳遞的多項神經訊息就不會受到干擾，同一腦區在同一時間便可執行數個不同的任務而不互相影響。



圖九、(上)單一個低頻振盪；(中)低頻振盪的相位與另一高頻振盪的振幅同步 (phase-amplitude coupling)，示意圖中高頻振盪的振幅並不固定但其最大振幅會與低頻振盪的波峰時間點同步；(下) 低頻振盪的相位與另一高頻振盪的相位同步 (phase-phase coupling)，示意圖中高頻振盪的振幅固定且其最大振幅會與低頻振盪的波峰時間點同步。

(圖片摘錄自 Fell and Axmacher, *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 105-118, 2011)

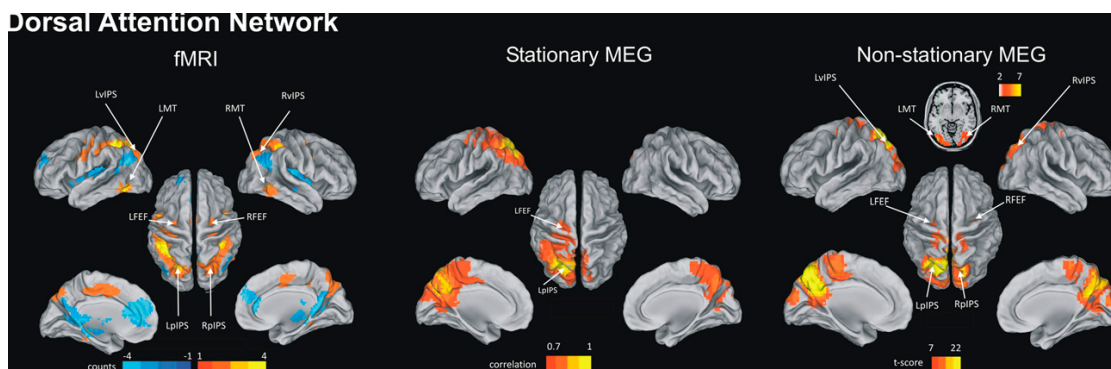
相位同步及其他以相位為基礎的同步機制在原發性痛經患者上的應用

由以上證據可以得知相位同步在神經訊息傳遞及促進神經的可塑性佔有重要的角色，可分別藉由伽瑪頻帶的相位同步及西塔頻帶的相位同步作分析，來觀察原發性痛經患者在長期的週期性下腹疼痛的感覺訊息輸入下，其腦部不同分區或網絡之間其連結性是否產生變化，是否產生不同於一般無痛女性的神經可塑性。此外，由於同一腦區常常同時涉及數個不同任務編組的神經網絡，例如杏仁體與疼痛處理、記憶、及情緒處理均有相關，可利用分析不同頻帶之間的相位-相位耦合來評估同一腦區(如杏仁體)在同時處理疼痛(經痛)與情緒作業(情緒性音調)之訊息時，是否產生互相干擾的現象，因而產生臨床上可被觀察及量化的心智行為變化。

靜息態神經網絡相關研究

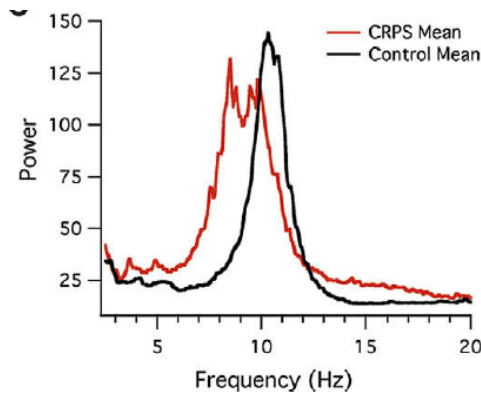
目前所知的大腦休息狀態網路(Resting state network, RSN)大部分都是功能性磁共振造影(fMRI)研究。清醒休息狀態的人腦 BOLD 訊號在時序上和功能性網路(例如:感覺、運動和認知功能)相關。目前研究顯示 RSN 相關的認知功能在健康者和病人之間有顯著差異。因此，在大腦網路中，自發性神經活動代表著生理和心理功能。Mantini 利用功能性磁共振造影結合腦電波觀察 RSN 和律動(rhythm)之間的關係[57]。總共有六個 RSN，RSN1 預設網路(default mode network)主要功能是內在處理(internal processing)，阿爾發(alpha)、貝塔(beta)波和 RSN1 呈現正相關。RSN2 背側注意力網路(dorsal attention network)，阿爾發、貝塔波和 RSN2 呈現負相關。RSN3 視覺網路除了伽瑪波，和其他律動都有關。RSN 4 聽覺網路則和德爾塔(delta)、西塔、貝塔波等有關，RSN5 感覺運動網路和貝塔波有關，RSN6 自我參照心裡活動(self-referential activity)和伽瑪波相關。

另外有學者利用腦磁波儀器觀察休息狀態大腦網路[58]，和功能性磁共振造影比較背側注意力網路及預設網路，腦磁波的休息狀態網路比較限制於低頻(西塔、阿爾發、貝塔)活動，且是非穩定(nonstationary)瞬時的網路，多是同一側半腦的連結。例如阿爾發、貝塔、西塔波是和背側注意力網路有關，而西塔、阿爾發波預設網路相關。背側注意力網路主要功能是控制空間注意力(spatial attention)，研究結果顯示阿爾發波在背側注意力網路上有很強的相關性(如下圖所示)；過去很多研究也顯示阿爾發波的功能在於注意力及資訊處理。另一方面，功能性磁共振造影所觀察到的休息狀態網路則是多穩定網路連結且兩側半腦之間的溝通。



圖：靜息態背側注意力網路。(圖片摘錄自 Francesco de Pasquale et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010)

在 Walton 等人 2010 年針對第一型複雜局部疼痛症候群(complex regional pain syndrome type I)的休息狀態腦磁波研究，分析第一型複雜局部疼痛症候群的病患全腦的功率頻譜(power spectrum)分佈，發現其在低頻的頻帶(如 delta [< 4 Hz]及 theta [4-9 Hz])的功率相較於健康受試者有增加的現象(見下圖)，藉由獨立成分分析(independent component analysis)可發現此異常的低頻振盪，可分別被定位在與病患疼痛位置相符合的初級體感覺皮質(primary somatosensory cortex)及與疼痛的情感成分相關的眶額葉-顳葉皮質(orbitofrontal-temporal cortex)[48]。

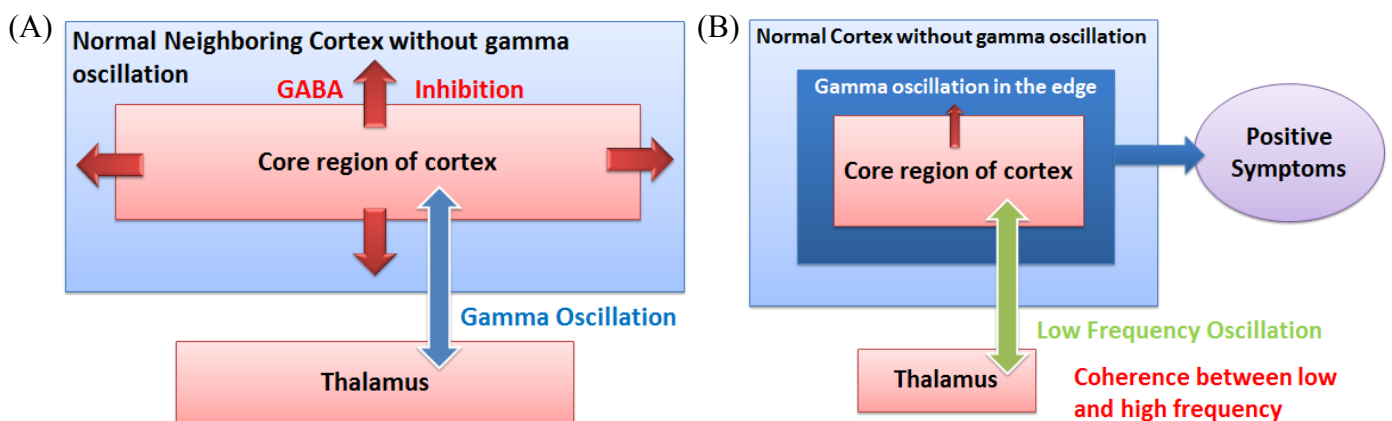


圖：全腦的功率頻譜(power spectrum)分佈，紅線為所有第一型複雜局部疼痛症候群病患的平均，黑線為所有健康受試者的平均。(圖片摘錄自 Walton et al., *Pain*. 150, 41-51, 2010)

然而這種低頻頻帶不正常放電可能的神經機制其中之一為來自於視丘-皮質節律異常的現象。

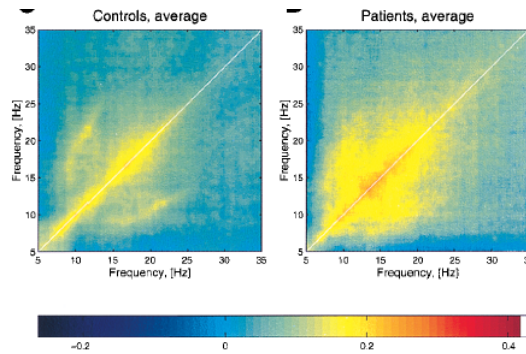
視丘-皮質節律異常(thalamocortical dysrhythmia)與疼痛的相關性

視丘-皮質節律異常係指視丘與大腦皮質之間因異常的內生性電活性，而產生不正常的低頻神經元振盪(neural oscillation)，已知與神經病變性疼痛(neuropathic pain)[47, 48]及許多臨床疾病相關[49, 50]。人體所有的感覺訊息除了嗅覺以外均會藉由脊髓視丘路徑(spinothalamic tract)經由視丘投射至大腦相關之感覺皮質，而這投射的感覺訊息便是藉由視丘與其相關大腦皮質之間的伽瑪神經元振盪(gamma neural oscillation, 25-50Hz)而傳遞，在正常的情形下，此一高頻的伽瑪神經元振盪會藉由神經傳導物質(neurotransmitter) γ -aminobutyric acid (GABA)的分泌，抑制周圍不相關大腦皮質的活化，亦即高頻的伽瑪神經元振盪並不發生於視丘與不相關的大腦感覺皮質之間，此即所謂的外側抑制(lateral inhibition)機轉，此機轉對於感覺訊息如痛覺的精確定位相當重要(見下圖 A)。然而在視丘-皮質節律異常的致病模型下，視丘與其相關大腦皮質之間的伽瑪神經元振盪(gamma neural oscillation)被較低頻的西塔振盪(theta oscillation)所取代，如此相關感覺皮質神經元 GABA 的分泌便會減少，對周圍不相關大腦皮質的抑制性便會下降，而這周圍的大腦皮質便會被活化而產生異位性伽瑪神經元振盪 (ectopic gamma oscillation)，因此形成了與神經病變性疼痛或神經精神疾病的相關症狀(見下圖 B)，此即所謂的邊際效應(edge effect)，藉由此機轉可解釋在神經病變性疼痛的病人身上為何會出現有自發性且持續性的疼痛(pain and allodynia)。至於為何在視丘與相關的大腦皮質之間會有不正常的低頻神經元振盪的出現，則被認為與視丘神經核的過極化(hyperpolarization)有關[51]。



圖：視丘-皮質節律神經機制示意圖。(A)外側抑制(lateral inhibition)機轉示意圖；(B)邊際效應(edge effect)機轉示意圖

視丘-皮質節律異常除了在視丘與大腦皮質之間產生不正常的低頻神經元振盪(neural oscillation)外，分析腦磁波訊號亦可發現全腦的高頻與低頻神經元振盪，其一致性(coherence)有顯著性的增加(下圖)[51]。



圖：全腦功率頻譜(power spectrum)的相關係數分佈。下方色帶代表不同頻帶間相關係數的高低，愈偏暖色系代表正相關係數愈高，愈偏冷色系代表負相關係數愈高。左圖為一般健康受試者，右圖為視丘-皮質節律異常病患。

(圖片摘錄自 Linas et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96, 15222-7, 1999)

與疼痛相關的關鍵基因

針對不同的研究族群及不同的疼痛刺激材料，目前已知與臨床的慢性疼痛、實驗外在給予的疼痛或疼痛控制相關的基因只有少數幾類(見下表)，且並未被完全證實[60]。不同的基因其對於神經系統影響的層次也不相同，大致可分成以下幾個層次：

1. 周邊受器(皮膚或內臟)對於疼痛刺激的能量轉換(transduction)；
2. 疼痛訊息在神經纖維中的傳遞，與鈉離子及鉀離子通道(sodium and potassium channels)相關；
3. 脊髓(spinal cord)中的突觸連結；
4. 腦部對疼痛訊息的調節；

Gene	Protein	Phenotype	Disorder	References
Experimental pain				
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6	Altered analgesic efficacy		(Stamer and Stuber, 2007; Caraco et al., 1996; Sindrup et al., 1990)
COMT	Catechol-O-methyltransferase	Altered pain sensitivity		(Diatchenko et al., 2005; Zubieta et al., 2003; Diatchenko et al., 2006)
FAAH	Fatty acid amide hydrolase	Altered pain sensitivity		(Kim et al., 2006)
GCH1	GTP cyclohydrolase	Altered analgesia		(Tegeeder et al., 2006, 2008)
MC1R	Melanocortin 1 receptor	Altered response to pain and responsiveness to opioids		(Mogil et al., 2005; Liem et al., 2005)
OPRD1	Opioid receptor d1	Altered pain sensitivity		(Rady et al., 1999; Kim et al., 2006)
OPRM1	Opioid receptor m1	Altered pain sensitivity and response to opioid analgesia		(Filligim et al., 2005; Lotsch et al., 2006)
TRPA1	Transient receptor potential A1	Altered pain sensitivity		(Kim et al., 2006)
TRPV1	Transient receptor potential V1	Altered pain sensitivity		(Kim et al., 2004, 2006)

表：影響疼痛敏感度(pain sensitivity)的基因、對應的蛋白質產物及其表現型(phenotype)。

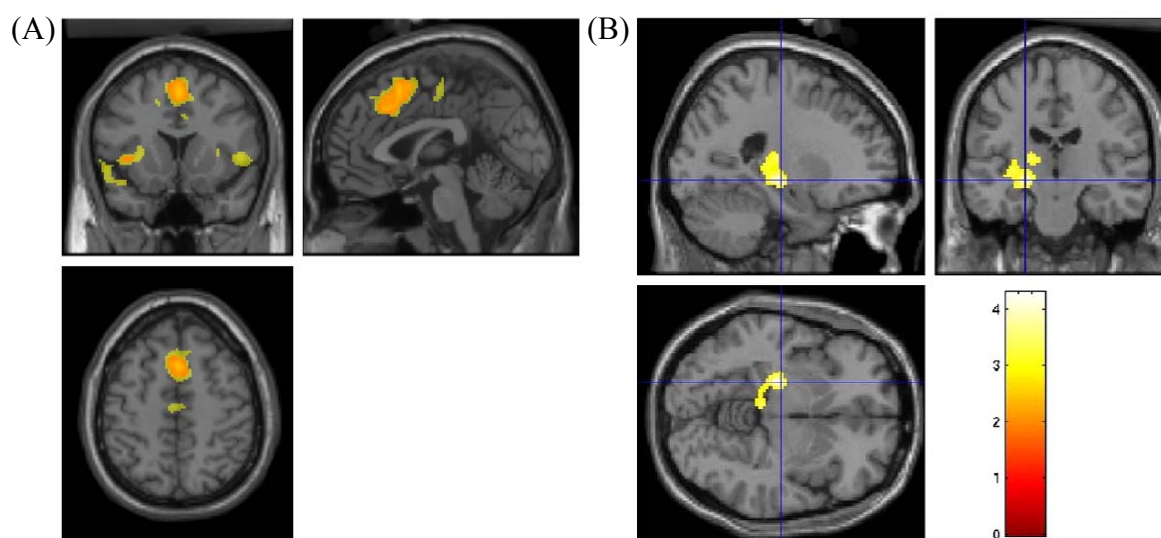
(表格摘錄自 Ritter and Bingel, *Neuroscience*. 164, 141-155, 2009)

在本研究計畫中我們擬針對會在中樞調節疼痛訊息並參與情緒調控的基因：COMT (Catechol-O-methyltransferase)，BDNF (Brain derived neurotropic factor)，Opioid receptor mu-1 (OPRM1)，5-HT-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in SLC6A4 gene (serotonin transporter gene)及 5-HT2A receptor (serotonin receptor 2A) gene 等五種基因當作討論對象。

Brain derived neurotrophic factor (BDNF)

神經滋養因子(neurotrophin)在中樞神經中扮演著調節神經細胞生存、生長及分化的重要角色，BDNF 是其中一種神經滋養因子(neurotrophin)，與神經突觸的可塑性(synaptic plasticity)及長期強化(long-term potentiation, LTP)相關[20]，尤其是在海馬回(hippocampus)、腦島(insula)及前扣帶回(anterior cingulate cortex)等處。BDNF 基因位於第 11 對染色體的短臂(chromosome 11p13)，Val66Met(rs6265)為 BDNF 基因的多型性(polymorphism)，代表 BDNF 的對偶基因(allele)由原本的 Val 雙合子(Val-Val, Val homozygotes)，其中的一個或兩個 Val(valine)基因被 Met(methionine)基因所取代。帶有 Met 基因者，會合併海馬回[21]、腦島[22]及前扣帶回[23]的結構性改變，以功能性腦造影亦可發現在執行短期記憶之任務時，帶有 Met 基因者相較於不帶有 Met 基因者(即 Val 雙合子)，其海馬回會有過度活化的現象[24]。

BDNF 已知與情感性疾病(affective disorder)相關，例如精神分裂症[25]、焦慮症及憂鬱症[26, 27]，然而 BDNF 在情緒處理的角色仍不清楚。Mukherjee 等人在 2011 年藉由研究 BDNF 的基因型表現與恐懼情緒處理的相關性，探索 BDNF Val66Met polymorphism 對腦部功能的影響，讓受試者觀看帶中性及恐懼臉孔的圖片以判斷其性別時，利用腦部的功能性磁振造影記錄腦部活性的變化。相較於 Val 雙合子(Val-Val, Val homozygotes)的受試者，帶有 Met 基因的受試者在做與恐懼相關的情緒處理時，前扣帶回、腦幹及兩側的腦島有過度活化的現象出現(下圖 A)，由前扣帶回至左側海馬回(hippocampus)的功能性連結會下降(下圖 B)，且對恐懼情緒的認知能力亦下降，這個研究證實了 BDNF Val66Met 基因多型性的確會影響對負面情緒的處理[28]。



圖：帶有 Met 基因(Val-Met 或 Met-Met)的受試者相較於 Val 雙合子(Val-Val, Val homozygotes)的受試者在做與恐懼相關的情緒處理時，前扣帶回及兩側的腦島有過度活化的現象出現(A)，而前扣帶回至左側海馬回(hippocampus)及海馬旁回(para-hippocampal gyrus)的功能性連結會下降(B)。黃色代表經由多重性比較(multiple comparison)校正的 p 值小於 0.005(全腦)，紅色代表經由多重性比較校正的 p 值小於 0.001(全腦)。

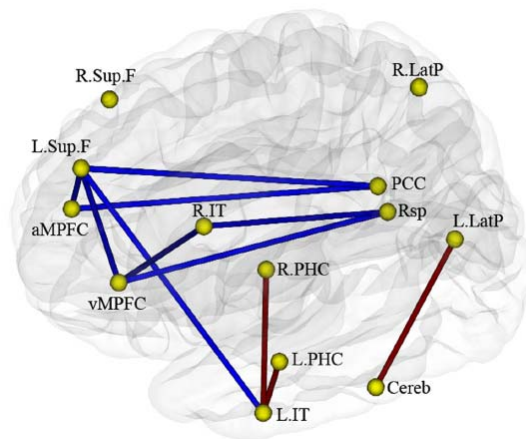
(圖片摘錄自 Mukherjee et al., *Psychiatry research: Neuroimaging*. 191, 182-188, 2011)

除了與精神疾病及負面情緒處理相關外，在中樞神經(包含脊髓及腦部)疼痛的調節(pain modulation)中，BDNF 被證實扮演著重要角色，其參與造成痛覺敏感(hyperalgesia)的中樞敏感化(central sensitization)機制[29]。綜言之，由於原發性痛經患者承受長時間且周期性的疼痛，易合併焦慮與憂鬱的情形，因此，本計畫將使用包含正向與負向的情緒性音調，探討 BDNF Val66Met 基因多型性如何影響原發性痛經患者的情緒調控，及 BDNF Val66Met 基因多型性與心理狀態(焦慮、憂鬱)的相關性。

Catechol-O-methyltransferase (COMT)

Catechol-O-methyltransferase(COMT)與多巴胺(dopamine)及正腎上腺素(noradrenaline)的代謝分解(degradation)相關，其在前額葉(prefrontal cortex)負責約 60%的多巴胺代謝，因此，COMT 在前額葉對於多巴胺濃度的調控佔有重要的角色。COMT 牽涉到許多與意識(conscious)及下意識(unconscious)相關的行為，如情緒調控、工作記憶、獎賞行為及成癮行為等[60]。Val158Met 為 COMT 基因常見的一種單一核苷酸多型性(single-nucleotide polymorphis,SNP)，代表第 158 個基因子(codon)由原本的 valine(val)被 methionine(met)所取代，此種多型性會產生三種可能的基因型，即 Val-Val、Val-Met 及 Met-Met，COMT Val158Met 異合子(heterozygote)所生成的酵素穩定性及活性均較 COMT Val-Val 雙合子為低，因此，COMT Val158Met 異合子其多巴胺的濃度會高於 COMT Val-Val 雙合子。COMT Val158Met 基因多型性已知與記憶功能[30]及焦慮[31]有密切相關。

腦部預設網路(default mode network, DMN)內某些腦區的活性，已知會受到個別基因變異型的影響[32]，因此 Liu 等人在 2010 年發表了探討 COMT Val158Met 基因多型性對於腦部預設網路的影響，發現 COMT Val-Val 雙合子相較於 COMT Val-Met 異合子的受試者，前額葉與後扣帶回(postcingulate cortex)之間的功能性連結會下降(下圖)，且前額葉與腦部預設網路其他腦區的連結性也會下降，這代表了前額葉因與其他腦區功能性連結的下降，而造成了接收與處理資訊的能力下降，被推測與 COMT Val-Val 雙合子受試者認知功能下降有關[33]。在與聽覺相關的工作記憶(verbal working memory)測試中，帶有 Met 對偶基因的一般健康受試者其表現優於 COMT Val-Val 雙合子，進一步證實了前額區多巴胺濃度的改變會影響神經認知的歷程[34]。



圖：COMT Val-Val 雙合子與 COMT Val-Met 異合子在腦部預設網路中，不同腦區功能性連結的差異。藍線代表 COMT Val-Met 異合子功能性連結較 COMT Val-Val 雙合子強，紅線代表 COMT Val-Val 雙合子功能性連結較 COMT Val-Met 異合子強。圖中可見 COMT Val-Val 雙合子其前額葉(PFC)與後扣帶回(PCC)之間的功能性連結較 COMT Val-Met 異合子下降。(圖片摘錄自 Liu et al., *The Journal of Neuroscience*. 30, 64-69, 2010)

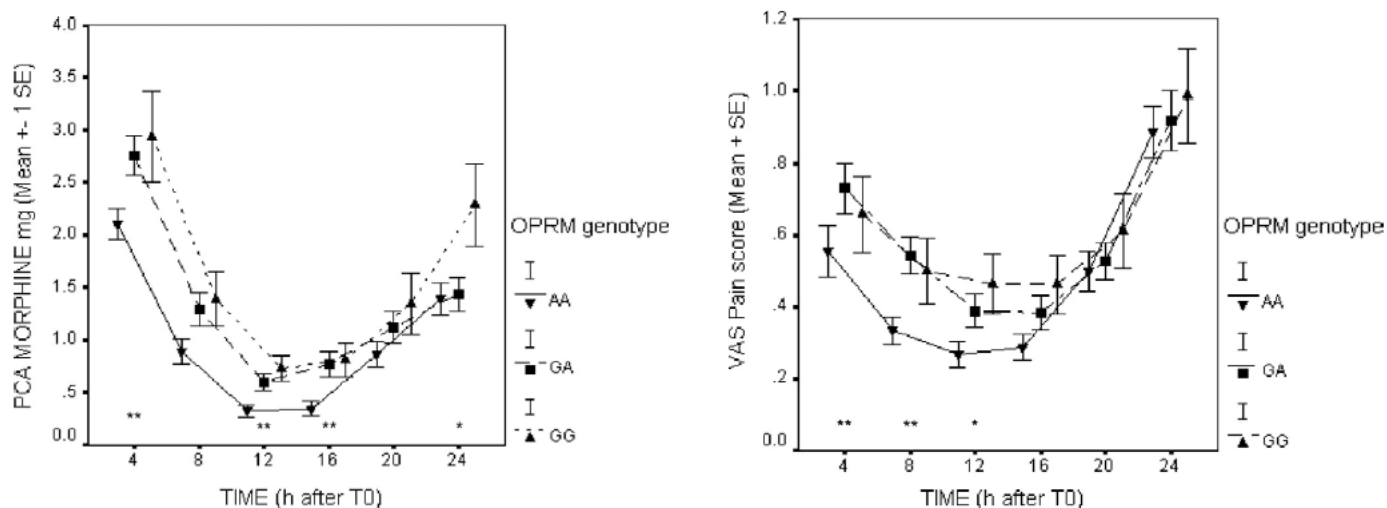
主觀的疼痛是周邊的痛覺輸入訊息經由與此痛覺刺激相關之認知處理後的產物，疼痛的經驗會在中樞神經及周邊神經的各個位階受到調控，而兒茶酚胺(catecholamine)如正腎上腺素(noradrenaline)及多巴胺則被認為在下行性的疼痛抑制系統(descending pain defense system)中占有重要的角色，因此這些下行性疼痛抑制系統的功能會受到負責代謝正腎上腺素及多巴胺的 COMT 酵素之影響，當接受到持續或重複性的疼痛刺激後，COMT Met-Met 雙合子的受試者其對疼痛的敏感性會增加，而 COMT Val-Val 雙合子的受試者則無此現象發生[35, 36]，這也再次證實了 COMT 在中樞神經中對疼痛調節的角色。在 2010 年，Mobascher 等人利用雷射誘發痛覺，使用功能性磁共振造影觀察腦部血氧濃度的變化(blood

oxygen level-dependent response, BOLD response), 發現 COMT Met-Met 雙合子相較於 COMT Val-Val 與 COMT Val-Met 的受試者, 會在前扣帶回產生較高的血氧濃度的變化, 而這增加的前扣帶回的活性, 也被認為是 COMT Met-Met 雙合子對疼痛敏感性較高的可能原因[37]。

綜言之, COMT Val158Met 基因多型性會影響中樞神經對疼痛的調節, 且因影響到腦部靜息態網絡(resting state network, RSN)的連結而干擾認知的歷程, 與焦慮亦有高度相關。針對原發性痛經的病患, 可藉由分析靜息態的腦磁波訊號, 觀察 COMT Val158Met 基因多型性是否會對腦部靜息態網絡或不匹配負波振幅造成影響, 及與焦慮症狀之間的相關性, 亦可藉由疼痛閾值的測定與 COMT Val158Met 基因多型性做相關性分析, 以觀察 COMT Val158Met 基因多型性對原發性痛經受試者疼痛敏感度的影響。

Opioid receptor mu-1 (OPRM1)

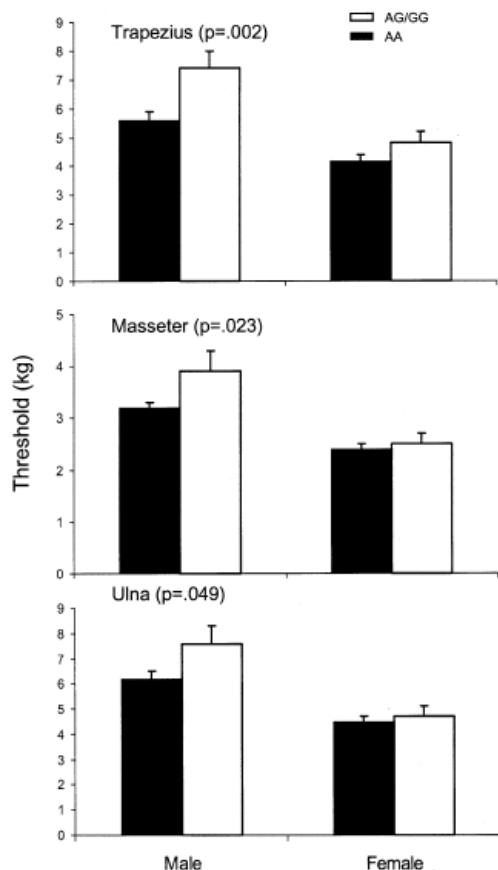
類嗎啡接受器(Opioid receptor)會與嗎啡(morphine)及類嗎啡藥物(opioids)結合而產生止痛的效果, 這些接受器出現在腦中的多個區域, 也會出現在周邊系統, 甚至是循環系統中免疫細胞的細胞膜上「61, 62」。類嗎啡接受器主要可分為 μ (mu), δ (delta)及 κ (kappa) 三大類, 而 μ -類嗎啡接受器則為臨床上常使用之嗎啡及類嗎啡藥物之結合之處「63, 64」。目前 OPRM1 最被廣泛研究的單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)是 OPRM1 A118G「65」, 代表第 118 個核苷酸由 adenine(A)被替換成 guanine(G), 此一單一核苷酸多型性會改變轉錄及轉譯後蛋白質結構的改變, 第 40 個胺基酸會由 asparagine 改變為 aspartate, 降低 μ -類嗎啡接受器在次級體感覺皮質(secondary somatosensory cortex)訊息傳遞的效率, 因而影響了對疼痛程度的感知「66」。根據 Sia 等人針對剖腹產後的婦女使用病患自控式止痛(patient-controlled analgesia, PCA)的研究發現, 相較於基因型為 A/A 的個體, 基因型屬於 G/G 或是 G/A 的個體被證實對疼痛的敏感性(pain sensitivity)會增加, 且對類嗎啡藥物的止痛效果會下降(下圖)「67」, 在 Chou 等人針對接受開腹子宮摘除術的婦女使用病患自控式止痛的研究中也得到類似的發現「68」。對於使用嗎啡來治療癌症造成疼痛的病患, 基因型為 G/G 者其亦需較高的劑量才能達到與基因型為 A/A 者相同程度的止痛效果「69」。



圖：OPRM1 A118G 對於剖腹產後婦女使用病患自控式止痛(PCA)之藥物劑量及疼痛程度的差異。左圖：術後第四, 第十二及第十六小時, G/A 及 G/G 基因型的個體其使用 morphine 的劑量顯著高於 A/A 基因型的個體。右圖：術後第四及第八小時, G/A 及 G/G 基因型的個體主觀疼痛程度顯著高於 A/A 基因型的個體。(圖片摘錄自 Sia et al., *Anesthesiology*. 109, 520-526, 2008)

Fillingim 等人在 2005 年進行了一項探討 OPRM1 A118G 單一核苷酸多型性對於外界給予之熱痛, 壓痛及缺血性疼痛反應性的研究。基因型為 G/A 或 G/G 的受試者, 其熱痛與缺血痛的疼痛閾值相較於

基因型為 A/A 的受試者並無顯著差異，但基因型為 G/A 或 G/G 的受試者其壓痛的閾值則顯著上升，代表對壓痛的敏感性下降(下圖)，。作者推測，此現象可能是因為 A118G μ -類嗎啡接受器對於腦內啡 (β -endorphin) 的結合親合力增加，導致對壓痛的敏感性下降。此外，OPRM1 A118G 在男女之間對於 49°C 熱痛的感知程度亦造成不同的影響，在 49°C 的熱刺激下，基因型為 G/A 或 G/G 的男性受試者其主觀疼痛程度低於基因型為 A/A 的男性受試者，基因型為 G/A 或 G/G 的女性受試者其主觀疼痛程度則高於基因型為 A/A 的女性受試者「70」。



(圖片摘錄自 Fillingim et al., *The Journal of Pain*. 6, 159-167, 2005)

由以上可見，相較於基因型為 A/A 的個體，基因型為 G/A 或 G/G 者，其對於下腹部手術所造成傷口疼痛的敏感性會上升，且對止痛藥物的需求劑量會增加才能達到相同的止痛效果，然而對於外界給予的壓痛刺激其敏感性反而下降，此一不一致的結果應該是因為不同的實驗使用不同的疼痛刺激所造成，疼痛的來源是由外界所誘發的或是病患本身的疼痛亦會造成不同的影響。

5-HTTLPR (5-HT-transporter-linked Polymorphic Region)

血清素(serotonin)與慢性疼痛的相關性源自於臨床上發現使用選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)對慢性疼痛的病患亦有治療效果。SLC6A4 基因為血清素運送蛋白基因(serotonin transporter gene)，其主要功能為將突觸裂隙(synaptic cleft)中的血清素再回收回到突觸前(presynaptic)細胞中，並終止血清素的神經訊息傳遞。因此，SLC6A4 基因會影響許多與單胺神經傳遞物質(monoamine neurotransmitter)相關的認知行為，例如焦慮，憂鬱，強迫症 (obsessive-compulsive disorder)及對於疼痛刺激的反應等[71]。5-HTTLPR (5-HT-transporter-linked polymorphic region)指的是 SLC6A 基因的啟動區(promoter)區段內出現的重覆-長度多型性(repeated-length polymorphism)，此一多型性會影響血清素運送蛋白的活性[72]。當此啟動區內的重覆序列長度較短(short allele, S allele)時，則血清素運送蛋白基因(SLC6A4)的轉錄及轉譯活性會下降，而突觸裂隙中的血清素再回收效率也會下降「73」，因此基因型為 long allele/short allele (L/S)或 short allele/short allele (S/S)的個體，其在突觸裂隙中

的血清素再回收效率會較 long allele/long allele (L/L)的個體為差。

纖維肌痛症(fibromyalgia)是目前常被研究的慢性疼痛族群，其主要症狀為全身廣泛性的肌肉疼痛，造成纖維肌痛症的原因目前則仍不清楚。Offenbaecher 等人在 1999 年對 62 位纖維肌痛症的病患及 110 位健康受試者進行 5-HTTLPR 的基因型分析，發現纖維肌痛症的病患屬於 S/S 基因型的比例(36%)高於健康受試者(16%)，且 S/S 基因型的纖維肌痛症病患其憂鬱程度顯著高於 L/S 及 L/L 基因型的纖維肌痛症病患[74]。同樣針對纖維肌痛症的病患，Cohen 等人在 2002 年在更進一步確認了 S/S 基因型與焦慮相關的人格特質(anxiety-related personality traits)有顯著相關「75」。

5-HT2A-Receptor

除了上述之 5-HTTLPR 外，血清素第二 A 型接受器(5-HT2A-receptor)的單一核苷酸多型性亦被認為與纖維肌痛症有相關性存在，5HT2A-receptor T102C 則是 5-HT2A-receptor 單一核苷酸多型性的其中一種，代表第 102 個核苷酸由 thymine(T)被替換成 cytosine(C)，此一單一核苷酸多型性並不會影響轉錄及轉譯後的胺基酸組成，所以也不會影響接受器的蛋白質結構，然而 5HT2A receptor T102C 已被証實與精神分裂症(schizophrenia)相關「76」。Bondy 在 1999 年對 168 位纖維肌痛症的病患及 115 位健康受試者進行 5-HT2A-receptor T102C 的基因型分析，發現纖維肌痛症的病患屬於 C/C 及 T/C 基因型的比例高於健康受試者，且基因型的不同雖然不會影響發病的年齡，發病的時間長短及病患的憂鬱程度，但基因型的不同會影響病患主觀的疼痛程度，基因型為 T/T 的纖維肌痛症病患其主觀的疼痛程度顯著高於基因型為 T/C 及 C/C 者「77」。Pata 等人在 2004 年針對 54 位大腸激躁症(irritable bowel syndrome)的病患及 107 位健康受試者進行 5-HT2A receptor 進行基因型分析，發現大腸激躁症的病患屬於 C/C 基因型的比例高於健康受試者，且基因型為 C/C 的病患併發焦慮情緒的機率也顯著高於基因型為 T/T 及 T/C 的病患，然而，基因型為 T/T 的病患其主觀的疼痛程度則顯著高於基因型為 T/C 及 C/C 者「78」。基因型為 T/T 的個體其疼痛閾值較低(即對疼痛的敏感度較高)的現象亦可在一般受試者上發現，Aoki 在 2010 年發現，女性病患在接受開腹手術後，基因型為 T/T 的病患對於類嗎啡藥物的劑量需求顯著高於基因型為 T/C 及 C/C 的病患[79]。

Imaging genetics

近年來由於分子生物學(molecular biology)及神經造影技術(neuroimaging)的進步，提供了我們一系列探討基因、腦部功能與結構及行為三者之間相關性的整合型平台[15]。Imaging genetics 係利用結構性或功能性影像作為表現型(phenotype)來評估基因變異的影響，亦即探討基因型(genotype)與表現型之間的相關性。目前 imaging genetics 常使用結構性或功能性腦造影所提供的大量影像資訊，來探索腦內基因的變異對精神疾病(psychopathology)的影響，以確立精神疾病的相關基因或是致病基因[16]，目前已確立 DTNBP1(dysbindin)及 NRG1(neuregulin)這兩個基因與精神分裂症(schizophrenia)有高度的相關性[17](見下表)。然而由於目前僅有少數精神疾病的相關基因被確立，大多數的精神疾病其致病機轉則仍不清楚，因此對大多數的精神疾病而言，當少量且功能尚未被確認的基因型資料被對應到大量的腦造影資料(表現型)時，偽陽性(false positives)的出現是必須要考慮的問題。幸而，Meyer-Lindenberg 等人在 2008 年針對 imaging genetics 出現偽陽性機率的研究發現，即使在低度相關的基因型資料與表現型資料(腦造影資料)之間，無論是使用 familywise error rate(FWE)或 false discovery rate(FDR)矯正方法，將其矯正數值設定在小於 0.05 時，偽陽性出現的機會會低於 5%(0.2%-4.1%)，因此，使用 FWE 或 FDR 的矯正方法，在現今的 imaging genetics 的研究中，都可有效的控制第一型偏誤(type I error rate)[18]。

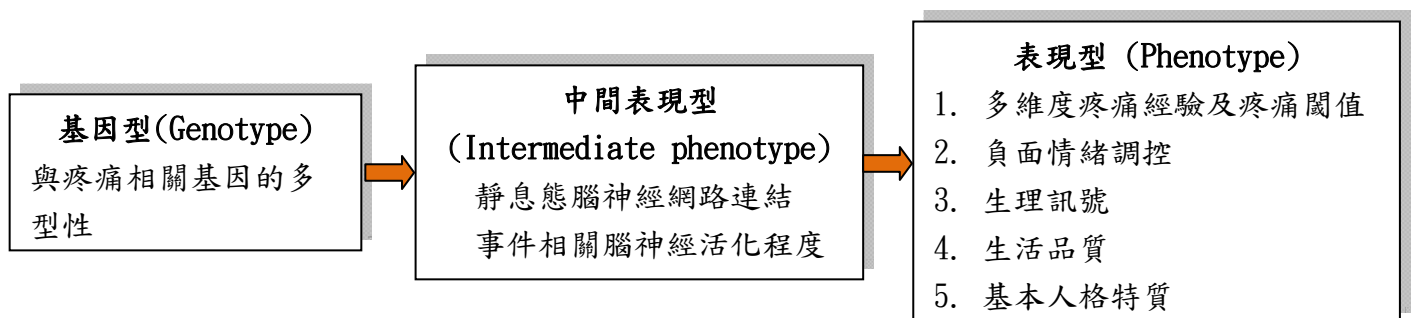
Table 1. Schizophrenia susceptibility genes and the strength of evidence in four domains

		Strength of evidence (0 to 5+)			
		Association with schizophrenia	Linkage to gene locus	Biological plausibility	Altered expression in schizophrenia
COMT	22q11	+++	++++	++++	Yes, +
DTNBP1	6p22	+++++	++++	++	Yes, ++
NRG1	8p12-21	+++++	++++	+++	Yes, +
RGS4	1q21-22	+++	+++	+++	Yes, ++
GRM3	7q21-22	+++	+	++++	No, ++
DISC1	1q42	+++	++	++	Not known
DAOA (G72/G30)	13q32-34	+++	++	++	Not known
DAAO	12q24	++	+	++++	Not known
PPP3CC	8p21	+	++++	++++	Yes, +
CHRNA7	15q13-14	+	++	+++	Yes, +++
PRODH2	22q11	+	++++	++	No, +
AKT1	14q22-32	+	+	++	Yes, ++
GAD1	2q31.1	++		++	Yes, +++
ERBB4	2q34	++			Yes, ++
FEZ1	11q24.2	++		+++	Yes, ++
MUTED	6p24.3	++++	++++	+++	Yes
MRDS1 (OFCC1)	6p24.3	++	++++	+	Not known

Revised after: Harrison and Weinberger (2005).

表：對精神分裂症具敏感性(susceptibility)的基因。0 到 5+代表證據力的強弱。(表格摘錄自 Straub and Weinberger, *Biological Psychiatry*. 60, 81-83, 2006)

疼痛的感知及疼痛相關的行為在不同的個體間存在著相當大的差異性，在臨床的診斷及治療上都是一項相當大的挑戰，也因此許許多多的臨床研究均試著解答疼痛感知差異性背後形成的機制。近來研究已經證實基因的確會影響痛覺訊息處理的歷程，神經系統對周邊損傷的適應性以及個體對止痛藥物的反應性。藉由對不同疼痛患者的神經造影影像掃描，將神經造影得到的結構性或功能性腦影像視為疼痛行為(pain behavior)的中間表現型(intermediate phenotype)，已讓我們可以去探索基因對於腦部結構及功能的影響[19]。在本研究計畫中，我們將針對 COMT (Catechol-O-methyltransferase)，BDNF (Brain derived neurotropic factor)，Opioid receptor mu-1 (OPRM1)，5-HT-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in SLC6A4 gene (serotonin transporter gene)及 5-HT2A receptor (serotonin receptor 2A) gene 這五個已知與情緒及疼痛處理歷程相關的基因進行基因型分析(genotyping)，再藉由腦磁圖的功能性腦訊號連結基因與原發性痛經之間的相關性(見下圖)。



研究方法

(1) 資料收集 (Data Acquisition)

1. 預計前二年半內收集每種基因亞型約30名之原發性痛經患者(排除經前症候群及經前不悅症等合併症患者)與相對應數目之女性健康受試者之全腦磁振造影結構影像，並進行基因型/賀爾蒙分析、精確之臨床評估(婦科相關疾病評估)、憂鬱及焦慮的心理測量、多維度的疼痛經驗評估、定量感覺檢查、與心律變異性檢測。

◆ 前上半年度計畫的進度：完成所有實驗的原發性痛經患者組有50位、健康對照組有

62位；實驗進行中的原發性痛經患者組有 27 位、健康對照組有 16 位。

- ◆ 計畫將繼續招募受試者，以期提供具說服力及信效度的實驗證據。
- 2. 建立情緒性音調資料庫：**已完成**。
- 3. 收集行為資料以檢測情緒性音調資料庫之有效性與正確性：**已完成**。
- 4. 收集臨床評估/心理測量/疼痛經驗評估/感覺檢查/心律變異檢測：**進行中**。
- 5. 靜息態與情緒性音調不匹配腦磁波實驗設計與資料擷取：**進行中**。
- 6. 腦部結構磁振造影影像擷取：**進行中**。

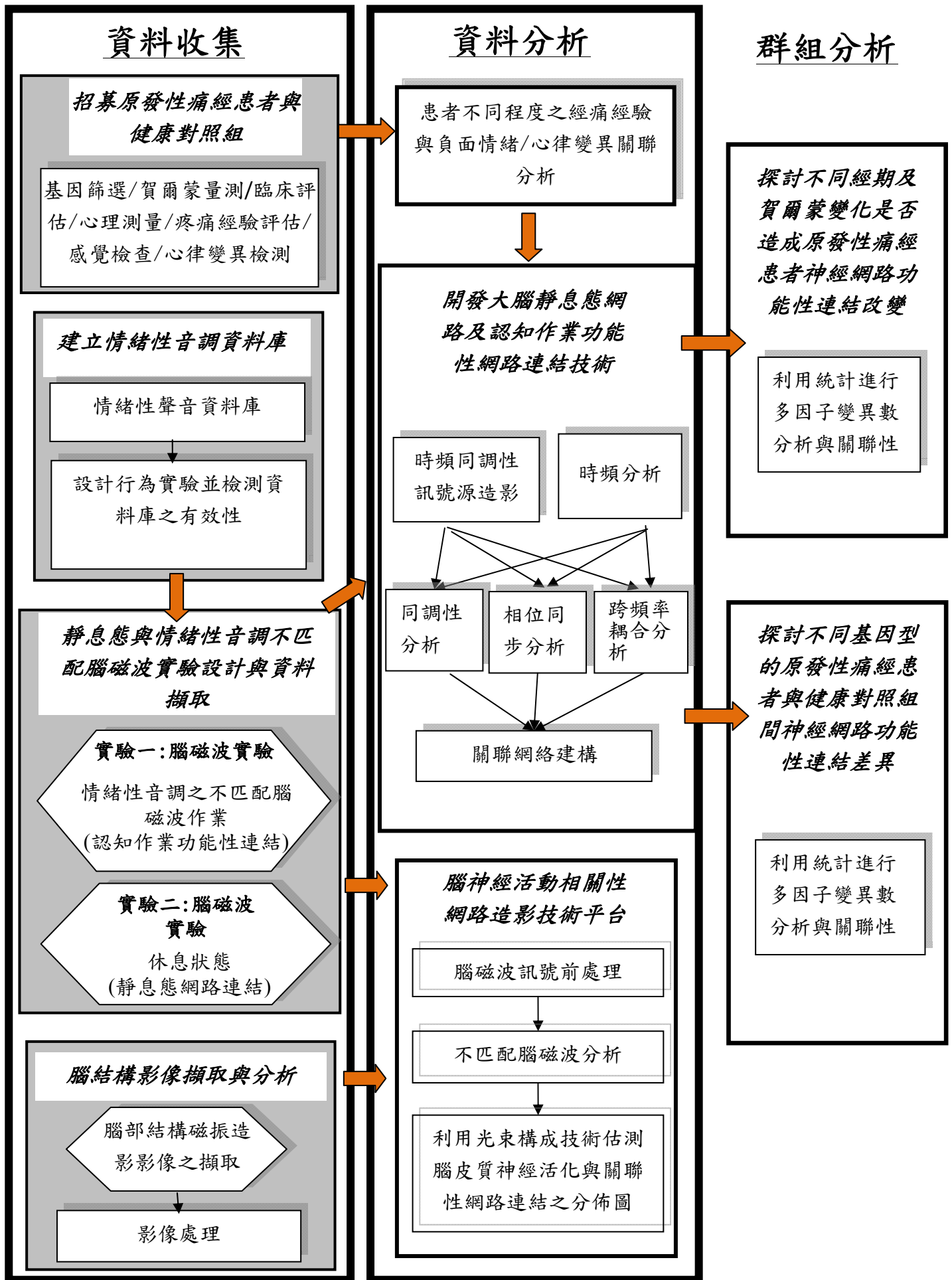
(2) 資料分析 (Data Analysis)

1. 比較原發性痛經患者與健康女性於不同週期間之臨床評估/心理測量/疼痛經驗評估/感覺檢查/心律變異檢測之可能變化。
2. 腦神經活動相關性網路造影技術平台：
 - ◆ 腦磁波訊號前處理
 - ◆ 情緒性音調誘發腦磁波分析
 - ◆ 光束構成技術估測腦皮質神經活化之分佈圖
3. 進行腦神經活動估測及動態神經連結造影：
 - ◆ 腦磁波訊號前處理與純化
 - ◆ 應用最大對比空間濾波器以估測腦皮質神經活動
 - ◆ 建構處理情緒性音調不匹配腦磁波之腦神經網路模型
4. 開發大腦靜息態網路及認知作業功能性網路連結技術：
 - ◆ 時頻同調性訊號源造影
 - ◆ 時頻分析
 - ◆ 同調性分析
 - ◆ 相位同步分析
 - ◆ 跨頻率耦合分析
 - ◆ 關聯網絡建構
5. 利用腦磁波探究以下研究議題：
 - ◆ 月經週期如何影響原發性痛經患者之情緒與認知神經網路處理歷程；
 - ◆ 原發性痛經患者是否在月經期會對於情緒性音調有強化注意力轉移的傾向；
 - ◆ 原發性痛經患者在不同經期(排卵期與月經期)時靜息態神經網路連結是否有變化，同時是否與疼痛經驗、心律變異性、焦慮狀態有關連性。

(3) 群組分析 (Group Analysis)

1. 利用統計進行多因子變異數分析與關聯性分析，探討不同經期及相應賀爾蒙改變是否造成原發性痛經患者神經網路功能性連結改變。
2. 利用統計進行多因子變異數分析與關聯性分析，探討不同基因型的女性原發性痛經患者與健康女性間神經網路功能性連結差異。

這是一系列結合不同領域的研究工作，相當繁複，我們用以下流程圖來說明總計劃與三個子計畫擬進行重點工作項目之間關聯圖：



3.1 總計劃進行步驟

3.1.1 情緒聲音資料庫之建置

一、情緒性音調資料庫內容：

- 1).五種不同情緒性音調，包括生氣、快樂、悲傷、痛苦及中性等
- 2).四種單音節聲音 (如：Da、Ga、Wa、ㄟ)並配合三種不同音調 (如：平聲、上揚、重音) 來表達以上五種不同的情緒。

二、情緒性音調的錄製：

我們招募受過專業訓練的國立台北藝術大學和國立台灣大學戲劇相關系所的學生當作本次情緒性音調資料庫的表演者，共徵求10名演者，男女演員各半。錄製時，在安靜的環境下，架設專業麥克風於表演者正前方25~30公分的固定位置。表演者需站著發聲，以避免姿勢造成聲音悶閉而影響效果。錄音前，我們將根據國際期刊所定義的不同情緒性音調該注意的事項，給予適當的指導語，由專業錄音師錄製五種不同情緒性音調，包括生氣(Angry)、快樂(Happy)、傷心(Sad)、痛苦(Suffering)及中性(Neutral)等。所有聲音分貝將會被控制在相同大小。我們亦規劃錄製四種單音節聲音 (如：Da、Ga、Wa、ㄟ)並配合三種不同音調 (如平聲、上揚、重音)來表達以上五種不同的情緒。預計資料庫將共包含600種(10人*5種情緒*4種單音節*3種音調)不同的情緒性音調。

三、檢測所錄製的情緒性音調之有效性與代表性

為檢測我們所錄製的各種情緒性音調之有效性、代表性及強度，我們再招募另外40名受試者(男女各半)，進行行為實驗，請受試者對不同的情緒性音調做情緒辨識與強度分類，通過檢測的情緒性音調才會被納入資料庫裡被後續實驗所採用。

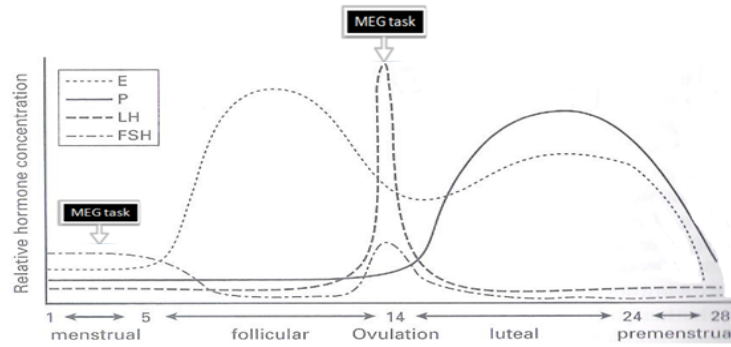
3.1.2 受試者招募與篩選 (gynecological screening)

1. 原發性痛經患者收案標準

由於受試者月經週期易有偏差，且使用腦磁圖儀費用極高，時段配合有其難處，因此希望能以最少受試者人數滿足嚴謹統計要求。我們使用德國海因里希·海涅大學(Heinrich-Heine University)所發展之G*Power 3.1.2 版(<http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3>)進行所需人數估算。若假定效果量(effect size)為0.5，在分別執行2-sample t (組間)與pair-t (組內)檢定時，如欲在顯著水準(significance level)0.05下讓統計檢定效力(statistic power)到0.85 則每組各需要59與31人，而若欲達成0.6之目標則每組各需要30與15人。因此我們預計於兩年半之內蒐集每組(痛經組與健康對照組)各60人，以在顯著水準0.05下滿足較為嚴謹之統計檢定。第一階段收集之每組30位受試者將成為我們初步統計檢定需求人數，以驗證假說。第二階段蒐集之每組30位受試者將作為確認第一階段之結果。最後我們將合併兩組以達最佳統計檢定效力。

依此，我們計畫兩年半內招募約60名年齡介於20至30歲之原發性痛經患者(排除具有經前症候群及經前不悅症等合併症患者之數量)進行研究。痛經組收案條件為：

- (1) 月經週期規律且一個週期在27-32天之間
- (2) 以愛丁堡慣用手問卷評估受試者慣用手為右手
- (3) 招募之患者將轉介至台北榮總婦產部，由同一位婦產科主治醫師診斷為原發性痛經患者，且過去六個月內平均經痛程度以十分之數字評量表(numerical rating scale)評估高於四分。



圖：每位女性受試者需要接受兩期腦磁圖以及磁振造影掃描。若以平均月經週期 28 天做估計，第一次是在月經週期的第一到三天(月經期時)；第二次則是在月經週期的第十二到十六天(排卵期時)。

2. 健康對照組收案標準

將於兩年半內招募年齡、教育程度與痛經組匹配之健康對照組50至70位，對照組需於經期時無經痛相關徵狀，且月經週期與痛經組匹配。

3. 排案條件：

1. 正患有或曾患有腦下垂體病變、器質性骨盆病變、精神方面疾病(DSM-IV Axis I or Axis II
2. psychopathology)、腦外傷或其他神經性病變
3. 曾因頭部外傷而喪失意識
4. 有生產經驗、已懷孕或準備懷孕者，若受試者有懷孕的可能性，則預先以商用尿液驗孕試紙作驗孕測試
5. 體內有金屬植入物，深層電刺激器或心律調節器及其他接受磁振造影檢查的禁忌症
6. 實驗前六個月內曾使用口服避孕藥或荷爾蒙製劑，或實驗前一周曾服用止痛或抗憂鬱藥物
7. 在幽閉空間會產生焦慮或恐懼的症狀或已被確診為幽閉空間恐懼症者
8. 具有經前症候群及經前不悅症等合併症患者

所有受試者均須簽署受試者同意書表明自願參加研究，而同意書將遵照人體試驗委員會規範撰寫並送審通過。

3.1.3 基因篩檢 (genetic screening)

經篩選通過的原發性痛經患者及健康受試者，針對BDNF, COMT, OPRM1, 5-HTTLPR 及5-HT2A receptor 基因的單一核苷酸多型性(SNP)做基因型分析(genotyping)，抽取受試者的全血使用市售的去氧核糖核酸萃取試劑組(DNA extraction kit)萃取DNA，分析過程需使用聚合酵素鏈鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)及限制酶消化反應(restriction enzyme digestion)[28, 33, 38, 39]。

聚合酵素鏈鎖反應(PCR)利用DNA 聚合酵素(DNA polymerase)以目標DNA的兩股分別做為模板(template)來合成新的DNA 股。其經由(1)變性反應(denaturation)使DNA的兩股分離。(2)緩冷配對反應(annealing)使引子(primer)與目標DNA 配對。(3)延長反應(extension)合成新的DNA 股。三個步驟的循環操作每次可使DNA 的量添加一倍，若重複操作多次，以數學公式計算，DNA 增加的量將會是 2^n (n 是代表重複操作的次數)。

PCR 操作過程主要分成三大部份:(一)以高溫(92°C - 95°C)使雙股模板DNA 分離(denature)，(二)使引子與單股模板DNA做緩冷配對(40°C - 52°C)，(三)再將溫度調整到DNA聚合酵素作用的有效溫度而合成新的DNA 股。一般使用的DNA聚合酵素的有效作用溫度是 37°C ，因此在高溫分離雙股時會破壞DNA聚合酵素的活性，然而在耐高溫的細菌(*Thermus aquaticus*)中分離出來的DNA 聚合酵素(Taq DNA

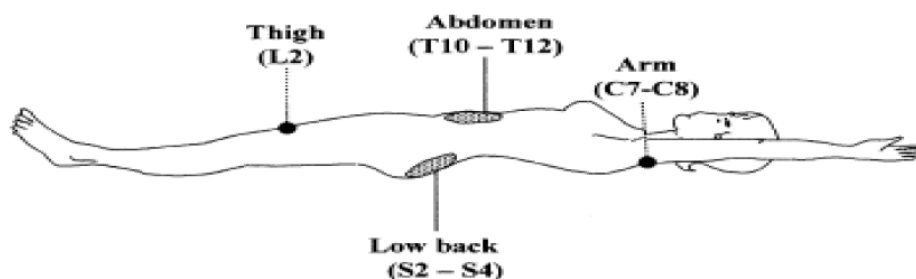
polymerase)在95°C中其活性的半衰期(half life)長達40分鐘，故可供PCR 操作使用。Taq聚合酶的有效作用溫度為72°C，在這溫度下，每分鐘可合成2000-4000個核苷酸(nucleotides)。

3.1.4 臨床量表(psychological assessment)與疼痛量表

由於我們先前的研究發現原發性痛經患者經期遭受經痛困擾時，其焦慮狀態指數會比在排卵期無經痛時增加，因此我們計畫使用臨床上常用之史氏焦慮量表(Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory)，貝式焦慮量表(Beck's anxiety inventory)及貝式憂鬱量表(Beck's depression inventory)來分別評估受試者的焦慮及憂鬱狀態。而受試者的經痛經驗則使用麥氏疼痛問卷(McGill pain questionnaire)來評估受試者多維度的疼痛經驗及使用疼痛崩離量表(Pain catastrophizing scale)來評估疼痛相關的心理狀態。再者，我們使用基本人格量表(Basic Personality Inventory)及生活品質量表(Quality of Life Measure: the SF-36)分別評估受試者的基本人格特質與生活品質。

3.1.5 疼痛閾值測定-定量感覺檢查(quantitative sensory test, QST)

為探討原發性痛經患者伴隨對疼痛之中樞敏感化現象，我們將對受試者之兩側上臂外緣(非反射痛區，皮節[dermatome]約為第七至第八頸髓)與兩側肚臍外側約四公分(反射痛區，皮節約為第十至十二腰髓)共四塊區域(下圖)施以定量感覺測試(Quantitative Sensory Test, QST)，以測定受試者在不同月經週期間之疼痛閾值變化。測試方式為上升極限法(ascending limit method)，以32°C為基線溫度，以每秒1.5°C速率逐步調升或調降溫度至受試者感受熱痛/冷痛為止，之後將溫度回復至基線溫度，間隔十秒再開始下次測定，往復五次後取平均定為其疼痛閾值。此外，在測定受試者疼痛閾值之前，我們將另外先行測定受試者之熱覺/冷覺閾值以確定受試者熱/冷感覺區間，方法同前，但溫度變化速率為每秒1°C，且僅往復測定三次以縮短整體測試時間。



圖：進行定量感覺測試區域示意圖。定量感覺測試將在不同月經週期間，依上升極限法於反射痛區(直線區域)與非反射痛區(黑點)進行，以測定受試者之疼痛閾值。

3.1.6 生理訊號檢測 - 心律變異性 (Heart rate variability, HRV)

不論在急性疼痛或慢性疼痛的狀態下，心律變異性與疼痛的感知程度及閾值相關，也與慢性疼痛(慢性下背痛)患者的自覺失能程度有關，因此，本計畫將會比較原發性痛經患者在月經期及排卵期其心律變異性的變化，再與疼痛閾值(定量感覺檢查)、疼痛量表(麥氏疼痛問卷及疼痛崩離量表)，基本人格量表，生活品質量表及其他行為量表(史氏焦慮量表，貝式焦慮量表及貝式憂鬱量表)作相關性分析，以釐清週期性的經痛對於患者自主神經系統，情緒及生活品質(quality of life)的影響。

3.1.7 賀爾蒙濃度監測

每位女性受試者需要接受兩次各約5毫升之靜脈採血，以監測睪固酮 (Testosterone)、雌激素 (Estrogen) 與黃體素 (Progesterone) 在不同月經週期之濃度變化。若以月經週期平均為28天做估計，第一次是在月經週期的第一到三天(月經期時)；第二次則是在月經週期的第十二到十六天(排卵期

時)。)，以作為後續心理度量、疼痛檢測、與腦磁波研究之關聯性。連同基因篩選抽取共10 cc 之血液進行 radioimmunoassay (RIA)之定量分析，抽血時間將配合腦造影實驗之時間。

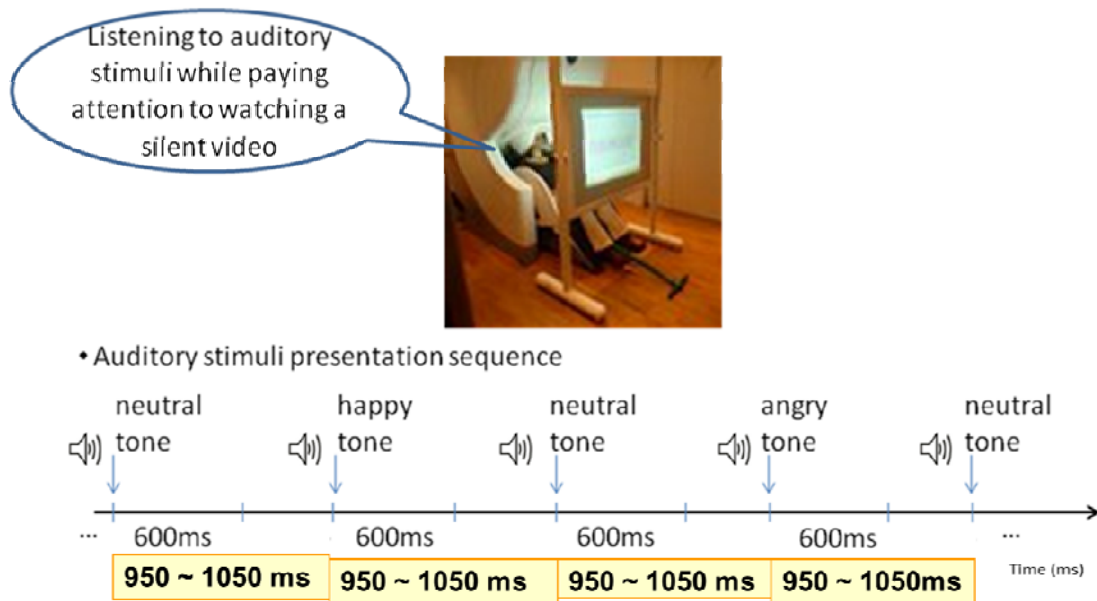
3.1.8 統計檢定分析

最後我們將整合三個子計畫所得到之腦造影數據，進行多因子變異數分析與關聯性分析，探討：
1) 不同月經期及相應賀爾蒙改變是否造成原發性痛經患者神經網路功能性連結改變；2) 探討不同基因亞型的原發性痛經患者與健康女性間神經網路功能性連結差異。

3.2 子計劃一進行步驟

3.2.1 情緒性音調誘發不匹配腦磁波實驗

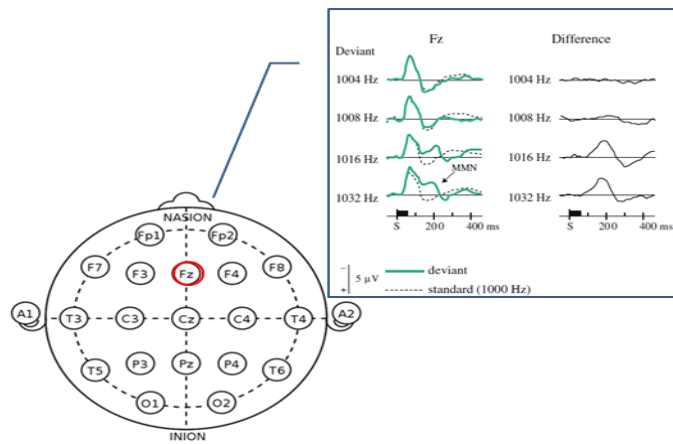
本研究在實驗中將會要求受試者專注於影片上並忽略所聽見的聲音。共有兩個段落的作業，每個段落為觀看無聲音影片。共有四種不同情緒性音調（生氣、快樂、哀傷、痛苦）誘發不匹配腦波，每個情緒性音調皆與中性無情緒聲音交錯播放。每個聲音呈現 600 毫秒，兩個聲音間會有 950~1050 毫秒的間隔。每個段落會先撥放中性的聲音至少 15 次，使受試者習慣中性無情緒的聲音，接著再開始撥放情緒性音調。在一個段落內，中性聲音會播放 200 次(50%)，四種不同情緒性音調會各自播放 50 次 (12.25%)，總共會有 400 次的聲音刺激。段落間會讓受試者休息一分鐘。實驗設計如下圖所示。



圖：情緒聲音誘發不匹配腦磁波實驗設計與刺激材料呈現序列圖。

3.2.2 量測腦磁波訊號

實驗進行中，受試者將被要求以舒服的姿勢坐在放置在有磁場阻隔之房間內（shielding room），同時邀求受試者眼睛微張及身體盡量不要動，並專心注意視覺刺激。每一刺激皆為情緒臉的圖形，利用投影機將刺激材料投影至雜訊遮蔽室(shielded room)裡的布幕，每個視覺刺激亮度是一樣的，布幕會放在受試者前方以視覺範圍內最清楚的地方。資料收取時間為刺激出現前 100 毫秒至出現後 500 毫秒。不同情緒的視覺材料隨機出現，兩次視覺刺激之間的時間前面實驗設計裡已提過。為增加統計量及分析視覺傳輸路徑的可能性，我們將腦電磁波資料取樣率設為 1000Hz (sampling rate)。儀器部分將會使用位於台北榮總整合性腦功能研究小組之腦磁圖儀(306 channels, Vectorview, Elekta, Finland)以及該儀器相容之腦電波擷取。



圖：誘發不匹配負波之腦電波研究。在接受「標準」聲音刺激及「變異」聲音刺激時不匹配負波反應。

(圖片修改自 Duncan CC. et al, Clin Neurophysiol. 120 (11) :1883-908. 2009)

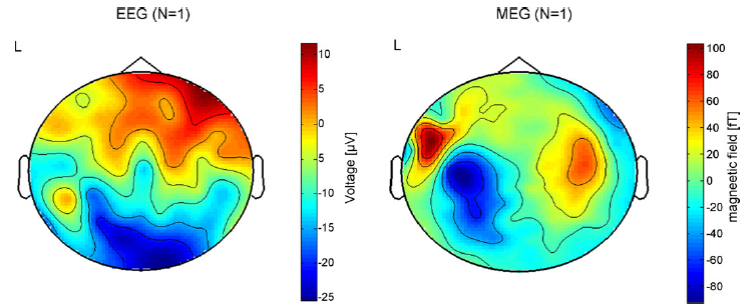
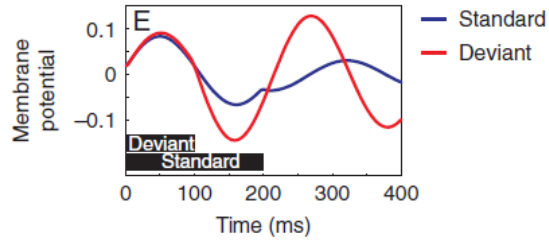
3.2.3 腦波訊號前處理

由於腦電磁波訊號十分微弱，所以週遭環境對量測訊號的干擾相形之下就顯得非常巨大，因此濾除雜訊，以提供較佳的訊雜比訊號對於後續的不匹配負波與腦磁波訊號分析與活動源時間序列估算相當重要。實驗中所測量得的腦電磁波訊號除了來自於大腦皮質區的神經元活動外，尚包含數種我們不希望得到的訊號源：事件非相關訊號、電路雜訊、環境背景雜訊、基準參考之變異、及生物體本身非腦波訊號等，有待我們加以去除，以下將一一說明：

1. 同步平均：當人體受到外界刺激時所誘發腦部相關皮質區之神經元活化而產生腦磁波訊號之變化，這種腦波訊號具有時間固定(time-locked)、相位固定(phase-locked) 之特性，因此可根據刺激激發時間點(stimulus on-set time)，利用多筆資料之同步平均將與事件非相關之腦波訊號及高斯雜訊濾除，以提高訊雜比。
2. 基準參考修正 (baseline correction)：另外，即使是休息狀態下，大腦也不曾停止活動，因此如果我們直接利用所量測得的訊號大小當成事件相關腦神經元活化之程度，將會有錯誤的解讀，因此可在所量測的腦磁波訊號時間序列中定義一段適當的時間區段當作基準參考點(baseline)，再將我們感興趣的時序訊號減去基準參考點的值，如此便可用來正確地估算事件相關之腦神經活動訊號。
3. 眼動濾除 (eye movement/blinking rejection)：由於在測量腦磁波的同時，受試者轉動眼球及眨眼等眼部運動會發出很強的電生理訊號，因此需要經過眼動濾除，將眼部運動對訊號的干擾去除：在受試者的眼部周圍貼上電極，偵測眨眼及動眼的訊號，並將這段時間量測的腦磁波訊號去除。

3.2.4 不匹配腦磁波分析

我們將會先以傳統事件誘發電位分析方法驗證不匹配負波的存在性及與文獻發現的一致性：將中性情緒音調(標準聲音)誘發腦波與情緒性音調(生氣、快樂、哀傷、痛苦其中之一) 誘發腦波相減即可獲得不匹配負波與腦磁波。預期可得訊號如下圖所示：



圖：(上)典型不匹配負波示意圖；(下)精神分裂症病患不匹配負波與腦磁波範例。

3.2.5 傳統腦波訊號源分析-等效電流偶極估測

等效電流偶極估測方法希望由正向模型所預估之腦電波與實際量測到的資料之間的誤差愈小愈好，亦即這種方法的目標在

$$\min_{\mathbf{G}, \mathbf{q}} \|\hat{\mathbf{G}}\hat{\mathbf{q}} - \tilde{\mathbf{V}}\|,$$

其中 $\tilde{\mathbf{V}}$ 為一組頭皮電位/磁通量測值向量， $\hat{\mathbf{G}}$ 為估測的電流偶極參數 $\hat{\mathbf{q}}$ 所計算的利益矩陣 (gain matrix)。這種方法的缺點在於必須事先知道總共有幾個活化源，並需要較高的訊雜比方才能得到準確的估算結果。同時，由於這種方法假設活化源的位置只集中在一個點上，由於腦神經元在活化時並不是單一神經元的活動，而是眾多相關神經元活動時所呈現出來的整體效應，因此較合理的假設應該是神經活化區域廣泛分佈在腦部中。基於這樣的假設，研究學者提出線性估測方法，期望針對分佈在所有可能的活化空間 (source space) 上的每一點，均估算其神經元活化的大小，這類方法的目標函式可訂為：

$$\min_{\mathbf{q}} \mathbf{q}^T \mathbf{W} \mathbf{q}, \text{ subject to } \tilde{\mathbf{V}} = \hat{\mathbf{G}}\hat{\mathbf{q}},$$

其中 \mathbf{W} 為一正定矩陣 (positive definite matrix)。這類方法的缺點在於實際未知數 (電流偶極參數) 的數量遠大於腦電波電極頻道數，亦即 $\tilde{\mathbf{V}} = \hat{\mathbf{G}}\hat{\mathbf{q}}$ 這個 constraint 所代表的線性方程組是 underdetermined，因此在最小化 $\mathbf{q}^T \mathbf{W} \mathbf{q}$ 的過程中，會盡量尋求活化源的絕對值量總和較小的解。由於在頭皮處所量得之電位的大小和該處與活化源之間的距離平方成反比，因此對相同的量測值 $\tilde{\mathbf{V}}$ 而言，距離頭皮較近處的活化源的量較小，因此這種方法所求出的活化源會傾向位

於活化空間表面，而無法正確估算腦部深層的活化源大小。

3.2.6 腦波訊號活化源時空分佈重建

本計畫將採用我們先前所開發之純量型式光束構成法 (beamforming) 估測腦皮質神經活化之顯著性分佈圖。該方法給定一個參數為 $\theta = \{\mathbf{r}, \mathbf{q}\}$ 的單位偶極 (unit dipole)，其中 \mathbf{r} 表示偶極的位置而 \mathbf{q} 表示偶極的方向，導場向量 (lead field vector) \mathbf{l}_θ 表示當該偶極存在時，腦外的 N 個感測器量測得之訊號： $\mathbf{l}_\theta = \mathbf{L}_r \mathbf{q}$ ， \mathbf{L}_r 是利用正向模型所計算得到對應於位置 \mathbf{r} 的增益矩陣 (gain matrix)。腦磁波訊號 $\mathbf{m}(t)$ 是由種成份所組成： $\mathbf{m}(t) = \mathbf{m}_\theta(t) + \mathbf{m}_n(t)$ ，其中 $\mathbf{m}_\theta(t) = \mathbf{l}_\theta s_\theta(t)$ 表示由參數 θ 的活動源 $s_\theta(t)$ 所產生的，而 $\mathbf{m}_n(t)$ 表示由雜訊和其他位置的活動源所產生的腦磁波訊號之總和。純量型式光束構成法運用空間濾波來將有興趣的位置之訊號與其他來源的訊號分離，當活動源的參數為 θ 時，該位置的空間濾波器 \mathbf{w}_θ 可濾出訊號 $y(t)$ ： $y(t) = \mathbf{w}_\theta^t \mathbf{m}(t)$ 。為求其接近活動源訊號 $s_\theta(t)$ ，可利用單位增益限制 (unit gain constraint) 與最小變異數標準 (minimum variance) 的概念，此時可推導出： $y(t) = \mathbf{w}_\theta^t \mathbf{m}(t) = s_\theta(t) + \mathbf{w}_\theta^t \mathbf{m}_n(t)$ 。可發現在單位增益限制下，雖然可以逼近活動源訊號 $s_\theta(t)$ ，但仍必須降低其他活動源的影響， $\mathbf{w}_\theta^t \mathbf{m}_n(t)$ ，此等同於最小化 $y(t)$ 的變異數，因此最佳的空間濾波器 $\hat{\mathbf{w}}_\theta$ 可以用下式計算求得：

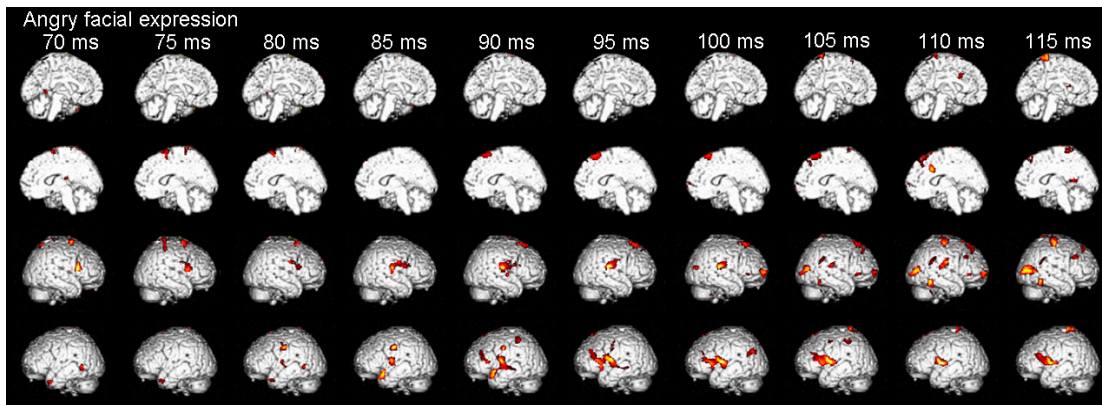
$$\hat{\mathbf{w}}_\theta = \frac{(\mathbf{C} + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{l}_\theta}{\mathbf{l}_\theta^t (\mathbf{C} + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{l}_\theta}$$

其中 \mathbf{C} 是由 $\mathbf{m}(t)$ 求得的共變異數矩陣， \mathbf{I} 則是單位矩陣 (identity matrix)。腦皮質神經活化之顯著性 F 統

計量則可由下式計算得知： $F_\theta = \frac{\{\mathbf{w}_\theta^t \mathbf{C}_a \mathbf{C}_a^t \mathbf{w}_\theta\}^{\frac{1}{2}}}{\{\mathbf{w}_\theta^t \mathbf{C}_c \mathbf{C}_c^t \mathbf{w}_\theta\}^{\frac{1}{2}}}$ 。同時，利用建構的最佳的空間濾波器 $\hat{\mathbf{w}}_\theta$ 可重建特

定皮質區 θ 的時間序列： $y_\theta(t) = \mathbf{w}_\theta^t \mathbf{m}(t)$ 。

當我們所選取的活動狀態區間為連續時，則所計算出來的顯著性差異分佈圖便為一動態空間分佈序列圖 (spatiotemporal map)，下圖為目前我們利用伽瑪振盪 (gamma oscillation) 腦磁波訊號探討在早期視覺歷程中處理生氣人臉情緒表情之腦神經網路空間分佈圖，由此可觀察到不同腦區隨著時間的活動變化。本研究我們擬採用該方法學，以估測情緒性音調誘發不匹配腦波的腦神經網路空間分佈圖。



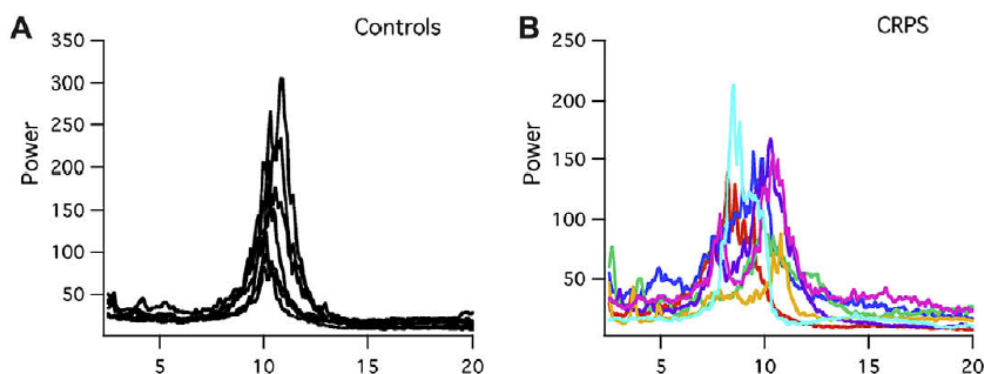
圖：腦磁波伽瑪振盪活動隨著時間序列改變 (70ms-115ms) 造成神經網路改變情形。

3.3 子計劃二進行步驟

針對視丘-皮質節律異常的致病模型，我們將採取以下兩種方法來分析，首先執行全腦神經磁性活性(neuromagnetic activity)的功率頻譜分析(power spectrum analysis)，以觀察在原發性痛經患者是否有因低頻神經元振盪而造成在低頻頻帶(如 theta 頻帶)功率上升的現象，再來藉由獨立成分分析的方法，定位出低頻振盪的神經訊號來源，我們預期相較於健康無痛經的女性，原發性痛經的患者在低頻頻帶的功率會相對增加，且可定位於與經痛位置相關的初級或次級體感覺皮質(primary or secondary somatosensory cortex)；此外，我們在 2009 年以正子掃描(positron emission tomography, PET)顯示原發性痛經患者在視丘-眶額葉(orbitofrontal cortex)-前額葉區(prefrontal cortex)的葡萄糖代謝升高，因此我們也預期可將低頻神經元振盪定位於與疼痛的情感成分相關的前額葉或眶額葉，觀察低頻神經元振盪與葡萄糖代謝增加的相關性。

3.3.1 功率頻譜分析(power spectrum analysis)

我們將使用 multi-taper 方式執行傅立葉轉換(Fourier transformation)，來計算所有生理頻率範圍內之功率值，此一方法已被證實可提供變異值較小的功率值估計。以五秒鐘為一區段來分析休息狀態的腦磁波訊號，由第零秒開始以每隔二點五秒的時間往下推移，計算此五秒鐘間隔之內每個頻率的功率值，取對數後再做平均，可得到較穩定的功率值估計，再將每位受試者的功率頻譜圖在 1Hz 處做標準化(normalization)的動作，以去除每位受試者腦部與腦磁圖感應器距離不同所造成的干擾(下圖)。



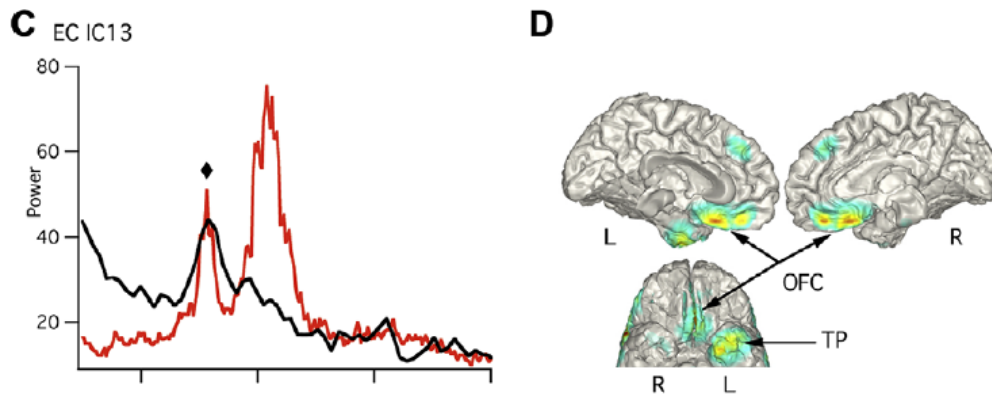
圖：全腦的功率頻譜(power spectrum)平均分佈曲線。橫軸代表頻率，縱軸代表功率。左圖的七條黑線代表七位健康受試者的功率頻譜曲線，右圖的七條色線代表七位第一型複雜局部疼痛症候群病患的功率頻譜曲線。(圖片摘錄自 Walton et al., *Pain*. 150, 41-51, 2010)

3.3.2 獨立成分分析(independent component analysis, ICA)

我們將使用 Infomax EEGLab 軟體來進行全腦腦磁波訊號的獨立成分分析，每個被分離出來的獨立成分(independent component, IC)都會有獨立不同於彼此的電磁訊號特徵，每個獨立成分都會有一個投射變異值(projected variance)，投射變異值愈低者，代表此一獨立成分對於全腦腦磁波訊號的貢獻度愈大。

在每位受試者所有的獨立成分(IC)中，我們依下列標準來挑選適當的獨立成分以定位到受試者的腦部活化區域分布圖：

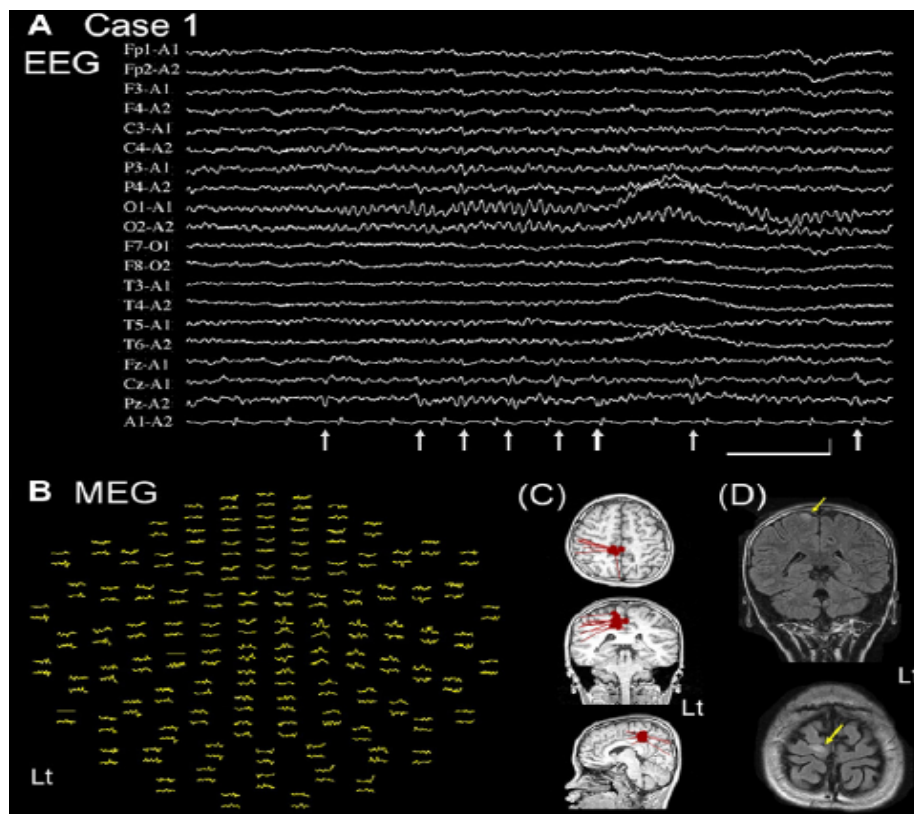
- (1) 此獨立成分的訊號在感應器的分佈有雙極磁性分佈(bipolar magnetic configuration)。
- (2) 此獨立成分的頻率分佈以低頻頻帶(theta and delta frequency)為主，且與全腦的功率頻譜分佈圖的低頻尖峰相符合。
- (3) 此獨立成分的投射變異值最低者將此篩選出的獨立成分以我們先前所發展的以光束構成為基礎之活化元估算技術投射於建構好的大腦灰質模板上以做定位(範例請見下圖)。



圖：腦磁波-獨立成分分析範例。左圖：經過挑選的獨立成分(IC13)的頻率分佈曲線(黑線)與全腦的功率頻譜分佈圖(紅線)的低頻尖峰相符合；右圖：將此獨立成分以 FOCUSS algorithm 投射於建構好的大腦灰質模板上，可定位於眶額葉(OFC)及左側顳極(temporal pole)。(圖片摘錄自 Walton et al., *Pain*. 150, 41-51, 2010)

3.3.3 時間-頻率分析方法(time-frequency analysis)

近年以來，時間-頻率分析方法已被廣泛地應於分析腦電圖及腦磁圖訊號，主要被用來評估腦中呈現節律性的活性變化。針對腦電圖及腦磁圖所收集到的訊號做短時間傅立葉轉換(short-time Fourier transform, STFT)，將訊號分成數個較短且連續的時間區段做序列性的快速傅立葉轉換(fast Fourier transform, FFT)，經由此方法可用來推算腦中訊號的時間-頻率成分，從而推估其在腦中的空間分布，將所欲探索的頻譜(frequency spectrum)如阿法頻帶(alpha band)或貝他頻帶(beta band)從背景的頻率分離出來，將其投射到腦結構影像後，便可對訊號源做立體定位。等效電流偶極模型(equivalent current dipole model)配合時間-頻率分析方法目前已被證實可應用於臨床癲癇(epilepsy)病患之腦病灶(epileptogenic foci)定位及術前評估 (如下圖)。



圖：此病患為一 13 歲的男孩，自 10 歲開始發生癲癇。圖 A：腦電圖在 Fz 及 Cz 電極處可見腦部異常的放電(白色箭頭處)。圖 B：腦磁圖可見在右側之額葉區域有異常的放電。圖 C：經由等效電流偶極的分析方法可將異常放電的位置定位於右側之初級運動區(primary motor area)[紅點]。(圖片摘錄自 Shiraishi, *Brain & Development*. 33, 276-281, 2011)

3.3.4 時頻同調性訊號源造影

本計畫將採用最大相關性光束構成法去估測同調性(coherence)訊號源,先利用小波(Morlet wavelet)分析法將原始來源訊號與一參考訊號轉換至時頻(time-frequency)範圍,再計算兩兩訊號的小波係數同調性的程度。在有做作業的情況下,我們限制在時頻域中的同調性是事件相關的,也就是特定時頻分析的來源訊號在每次作業中具有相同統計特徵。在這種情況下,重複地執行同樣作業以達到統計意義,每次執行一次,稱做一個試驗(trial)。總而言之,提出的方法主要是用以光束構成法為基礎建構時頻同調性訊號造影。

我們將採用小波分析法以避免傅立葉的限制(例如:需要穩定訊號),雖然短時傅立葉(short-time Fourier analysis)分析也具有這項優點,但由於短時傅立葉分析法窗函數是固定的,小波分析則可以動態調整適當大小窗函數,所以小波分析更具彈性。實際上,小波轉換(Morlet wavelet transform)所指定的參考信號為,

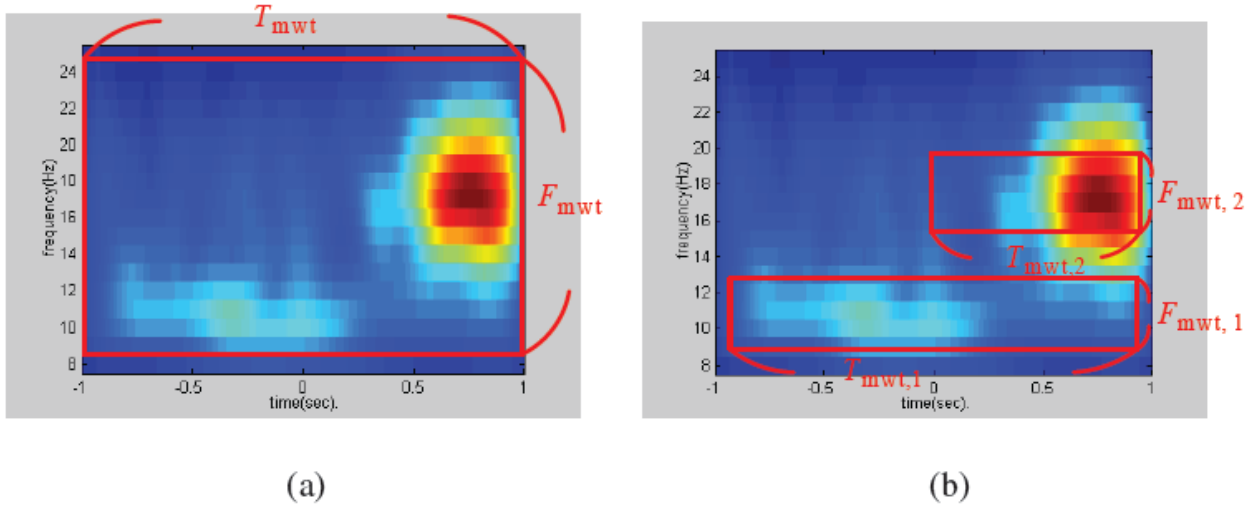
$$V_{ref} = \varphi\{S_{ref}^T\}$$

$$V_M = \varphi\{M^T\},$$

V_{ref} 表示 $(T_{mwt} \times F_{mwt}) \times 1$ 向量,包含參考信號的小波係數在想要觀察的時間段有 T_{mwt} 樣本點,興趣頻率有 F_{mwt} 樣本點。 $\varphi\{\}$ 表示小波轉換, $\varphi\{M^T\}$ 轉換 M 陣列每一列, V_M 是 $(T_{mwt} \times F_{mwt}) \times N$ 陣列,每一列表示每一個感應器(sensor)的小波係數。對每一試驗(trial)而言,在小波範圍中自相關陣列(auto-correlation matrix) $D_{mwt,i}$ 可以計算成

$$D_{mwt,i} = V_{M_i}^T V_{M_i}^*$$

圖:在時頻圖上選擇興趣區域的範例。兩圖都是一給定信號的時頻圖,選擇某一段小波係數範圍當作興趣區域以計算其



相關係數。(a) $T_{mwt} \times F_{mwt}$ 長方形窗。(b)兩個時頻圖的興趣區域不連續。圖上只是簡化表示時頻圖,實際上,當我們選取的時頻圖是有包含複數小波係數。

所以感應器訊號和參考訊號的交叉相關陣列(cross-correlation matrix) $D_{c,mwt,i}$ 平方,在小波範圍中可以

表示為

$$D_{c,mwt,i} = V_{M_i}^T v_{ref}^* v_{ref}^T V_{M_i}^* .$$

為了計算事件相關時頻同調性，我們要計算自相關陣列 D_{mwt} 、交互相關陣列 $D_{c,mwt}$ ，表示成下列式子

$$D_{mwt} = \frac{1}{N} \sum_{\forall i} D_{mwt,i}$$

$$D_{c,mwt} = \frac{1}{N} \sum_{\forall i} D_{c,mwt,i} ,$$

之後再將 D_{mwt} 和 $D_{c,mwt}$ 代入最大相關性光束構成法去建構兩兩訊號的時頻同調性造影。

在時頻圖中選擇興趣小波係數(interesting wavelet coefficients)，由圖上的例子，我們選擇不連續的範圍， V_{ref} 的維度是 $(T_{mwt,1} \times F_{mwt,1} + T_{mwt,2} \times F_{mwt,2}) \times 1$ ，同樣地， V_M 是 $(T_{mwt,1} \times F_{mwt,1} + T_{mwt,2} \times F_{mwt,2}) \times N$ 陣列。我們在時頻圖上選擇興趣範圍是窄頻的情況下，像上圖(b)底下的紅框框範圍，這樣的方法有點類似同調性訊號源動態造影(Dynamic Imaging of Coherence Source)(Gross et al., 2001)。

總結一下時頻同調性訊號源造影流程，首先，選擇興趣範圍，將參考訊號 S_{ref} 用小波分析法從時域轉換成時頻表示法。同樣的步驟也用在每一次試驗， M_1, M_2, \dots, M_k ，如果有 k 個試驗數。目前為止，選擇係數 S_{ref} 及 M_i ，在每一次試驗中，我們計算了 $D_{mwt,i}$ 及 $D_{c,mwt,i}$ 。接著平均所有試驗的自相關陣列及交叉相關陣列，得到 D_{mwt} 及 $D_{c,mwt}$ 陣列。再將兩陣列代入最大正規化相關光束構成法找出參考訊號在興趣時頻域下同調性的訊號源。流程圖如下圖。

3.3.5 休息狀態下的靜態腦神經網路

建構休息狀態網路主要分成感應器階段(sensor-level)及訊號源階段(source-level)，先取 2 秒休息狀態網路資料，利用時頻(time-frequency)分析選定所要觀察的頻率(例如阿爾發波 8-12 Hz)，接著利用同調性分析及相位同步分析找出 102 個位置上，兩兩數值較大的連接因子，畫出拓譜圖分佈。再利用低頻高頻相位耦合分析法，觀察在哪些區域同步震盪。利用先前步驟找出顯著的時間段及顯著的頻率範圍，利用純量式光束構成法估側腦皮質神經活化之顯著分佈圖，將文獻所提五種休息狀態網路(預設網路、注意力網路、聽覺網路、視覺網路、自我參照心理網路)區域當作興趣叢集區域(clusters of interest, COIs)，利用多重迴歸分析(Multiple Regression Analysis)方法，五個 COIs 被當作自變項，另外再加其他參數(例如總活動平均值、體積大小、白質大小、旋轉參數)作為自變項，去估算個別隨著時間變化的迴歸模型。迴歸會符合五個 COIs 得到標準化的迴歸係數(Beta) 值，稱為線性符合功能性連結(linear fits of functional connectivity)。計算迴歸係數的 one-sample t-test 群組所代表的功能性連結(Rotarska-Jagiela et al., 2010)。

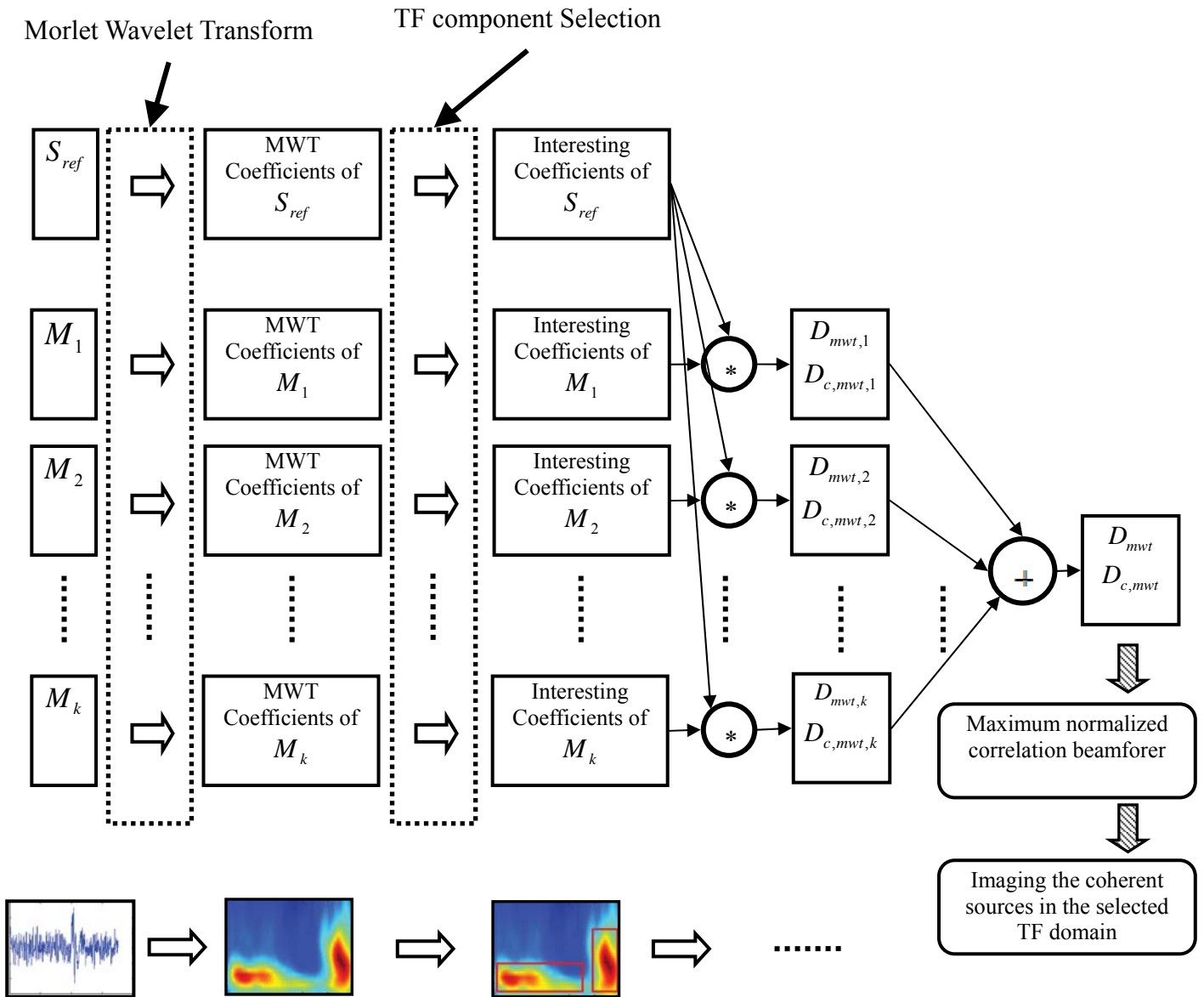


圖:事件相關時頻同調性造影流程。

3.4 子計劃三進行步驟

3.4.1 建構大腦功能性連結網路圖

目前大家都知道，當人類在執行一些認知作業時，大腦不同區域皮質區的不同震盪扮演著功能性連接的角色。過去研究發現許多功能性連接的不正常和一些神經退化疾病或精神疾病有關，例如多發性硬化症(Cover et al., 2006)、輕度認知障礙(Mild Cognitive Impairment)(Stam et al., 2003)、阿茲海默症(Stam et al., 2002, 2006)和精神分裂症(Rotarska-Jagiela et al., 2010)。所以本研究想根據震盪(oscillations)的特性，也就是振幅及相位，利用不同的分析方法，例如同調性(coherence)、相位同步(phase synchronization)和跨頻率耦合(cross-frequency coupling)分析法，來建立大腦功能性連結網路圖。

3.4.1.1 頻譜同調性分析法

在所給定頻率範圍中，頻譜同調性(spectral coherence) 是表示腦磁波儀器選擇兩兩感應器的訊號相關性數值 (Rappelsberger et al., 1988)。此同調性數值計算公式如下：

$$Coh_{xy}(\lambda) = |R_{xy}(\lambda)|^2 = \frac{|f_{xy}(\lambda)|^2}{f_{xx}(\lambda)f_{yy}(\lambda)}$$

分子包含兩感應器訊號 x 及 y 的交叉頻譜(cross-spectrum) f_{xy} ， λ 表示頻率，分母表示訊號 x 及 y 各自的自相關頻譜(auto-spectrum) (f_{xx} 及 f_{yy})，則同調性數值相當於相關係數 R 的平方。數值會介於 0 至 1 之間，0 表示無相關，1 表示最大相關。如同上面所提，腦波頻率的功能性連接，就是將兩兩感應器訊號做結合所算出，最後全部感應器的組合，算出一個總同調性數值。主要資料處理流程如下：

- 每一個試驗，計算成對感應器的同調性數值。給定頻率範圍分成 delta (0.5-4 Hz), theta (4-7 Hz), alpha1 (8-10 Hz), alpha2 (10-13 Hz), beta1 (13-20 Hz), beta2 (20-30 Hz), gamma (30-40 Hz)。
- 計算總同調性數值平均。
- 不同群組中，同調性數值統計上是否有顯著差異。

3.4.1.2 振盪相位同步分析法

(a) 相位鎖定(Phase locking Value, PLV) [59]: 在某一個頻率範圍下，測量兩兩訊號間落後相位(phase lag)的穩定性，先求出兩訊號的瞬時相位 $\phi_1(f, t, n)$ 和 $\phi_2(f, t, n)$ ，f 表示頻率，t 表示時間，n 表示試驗數，則相位差可以定義如下：

$$\theta(f, t, n) = \phi_1(f, t, n) - \phi_2(f, t, n)。$$

接著計算相位鎖定數值(PLV)，將所有試驗數的相位差相加後求出平均值：

$$PLV(f, t) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp(i\theta(f, t, n)) \right|，$$

N 表示總試驗數。得到的相位鎖定數值是介於 0 至 1 之間，表示兩訊號間同步性的程度。

(b) 事件相關交叉同調性(Event Related Phase Cross Coherence, ERPCOH)。公式定義如下(Delorme and Makeig, 2004)：

$$ERPCOH^{a,b}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{F_k^a(f, t)F_k^b(f, t)^*}{|F_k^a(f, t)F_k^b(f, t)|}，$$

$F_k^b(f, t)^*$ 表示 $F_k^b(f, t)$ 共軛複數。此交叉同調性數值也是介於 0 和 1 之間。0 表示無同步性，1 表示完全同步。

3.4.1.3 跨頻率耦合分析法

在同一時間，同一個位置，不同頻率(f_1, f_2)之間的共振，稱為跨頻率耦合(cross-frequency coupling)。跨頻率耦合方法有計算兩訊號不同頻率功率譜(power spectra)之間的關係(Bruns and Eckhorn, 2004; de Lange et al., 2008)，包括：不同頻率相位之間的關係(Palva et al., 2005; Schack et al., 2005)，與不同頻率低頻相位對高頻高頻的影響(Canolty et al., 2006)。

(a) 跨頻率相位-振幅耦合(cross-frequency phase-amplitude coupling)技術：低頻震盪的相位不只是和

高頻相位同步，還會和高頻振幅同步。一開始這種現象是從老鼠的海馬迴和猴子的聽覺皮質發現。目前相位-振幅耦合(phase-amplitude coupling)在人類腦電波實驗也有看到。雖然目前造成此現象的機制並不是很清楚，但暗示著低頻震盪相位反映著大腦區域細胞膜電位改變的現象，也因此改變神經興奮性，影響此區域高頻震盪的振幅。本研究想採用調整指數(Modulation index, MI)是用來表示在兩個不同頻率之間交叉耦合的程度(Tort et al., 2008)。其計算步驟如下：

- 首先，先將原始訊號 $X_{raw}(t)$ 濾到低頻 f_p 及高頻 f_A ，再將兩過濾訊號 $X_{fp}(t)$ 及 $X_{fA}(t)$ ，經過希爾伯(Hibert)轉換後，得到 $\phi_{fp}(t)$ 低頻相位， $A_{fA}(t)$ 高頻振幅包絡線(amplitude envelope)。

- 重新組合訊號為 $[\phi_{fp}(t), A_{fA}(t)]$ 。

- 將 $\phi_{fp}(t)$ 每隔 20 度為一單位，分成 18 個(0 度至 360 度)，在每一個單位 j 上計算 $A_{fA}(t)$ 的平均值。符號記為 $\langle A_{fA} \rangle_{\phi_{fp}}(j)$ 。

- 計算熵(entropy)值 H ，定義如下：

$$H = -\sum_{j=1}^N P_j \log P_j ,$$

$N=18$ 且 P_j 為

$$P_j = \frac{\langle A_{fA} \rangle_{\phi_{fp}}(j)}{\sum_{j=1}^N \langle A_{fA} \rangle_{\phi_{fp}}(j)} .$$

- 利用最大可能熵值 H_{\max} 正規化 H 值可以得到調整指數(MI)，因為均勻分配(uniform distribution) $P_j = \frac{1}{N}$ ，所以 $H_{\max} = \log N$ ：

$$MI = \frac{H_{\max} - H}{H_{\max}} .$$

MI 值 0 表示缺乏相位-振幅調整因子，較大的 MI 值表示具有強大相位-振幅調整因子。

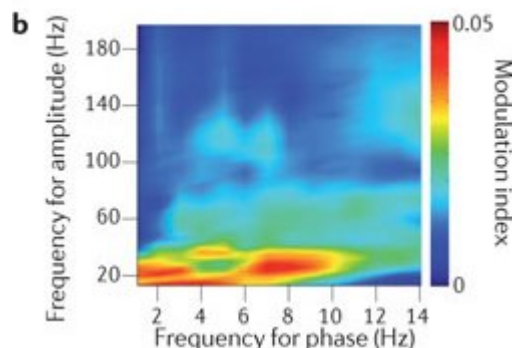


圖:跨頻率耦合分析的例子:執行工作記憶(Fell and Axmacher., 2011)。

(b) 跨頻率相位-振幅耦合技術(cross-frequency phase-amplitude coupling)(Palva et al., 2005)：相位同步也常出現在不同頻率的震盪，最常見的就是”m:n 相位耦合”或”m:n 相位同步”。相位同步讓我們知道完整週期的現象，也可知道低頻震盪相位鎖定高頻單一週期的相位(如圖)。基本上，兩種不同頻率是整數關係，例如 5Hz 西塔(theta)波和 40Hz 伽馬(gamma)波是 1:8 相位

耦合。另一個例子，0 度伽馬波相位會被 0 度、45 度、90 度、135 度、180 度、225 度、270 度和 315 度西塔波相位鎖定。類似 1:1 相位同步，當 n 次低頻震盪和 m 次高頻震盪相位差的分佈就是稱做 $m:n$ 耦合(例如，8 倍西塔波相位和 1 倍伽馬波相位)。

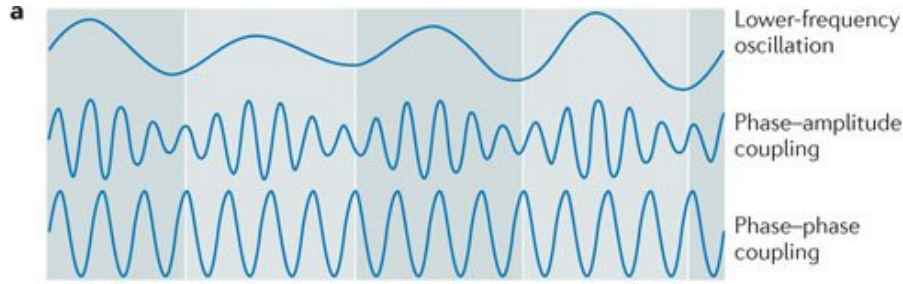


圖:兩個高頻震盪和低頻震盪相位相關的範例示意圖

任兩個不同頻率 f_x 及 f_y ，當他們的相位差為 $\omega_{n,m} = n\theta_x - m\theta_y$ 不是均勻分布(uniformly distributed)時， θ_x 及 θ_y 分別為 x 及 y 的相位，則頻率 f_x 及 f_y 相位比率為 $nf_x = mf_y$ ，稱為 $n:m$ 相位同步。我們估計非亂數相位次序(nonrandom phase ordering)使用相位鎖定因子(phase-locking factor, PLF)，頻率比率給定 $n=1$ 及 $m=1-6$ ，對 N 個複數 Z_i ，則 PLF 為 $\sum Z_i / N$ 。

3.4.2 利用最大相關性光束構成法建構動態功能性連結神經網路分佈圖

本研究中擬採用以下目標函式計算活動源訊號和參考訊號之間的關聯性:

$$R_\theta = \frac{\{\mathbf{w}_\theta^t \mathbf{C}_{am} \mathbf{C}_{am}^t \mathbf{w}_\theta\}^{\frac{1}{2}}}{\{\mathbf{w}_\theta^t \mathbf{C}_m \mathbf{w}_\theta\}^{\frac{1}{2}} E\{|\mathbf{a}(t)|^2\}^{\frac{1}{2}}}$$

其中 $\mathbf{a}(t)$ 是由使用者選定的參考訊號， \mathbf{C}_m 是用 $\mathbf{m}_c(t)$ 所算得的共變異矩陣， \mathbf{C}_{am} 是量測訊號 $\mathbf{m}_c(t)$ 和參考訊號 $\mathbf{a}(t)$ 的交叉共變異矩陣(cross-covariance matrix)。因此可藉由 R_θ 的數值便可指出參數 θ 的活動源與參考區域的訊號之間相似性的顯著程度。我們將掃描整個腦部來計算各個位置的活動即可得到腦部各區域活動和參考區域活動之相關程度。若欲分析神經網路的動態相關性分佈圖，可選擇較短時段的參考訊號，除此之外，參考訊號的時間區間和 $\mathbf{m}_c(t)$ 的時間區間不需相同，甚至可進一步求取一連串不同時間點的相關性分佈圖，流程如下圖所示。

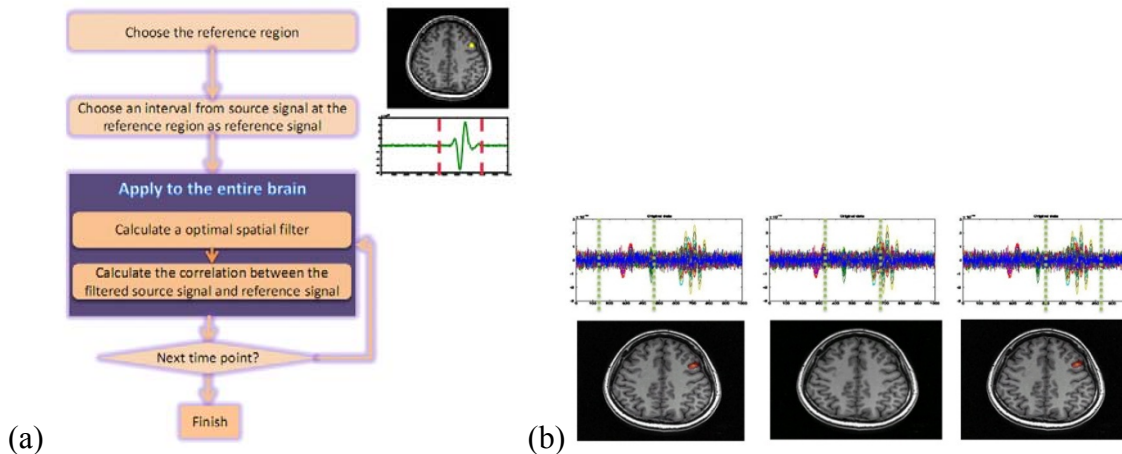


圖: (a) 相關性研究流程圖。首先使用者選擇一個參考區域，第二步用訊號源重建的方法求出參考區域的活動源訊號或使用獨立成份的時序訊號，從這些訊號中挑選一段時間做為參考訊號，第三步是使用者使用最大化相關性光束構成法求得某一

時間段的腦磁波訊號和參考訊號的相關性，接著不斷重複第三步直到所有時間段的訊號都已經用來計算過相關性，如此使用者便可得到(b)動態相關性分佈圖。

3.4.3 結構性磁振造影影像擷取與處理

我們計劃使用陽明大學裝置之3T磁振造影儀取得受試者的腦部結構影像。正式掃描會由專業放射師操作並在掃描前協助受試者先更衣並取下身上所有金屬與畏磁性物品（如信用卡）並裝置護耳耳塞後方可進入掃描室。

我們將利用SPM (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London)軟體，分析所得之腦結構圖當作腦磁波信號分析之事前資訊。

3.4.4 探討情緒性音調不匹配腦波之腦神經網路模型

受試者經過前面所述之實驗過程後，我們可得到情緒性音調誘發不匹配腦波訊號，經由以上所述方法估測腦皮質活化源時空分佈與動態功能性連結神經網路分佈圖，並配合受試者個別的磁振造影結構影像利用SPM 所提供的工具扭轉到樣版空間，使其可與腦波和結過性磁振造影影像座標系統對位整合，同時可算出其個別體素(voxel)從樣版空間對應到Talairach 空間的座標位置，以提供後續統計時所需資訊。

本研究擬利用群組統計分析：利用3-way ANOVA 比較在實驗中不同情緒性音調(生氣、愉快、哀傷、痛苦)在月經期以及排卵期時對於原發性痛經與正常婦女之不匹配腦波反應的差異性。再利用 post-hoc t-test 事後檢定分析法去檢定組間差異。主要觀察不匹配誘發反應變化時間點為：1)聽覺刺激後100-175 毫秒的早期誘發腦波；2)聽覺刺激後 250-280 毫秒的晚期誘發腦波(P3a)。藉由觀察誘發腦波的變化可得荷爾蒙濃度(不同月經週期)對於前注意聽覺處理歷程(pre-attentive auditory processing)大腦神經網路之影響，以及此網路如何受到情緒性音調之影響。

另一個建構事件相關大腦網路的方法則是選定時間段，特定頻率，代入純量式光束構成估測皮質神經活化之顯著性分佈圖，將時域訊號源資料轉換成頻譜訊號源資料，運用跨頻率耦合分析法，觀察生氣音調情況下，非誘發腦波在不同經期下，低頻和高頻功能性耦合的大腦網路分佈圖。

結果與討論 (含結論與建議)

101 年度本研究計畫預計收錄每組各 60 位原發性痛經患者組與健康對照組。本研究團隊非常積極努力招募受試者並妥善安排各項實驗執行流程，同時各項實驗也在克服種種困難後，完成量測儀器測試、刺激材料建構與實驗流程測試，包含：心理測量評估、荷爾蒙量測、心律變異性檢測、基因分析、休息態腦磁波實驗、與情緒性音調不匹配腦磁波實驗等。實驗資料蒐集迅速，高度團隊合作實屬難得。截至第二年(101 年度)計畫執行期間(計畫經費核下並正式開始執行計畫為 100 年 10 月至 102 年 7 月底共計一年十個月)，我們所蒐集的受試者人數分別為：完成所有實驗的原發性痛經患者組有 50 位、健康對照組有 62 位；實驗進行中的原發性痛經患者組有 27 位、健康對照組有 16 位。特別說明的是收案至今痛經組中大約有三分之一患者具有經前症候群或經前不悅症等合併症。有鑑於痛經患者中具有高比例經前症候群或經前不悅症等合併症，因此我們特別將去年(100 年)原規畫的兩年期計畫重新規畫為今年(101 年度)的三年期計畫，以期在兩年半內能夠收案到足夠無合併症之原發性痛經患者人數。由於目前純痛經而無合併症患者人數有限，因此在本進度報告裡基於統計效力考量並未將合併症患者排除在外。初步資料分析結果將分別陳述如下。

(1) 受試者背景資料

1.1 基本資料

本研究招募之受試者除了原發性痛經的女性外，也需要健康女性對照組。原發性痛經的女性條件如下：

- 月經週期規律且一個週期在 27-32 天之間
- 慣用手為右手且擁有正常聽力
- 招募之原發性痛經患者將轉介至台北榮總婦產部，由同一位婦產科主治醫師診斷為原發性痛經患者，且過去六個月內平均經痛程度以十分之數字評量表 (numerical rating scale) 評估高於四分。
- 健康女性對照組需於經期時無經痛相關徵狀，且年齡、教育程度及月經週期與病患組匹配。

本研究受試者排除條件為：

- 正患有或曾患有腦下垂體病變、器質性骨盆病變、精神方面疾病(DSM-IV Axis I or Axis II psychopathology)、腦外傷或其他神經性病變
- 曾因頭部外傷而喪失意識
- 有生產經驗、已懷孕或準備懷孕者，若受試者有懷孕的可能性，則須先以商用尿液驗孕試紙作驗孕測試
- 體內有金屬植入物，深層電刺激器或心律調節器及其他接受磁振造影檢查的禁忌症
- 實驗前六個月內曾用口服避孕藥或荷爾蒙製劑，或實驗前一週曾服用止痛或抗憂鬱藥物以及口服中藥。
- 在幽閉空間會產生焦慮或恐懼的症狀或已被確診為幽閉空間恐懼症者

所有受試者均須簽署受試者同意書表明自願參加研究，而同意書已遵照人體試驗委員會規範撰寫並經台北榮民總醫院人體試驗委員會審查通過。

過去兩年 100 至 101 年度研究計畫中，原發性痛經患者組報名的有 306 人，其中符合實驗條件的有 93 位，因經期狀況不符合本研究原發性痛經組受試者條件的有 164 位、因用藥紀錄不符合本研究原

發性痛經組受試者條件的有 19 位、因個人因素不符的有 37 位、月經週期不規則（經痛現象不一致）的有 96 位；另外有 7 人在實驗途中因個人因素而退出實驗。目前女性健康受試者組招募到 199 位，其中符合實驗條件的有 116 位，因經期狀況不符合本研究健康女性組受試者條件的有 29 位、合併個人因素及用藥紀錄不符合本研究健康女性組受試者條件的有 7 位、因個人因素不符的有 41 位；另外有 7 人在實驗途中因個人因素而退出實驗。[*經期問題包括月經週期大於 34 天、月經週期不規律、痛經現象不一致(有時痛有時不痛)、不符合原發性痛經的標準、報告疼痛程度小於 3 分。用藥記錄問題包括服用中藥(曾長期吃、固定於月經結束後吃一週、調體質、習慣看中醫)、失眠藥。個人因素則包括佩戴金屬牙套/假牙/固定器、無法配合實驗時間、左撇子、拒做 MRI、年齡小於 20 歲或大於 30 歲。]。初步成果中報告的完成資料分析的原發性痛經組及健康女性受試者各為 90 人及 91 人，兩組年齡平均為 23.5 歲 [$t(180) = 1.43, p = 0.16$]，兩組之教育程度均為大學程度。

1.2 慣用手

本研究利用愛丁堡慣用手問卷(Edinburgh Handedness Inventory)來評估受試者使用左右手的傾向。兩組的慣用手傾向都為右手，無統計上差異 [$t(180) = 1.43, p = 0.16$]。

1.3 經期資料

原發性痛經組初經為 12.0 歲，對照組為 12.3 歲，兩者無統計上差異 [$t(180) = 0.26, p = 0.081$]；原發性痛經組月經週期為 29.5 天，對照組為 29.7 天，兩者無統計上差異 [$t(186) = -0.89, p = 0.451$]；原發性痛經組婦科年齡(即初經來潮後到進行實驗當年)為 11.3 年，對照組為 11.4 年，兩者無統計上差異 [$t(186) = -0.69, p = 0.58$]。

原發性痛經組的平均痛經紀錄為 9.3 年，痛經時間平均為 1.8 天。會因痛經而缺班缺課的有 7 人，於痛經時會服藥的有 9 人。原發性痛經組伴隨有經前症候群(Premenstrual syndrome, PMS)者共計 11 位、有經前不悅症(Premenstrual dysphoric disorder, PMDD)者計有 6 位。

1.4 麥氏疼痛問卷 (McGill Pain Questionnaire, MPQ)

本研究於正式實驗開始前，會使用麥氏疼痛問卷來評估受試者多維度的疼痛經驗，並先經過榮總婦產科主任確診後再進行實驗。原發性痛經組女生平均的疼痛評級指數(Pain Rating Index, PRI)為 31.33 分，當下疼痛強度(Present Pain Intensity, PPI)為 2.61 分。

表：受試者背景基本資料。

受試者基本資料	原發性痛經 女性受試者	健康女性 受試者	統計值
受試者人數 (人)	90	91	
慣用手 (慣用右手百分比%)	84.35 ± 18.76	74.82 ± 4.88	$t(182) = 1.43, p = 0.16$
年齡 (歲)	23.3 ± 2.22	23.8 ± 2.36	$t(186) = -0.72, p = 0.129$
初經年齡 (歲)	12.0 ± 1.23	12.3 ± 1.03	$t(180.64) = 0.26, p = 0.081$
月經週期 (天)	29.5 ± 1.07	29.7 ± 1.2	$t(176) = -0.89, p = 0.451$
婦科年齡 (年)	11.3 ± 2.43	11.4 ± 2.5	$t(176) = -0.69, p = 0.58$

原發性痛經紀錄 (年)	9.3 ± 2.65		
原發性痛經時間 (天)	1.8 ± 0.76		
麥氏疼痛量表 疼痛評級指數 (PRI)	31.33 ± 16.22		
麥氏疼痛量表 當下疼痛強度 (PPI)	2.61 ± 1.61		
因痛經而缺班缺課	無：83 人，有：7 人		
痛經時之疼痛處理	休息：62 人，用藥：28 人		
經前症候群	無：47 人，有：43 人		
經前不悅症	無：22 人，有：68 人		

(2) 基因型分析

招募 90 名經婦產科醫師確診之原發性痛經女性 (20-30 歲間) 及 91 名年齡及教育程度相符的無經痛健康受試者，抽血進行五個與疼痛及/或情緒相關基因的功能性單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphisms)分析，包含兒茶酚-O-甲基轉移酶(catechol-O-methyltransferase gene, COMT) Val158Met (rs4680)、腦源神經滋養因子(brain-derived neurotrophic factor gene, BDNF) Val66Met (rs6265)、 μ -型類鴉片受體(mu-opioid receptor gene) OPRM1 (rs1799971)、血清素轉運子(serotonin transporter gene) SLC6A4 (rs25531)及血清素受體(serotonin receptor gene) 5HT2A (rs6313)，分析這五個功能性單一核苷酸多型性是否與原發性痛經、經痛感知及負面情緒相關。使用行為量表分別評估受試者在月經期及排卵期的焦慮、憂鬱、疼痛崩離、人格特質及生活品質狀態，共有 71 名原發性痛經女性及 76 名控制組女性在三個月內完成所有測試而納入行為資料的分析。

腦源神經滋養因子 Val66Met (rs6265)的基因型(genotype)分佈及對偶基因(allele)分佈在原發性痛經組及控制組之間有顯著差異($P = 0.032$)，甲硫胺酸(methionine)對偶基因在原發性痛經組出現的比例顯著高於控制組($P = 0.021$)，帶有甲硫胺酸同基因型合子(homozygote)的女性出現原發性痛經的機會顯著高於非帶有甲硫胺酸同基因型合子(勝算比 [odds ratio] 2.37, 95%信賴區間 [confidence interval] 1.23-4.54, $P = 0.010$) (見下表)。目前為止，本研究為世界上第一個發現原發性痛經與腦源神經滋養因子 Val66Met (rs6265)單一核苷酸多型性相關。然而，由於 BDNF Met 對偶基因在不同的種族間其分佈頻率有顯著差異，在亞洲國家(40%-50%)顯著高於歐美國家(25%-32%)，且對偶基因的分佈也會影響 gene association study 的結果，因此將本研究結果推廣到全球之原發性痛經族群前，仍有待大樣本數且包含不同種族的大型研究驗證。

	PDM (n = 90)	Control (n = 91)	χ^2 Test	
	n (%)	n (%)	P value	OR (95% CI)
Genotype				
Val/Val	22 (24.4%)	28 (30.8%)		1.00
Val/Met	32 (35.6%)	43 (47.3%)	0.032	0.95 (0.46 - 1.95)
Met/Met	36 (40.0%)	20 (21.9%)		2.29 (1.05 - 5.01)
Allele				
Val	76 (42.2%)	99 (54.4%)	0.021	1.00
Met	104 (57.8%)	83 (45.6%)		1.63 (1.08 - 2.47)
Group				
Val carriers	54 (60.0%)	71 (78.0%)	0.009	1.00
Met homozygotes	36 (40.0%)	20 (22.0%)		2.37 (1.23 - 4.54)

Abbreviations: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; Val, valine; Met, methionine.

其餘四個基因功能性單一核苷酸多型性的基因型分佈及對偶基因分佈則在原發性痛經組與控制組之間無顯著差異(見下表)。因此，本次期末報告僅先報告 BDNF 基因型對行為資料的影響。

	PDM (n = 90)	Control (n = 91)	χ^2 Test	
	n (%)	n (%)	P value	OR (95% CI)
COMT genotype				
G/G	55 (61.8%)	51 (56.0%)		1.00
G/A	32 (36.0%)	34 (37.4%)	0.335	0.87 (0.47 - 1.61)
A/A	2 (2.2%)	6 (6.6%)		0.31 (0.06 - 1.60)
COMT allele				
G	142 (79.8%)	136 (74.7%)	0.253	1.00
A	36 (20.2%)	46 (25.3%)		0.75 (0.46 - 1.23)
OPRM1 genotype				
A/A	34 (37.8%)	31 (34.1%)		1.00
A/G	44 (48.9%)	51 (56.0%)	0.584	0.79 (0.42 - 1.48)
G/G	12 (13.3%)	9 (9.9%)		1.22 (0.45 - 3.28)
OPRM1 allele				
A	112 (62.2%)	113 (62.1%)	0.979	1.00
G	68 (37.8%)	69 (37.9%)		0.99 (0.65 - 1.52)
SLC6A4 genotype				
A/A	54 (60.7%)	53 (58.9%)		1.00
A/G	28 (31.4%)	29 (32.2%)	0.957	0.95 (0.50 - 1.80)
G/G	7 (7.9%)	8 (8.9%)		0.86 (0.29 - 2.54)
SLC6A4 allele				
A	136 (76.4%)	135 (75.0%)	0.757	1.00
G	42 (23.6%)	45 (25.0%)		0.93 (0.57 - 1.50)
5HTR2A genotype				
T/T	13 (14.4%)	9 (9.9%)	0.644	1.00
T/C	44 (48.9%)	47 (51.6%)		0.65 (0.25 - 1.67)
C/C	33 (36.7%)	35 (38.5%)		0.65 (0.25 - 1.73)
5HTR2A allele				
T	70 (38.9%)	65 (35.7%)	0.532	1.00
C	110 (61.1%)	117 (64.3%)		0.87 (0.57 - 1.34)

Abbreviations: COMT, catechol-O-methyltransferase; OPRM1, mu-opioid receptor-1; 5HTR2A, serotonin receptor 2A; PDM, primary dysmenorrhea; A, adenine; C, cytosine; G, guanine; T, thymine.

* 1 PDM subject could not be genotyped

** 1 PDM subject and 1 control could not be genotyped

(3) 心理測量評估與分析結果

本研究使用臨床上常用之史氏焦慮量表 (Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory, STAI)、貝式焦慮量表 (Beck's Anxiety Inventory, BAI)、貝式憂鬱量表 (Beck's Depression Inventory, BDI) 及疼痛崩離

量表(Pain Catastrophizing Scale, PCS)來分別評估受試者的焦慮、憂鬱狀態及與疼痛相關的心理狀態。再者，使用基本人格量表(Basic Personality Inventory)及生活品質量表(Quality of Life Measure: the SF-36)分別評估受試者的基本人格特質與生活品質。由於先前的動物研究及人體試驗顯示僅帶有BDNF Met homozygote的動物及受試者會出現較明顯的焦慮症狀，因此在行為資料的分析中，我們將BDNF Val/Val及BDNF Val/Met合併為一組(BDNF Val carriers)，再與BDNF Met/Met(BDNF Met homozygote)作行為資料的比較。同時，我們也經由統計確認，不論在原發性痛經組或控制組中，BDNF Val/Val與BDNF Val/Met兩個基因型之間的行為資料無顯著差異(見下表)。

	PDM		P Value	Control		P Value
	Val/Val n= 18	Val/Met n= 25		Val/Val n= 25	Val/Met n= 35	
State anxiety						
MC	42.9 (8.55)	41.4 (8.79)	0.583	33.9 (6.62)	32.9 (7.28)	0.480
OV	36.2 (5.23)	35.5 (6.17)	0.681	32.7 (6.53)	33.1 (7.39)	0.831
Trait anxiety						
MC	44.4 (5.58)	43.1 (9.99)	0.587	37.5 (6.97)	37.6 (7.54)	0.955
OV	42.8 (6.18)	42.1 (9.99)	0.947	36.6 (5.15)	37.3 (8.27)	0.738
Beck anxiety						
MC	13.1 (7.81)	10.0 (6.35)	0.165	2.3 (2.25)	2.2 (2.29)	0.854
OV	6.8 (5.75)	6.8 (6.28)	0.998	3.2 (2.97)	2.4 (3.07)	0.233
Beck depression						
MC	12.1 (9.18)	11.3 (10.97)	0.808	3.8 (3.65)	4.5 (4.89)	0.827
OV	5.4 (5.11)	6.5 (8.56)	0.959	3.1 (2.93)	4.0 (5.91)	0.981
Pain catastrophization						
MC	19.9 (10.59)	20.2 (14.22)	0.946	4.7 (4.39)	8.1 (7.97)	0.109
OV	19.5 (10.72)	16.8 (13.78)	0.496	5.2 (7.28)	6.5 (8.40)	0.826

Abbreviations: PDM, primary dysmenorrhea; MC, menstrual phase; OV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine

3.1 基本人格量表

在基本人格量表評估的十個人格特質中，在憂鬱(depression)、焦慮(anxiety)及慮病(hypochondriasis)三項特質中，有顯著的組間效應(main effect of group)，但無顯著的基因型效應(main effect of genotype)及交互作用(interaction between group and genotype)。原發性痛經的受試者在這三項特質的分數顯著高於控制組。(見下表)

3.2 生活品質量表

SF-36 量表中的生理層面分數(physical component score)及心理層面分數(mental component score)有顯著的組間效應(main effect of group)，但無顯著的基因型效應(main effect of genotype)及交互作用(interaction between group and genotype)。原發性痛經的受試者的生活品質顯著低於控制組。(見下表)

	PDM		Control		Main effect of group (P value)	Main effect of genotype (P value)	Interaction between group and genotype (P value)
	Met homozygotes	Val carriers	Met homozygotes	Val carriers			
	n = 28	n = 43	n = 16	n = 60			
Basic Personality Inventory							
Depression	3.2 (2.72)	3.7 (3.57)	2.4 (2.53)	1.6 (1.64)	0.004	0.666	0.189
Anxiety	6.1 (3.25)	4.9 (3.45)	3.6 (3.07)	3.7 (2.56)	0.001	0.284	0.256
Social introversion	3.5 (2.49)	3.3 (2.63)	4.3 (2.21)	3.7 (2.49)	0.218	0.394	0.689
Self depreciation	2.1 (2.14)	2.6 (2.82)	2.2 (1.60)	2.5 (2.07)	0.978	0.370	0.881
Interpersonal problems	4.8 (2.43)	4.0 (2.33)	4.8 (2.93)	3.8 (2.53)	0.396	0.058	0.476
Impulse expression	4.6 (3.29)	4.6 (3.06)	4.4 (3.56)	4.4 (2.82)	0.808	0.989	0.970
Deviation	2.4 (1.93)	2.6 (2.36)	2.4 (1.50)	1.9 (1.75)	0.273	0.599	0.363
Hypochondriasis	4.6 (3.25)	4.9 (2.89)	2.4 (1.46)	2.2 (1.92)	< 0.001	0.921	0.589
Persecutory ideas	2.7 (2.11)	2.8 (2.14)	2.9 (1.73)	1.9 (1.85)	0.391	0.179	0.114
Thinking disorder	1.8 (1.94)	2.0 (1.64)	1.5 (1.63)	1.4 (1.82)	0.208	0.928	0.750
SF-36							
Physical component score	46.4 (10.19)	45.0 (10.23)	53.1 (5.52)	54.5 (3.99)	< 0.001	0.990	0.320
Mental component score	46.2 (7.48)	46.4 (7.27)	53.0 (4.98)	54.0 (4.43)	< 0.001	0.594	0.721

Abbreviations: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; Val, valine; Met, methionine.

本研究使用的基本人格量表及生活品質量表評估的是長期的人格狀態及生活品質，經痛會使焦慮、憂鬱及慮病特質變得更為明顯，及使生活品質下降，然而，不論在原發性痛經組或控制組，BDNF 基因型並不影響長期的人格特質及生活品質。

3.3 經痛經驗

在原發性痛經組月經期合併經痛時，帶有甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Met homozygote)的女性其麥氏疼痛量表(McGill Pain Questionnaire, MPQ)的 sensory subscale 顯著高於非帶有甲硫胺酸同基因型合子的女性。(見下表)

	Met homozygotes	Val carriers	P value
	n = 28	n = 43	
Sensory	18.5 (6.35)	14.8 (6.37)	0.031
Affective	4.4 (3.54)	3.6 (2.34)	0.510
Evaluative	2.4 (2.04)	2.1 (1.99)	0.540
Miscellaneous	7.2 (3.80)	6.5 (3.86)	0.482
Pain rating index	32.5 (13.71)	27.0 (12.34)	0.163
Present pain intensity	2.7 (1.03)	2.6 (1.02)	0.681

不同的 BDNF 基因型會影響經痛經驗，原發性痛經女性在週期性的經痛刺激下，已被證實會有中樞敏感化(central sensitization)的現象，而出現 viscerovisceral hyperalgesia 及 viscerosomatic hyperalgesia 的現象，BDNF protein 則在中樞敏感化中扮演重要的角色，因此我們推論 BDNF Val66Met (rs6265) 會影響中樞敏感化進而造成經痛程度的差異。然而，BDNF Val66Met (rs6265) 對中樞敏感化的影響程度及確切作用機轉則仍有待基礎研究探討。

3.4 焦慮及憂鬱量表與疼痛崩離量表

在史氏焦慮量表中的 state anxiety 與 trait anxiety、貝式焦慮量表、貝式憂鬱量表及疼痛崩離量表有顯著的組間效應(main effect of group)，原發性痛經組的短期焦慮、長期焦慮、憂鬱及對疼痛的負向解讀均顯著高於對照組。在貝式焦慮量表分數則可觀察到有組間與基因型的交互作用(interaction between group and genotype)及組間、基因型與月經週期間的交互作用(interaction between group, genotype and menstrual phase)。原發性痛經女性在月經期出現經痛時，帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Met homozygote)的女性其焦慮程度(貝式焦慮量表)均顯著高於非帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Val homozygote)的女性。

性。對於無經痛的健康控制組，在整個月經周期中，腦源神經滋養因子的基因型並不影響行為測試的結果。(見下表)

	PDM		Control		Main effect of phase (P value)	Main effect of group (P value)	Main effect of genotype (P value)	Interaction between phase and group (P value)	Interaction between phase and genotype (P value)	Interaction between group and genotype (P value)	Interaction between phase, group and genotype (P value)
	Met homozygotes n = 28	Val carriers n = 43	Met homozygotes n = 16	Val carriers n = 60							
State anxiety											
MC	45.4 (9.84)	42.0 (8.62)	35.2 (6.12)	33.3 (6.97)	<0.001	<0.001	0.010	<0.001	0.626	0.786	0.484
OV	38.7 (8.03)	35.8 (5.75)	36.6 (6.69)	33.0 (6.98)							
Trait anxiety											
MC	45.6 (10.30)	43.6 (8.37)	39.1 (8.36)	37.5 (7.24)	0.188	<0.001	0.203	0.214	0.665	0.996	0.920
OV	43.9 (9.67)	42.4 (8.62)	39.3 (7.56)	37.0 (7.05)							
Beck anxiety											
MC	14.9 (7.08)	11.3 (7.08)	4.2 (4.45)	2.3 (2.25)	<0.001	<0.001	0.060	<0.001	0.007	0.941	0.049
OV	6.2 (6.05)	6.8 (6.00)	3.9 (3.68)	2.7 (3.03)							
Beck depression											
MC	13.9 (10.68)	11.6 (10.15)	4.8 (2.64)	4.3 (4.39)	<0.001	<0.001	0.237	<0.001	0.898	0.948	0.141
OV	6.1 (7.27)	6.0 (7.31)	5.9 (5.54)	3.6 (4.84)							
Pain catastrophization											
MC	22.2 (10.98)	20.1 (12.73)	4.8 (6.65)	6.7 (6.90)	0.073	<0.001	0.965	0.048	0.781	0.430	0.621
OV	18.3 (9.74)	17.9 (12.56)	5.1 (6.03)	6.0 (7.90)							

Abbreviations: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; MC, menstrual phase; OV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine.

我們可使用先前學者所提出的 neurotrophin model for stress-related disorder 來解釋這個現象，這個 model 認為 stress 會下降 BDNF protein 在 hippocampus 的分泌，而 hippocampus 為情緒調節重要的相關腦區，因而產生負面情緒。我們認為下列三個因素同時作用因而造成了帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Met homozygote)的原發性痛經女性，在月經期的焦慮程度高於非帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子者(BDNF Val carriers):

1. 月經期的經痛本身可視為一種 stress，使 hippocampus 的 BDNF 分泌下降。
2. 月經期時的雌激素(estrogen)濃度較低，而雌激素濃度與 BDNF 濃度有正相關，因此在月經期時，BDNF 的濃度亦較低。
3. 之前的動物實驗已顯示帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Met homozygote)的老鼠其 BDNF 的 activity-dependent release 會下降 30%，並造成焦慮行為。

因此，帶有腦源神經滋養因子甲硫胺酸同基因型合子(BDNF Met homozygote)的原發性痛經女性在月經期時其情緒調節的相關腦區 BDNF protein 濃度會顯著下降，因而產生焦慮情緒。

(4) 生理訊號心律變異性檢測與分析

本研究中心率變異性檢測使用的工具為陽茵股份有限公司代理的名片型心電圖-心率變異性分析儀，實驗進行時間約為五分鐘，進行短時間的心率變異性量測。分析軟體為陽茵股份有限公司代理的多頻道分析軟體，所得的頻率分析測量指標意義如下表所示。

表：頻率分析測量指標意義。

指標	單位	定義	頻譜範圍	臨床意義
總功率 total power, TP	ms ²	全部正常心跳間期之變異數總和	≤0.4Hz	整體心律變異度評估
低頻範圍功率 low frequency power, LFP	ms ²	低頻範圍正常心跳間期之變異數	0.04-0.15Hz	表交感與副交感神經活性
高頻範圍功率 high frequency power, HFP	ms ²	高頻範圍正常心跳間期之變異數	0.15-0.4Hz	表副交感神經活性
低、高頻功率的 比值 LF/HF	無單位	低、高頻功率的比值		表自律神經的平衡狀況

目前痛經組及對照組內之各基因型分組人數尚不足，故將於下年度報告中再呈現心律變異性檢測各組之統計分析。

(5) 建立情緒性音調資料庫

5.1 徵募表演者

本資料庫共徵募 6 位來自國立台灣大學戲劇系所及 5 位來自國立台北藝術大學戲劇系學生，作為本情緒性聲音資料庫的表演者。每位表演者皆選修過音律表演相關課程。錄音前每位表演者均簽署同意書，同意將本次錄音成果提供給本實驗室做為學術用途使用。共有表演者女生五位，平均年齡為 21 ± 0.52 歲(年齡範圍:20~22 歲)；男生六位，平均年齡為 22 ± 1.79 歲(年齡範圍:20~25 歲)。

5.2 錄製情緒性聲音資料庫

錄音地點是在台北榮總整合性腦功能實驗室的腦電波室，在腦電波室中備有專業隔音間，我們在隔音間內架設錄音器材，將麥克風置放在表演者正前方與 30-35 公分的固定點。表演者需站著發聲，避免姿勢不良而影響錄音效果。錄音前，會先播放情緒性聲音範例給表演者聆聽，再給予適當的指導語。我們利用 *Goldwave* 軟體進行錄音，亦現場同步攝影。本次共錄製四種不同情緒性聲音，包括生氣 (Angry)、快樂 (Happy)、悲傷 (Sad) 及中性 (Neutral)。請表演者利用指定的單音節無意義字音(如:He, Da, Wa, Ga 等...)來表達以上四種不同的情緒，每個單音盡量控制在 600 毫秒內發完。錄製完畢後，再利用 *Goldwave* 軟體做聲音的剪輯，並將每種情緒性聲音分貝數控制在相同範圍。



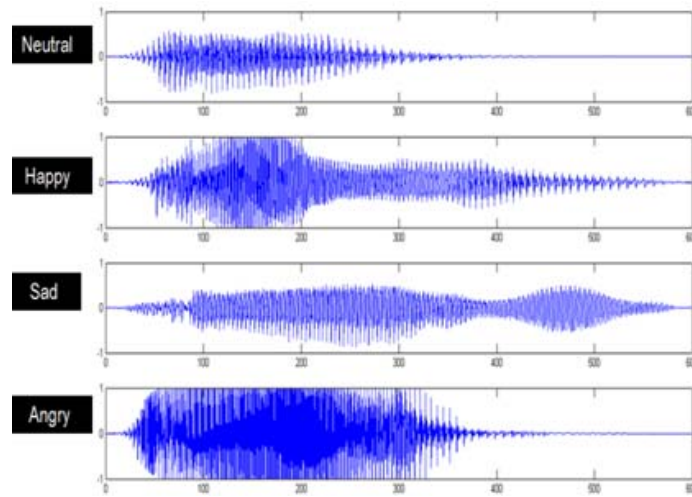
圖：情緒性聲音資料庫錄製場地(左)及錄音設備(右)。

5.3 檢測所錄製的情緒性聲音之有效性與代表性

為檢測所錄製的各種情緒聲音之有效性與代表性以及不同演員的聲音表現性及情緒性聲音的情緒強度(Arousal)，我們使用 *presentation*[®]2000 軟體播放各種聲音，於東吳大學進行情緒性聲音信效度檢測之團體施測，由 45 位受試者進行情緒性聲音的辨識度判別及聲音感受強度評選。之後以第一次團測中辨識度較佳(正確率為 70%以上)的聲音，於國立陽明大學對 28 位受試者進行第二次的施測，將行為資料統計後，採納辨識度超過七成的情緒性聲音，如表六所示，作為本實驗的刺激材料。

表：各情緒性聲音辨識率

Emotion	Neutral	Happy	Sad	Angry
Accuracy	78.05 %	87.8%	95.12%	97.8%

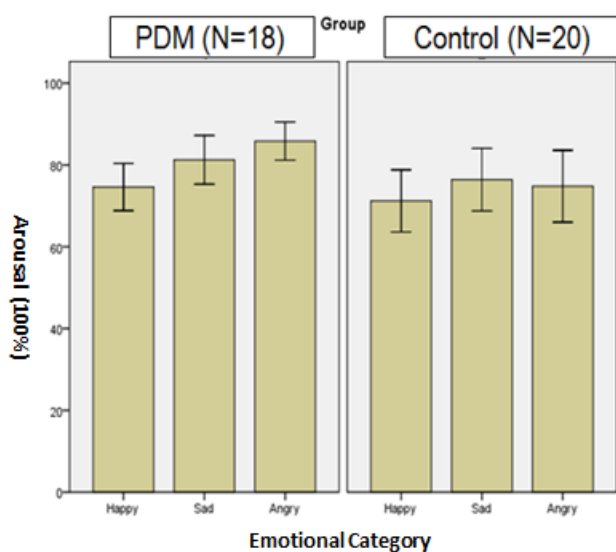


圖：各種情緒性聲音波形圖。

(6) 原發性痛經患者與健康對照組情緒性不匹配腦磁波(eMMNm)第二階段研究成果

6.1 情緒性聲音行為資料

為確保每位受試者對本實驗所撥放的情緒刺激材料感受有效性，每次實驗後，皆會請受試者對實驗中不同情緒性聲音做類別(valence)和強度(arousal)的評比。我們統計 18 位原發性痛經受試者和 20 位對照組的資料，在快樂情緒聲音辨識率為：92.15%，在悲傷情緒聲音辨識率為：98.75%，在生氣情緒聲音的辨識率為：95.5%，如下圖所示。



圖：情緒性聲音檢測行為資料。在原發性痛經婦女 (n=18) 上快樂的情緒強度為：74.58±14.14%、悲傷情緒強度 81.25±14.54%、生氣情緒強度為 85.83±11.39%；對照組(n=20)反應為快樂情緒強度 71.20±19.0%、悲傷情緒強度為 76.40±19.13%、生氣情緒強度為 74.80±22.0%。此行為資料顯示，本實驗所使用的三種情緒性音律皆有高度的情緒生理激動程度。Error bar=2*S.E.

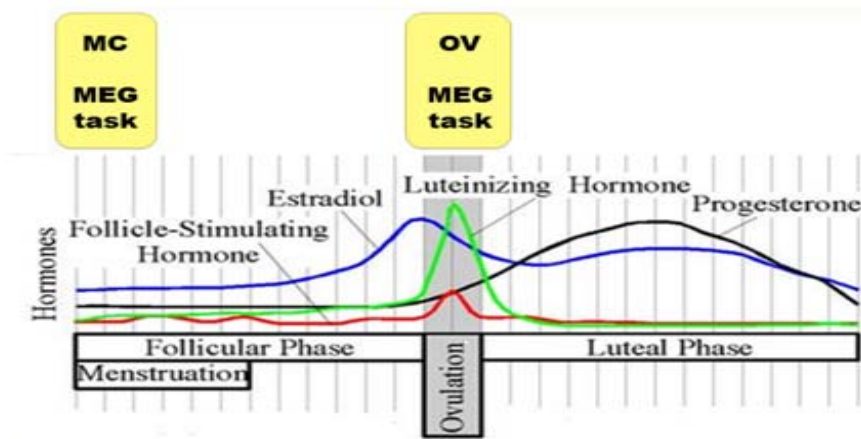
6.2 情緒性不匹配腦磁波分析

本研究在實驗中將會要求受試者專注於影片上並忽略所聽見的聲音。實驗中共有三種不同情緒性聲音（生氣、快樂、悲傷）和中性聲音，每個段落請受試者觀看卡通影片。每個段落會先撥放中性聲音 15 次，不同情緒性聲音皆與中性無情緒聲音交錯播放。每個聲音長度為 600 毫秒，兩兩聲音間(SOA)會有 950~1050 毫秒的間隔。使受試者習慣中性無情緒的聲音，接著再開始撥放情緒性聲音。在一個段落內，中性聲音會播放 180 次(50%)，三種不同情緒性聲音會各自播放 60 次(16.67%)，總共有 360 次的聲音刺激(如表七)。共有三個段落的作業，段落中間會讓受試者休息一分鐘。

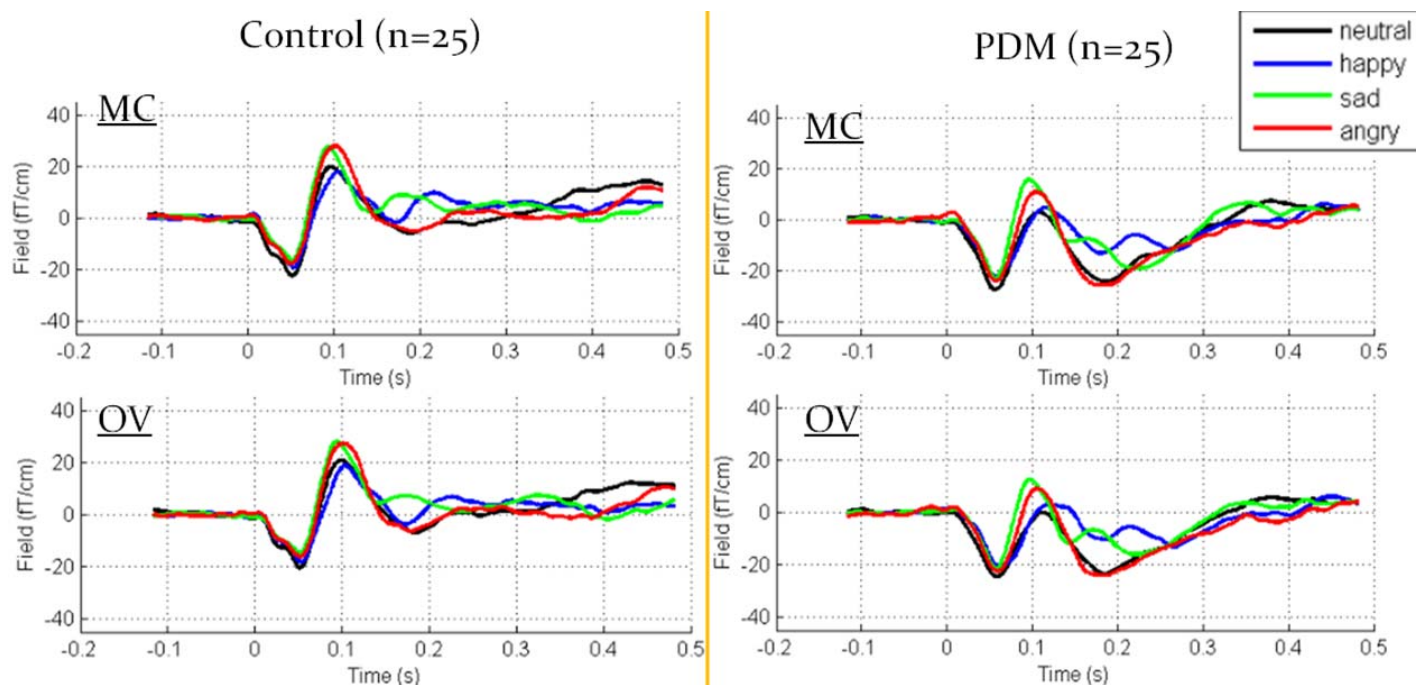
	Standard	Deviant 1	Deviant 2	Deviant 3
Emotion	Neutral	Happy	Sad	Angry
Probability	50 %	16.67 %	16.67 %	16.66 %

表：情緒性不匹配腦磁波(emotional-MMN)實驗設計表

本實驗共分析 25 位月經週期規律的原發性痛經患者和 25 位對照組女性資料。腦磁波實驗分別在月經期（月經的第一到三天之間；有經痛感）和排卵期（月經的第十二到第十六天；無經痛）進行，並抽血量測荷爾蒙濃度。實驗前會先抽血 10cc 以做後續基因基因型檢測和性賀爾蒙濃度量測。本實驗所得資料會按照群組（經痛與非經痛組）和月經週期（月經期和排卵期）進行統計檢定分析。



圖：本實驗腦磁波實驗時間與女性月經週期荷爾蒙變化圖。



圖：經痛組與對照組在不同月經週期時，對四種情緒的反應腦磁波。

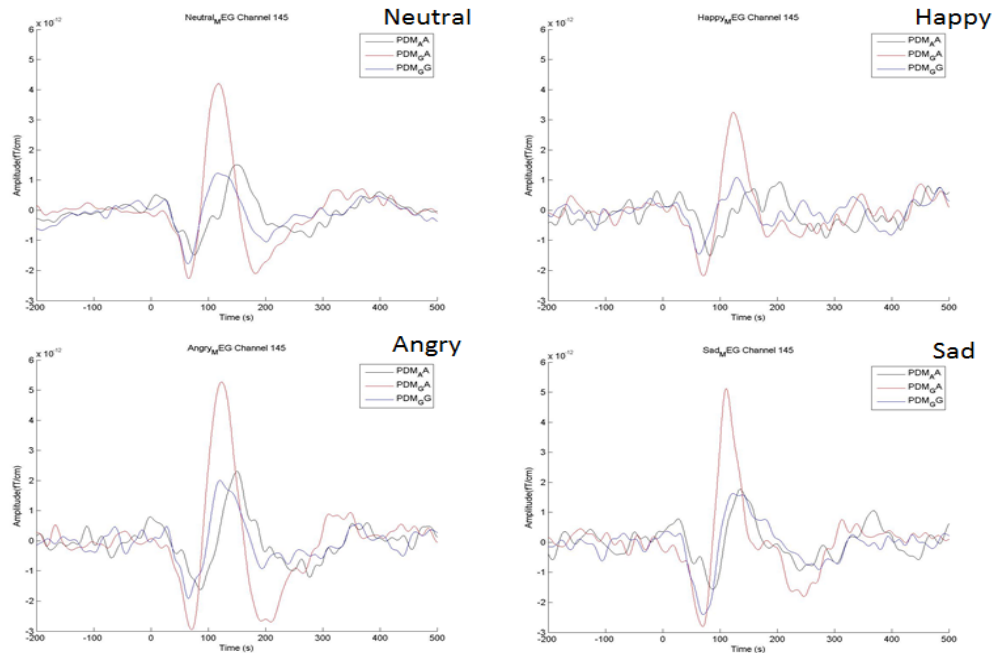
6.3 不同 BDNF 基因型在 Control 組及 PDM 組對情緒性音調誘發腦磁波之神經活動的影響

先利用不同 BDNF 基因型將 Control 組及 PDM 組的受試者分組，分別為 54 人 及 55 人，比例參考上述兩組不同 BDNF 基因型的比例，人數分別如下：

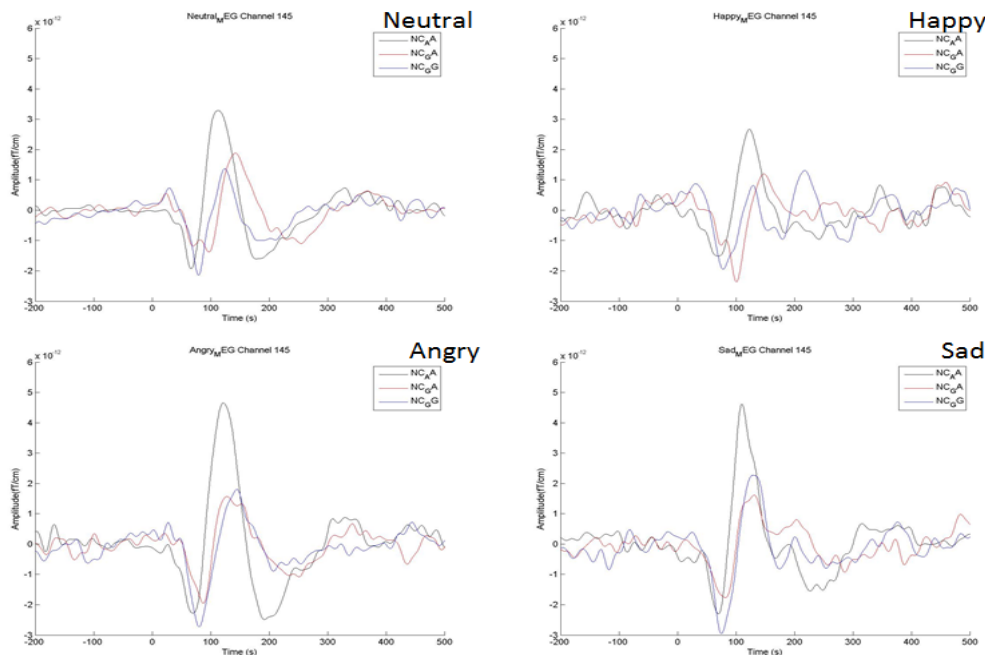
Control 組 (共54 人) : GG (18 人, 33%)、GA (24 人, 44%)、AA (12 人, 23%)

PDM 組 (共 55 人) : GG (14 人, 26%)、GA (21 人, 38%)、AA (20 人, 36%)

利用事件誘發電位(ERP)分析方法驗證 BDNF 基因對於原發性痛經患者及健康受試者對情緒性音調的大腦神經處理影響：經觀察全腦訊號之後，不管是痛經組或是健康受試者組都發現在右邊聽覺區的訊號最為明顯，所以呈現右邊聽覺區之訊號。可以看到目前在原發性痛經患者的訊號不管是在哪情緒處理上，在 GA 組的訊號皆大於其他兩組；而健康受試者的部分則是可以看到 AA 組的訊號在生氣、悲傷這兩種負面情緒上的訊號是較大於其他兩組的，但目前尚未有統計結果，而其原因也須再深入探討。



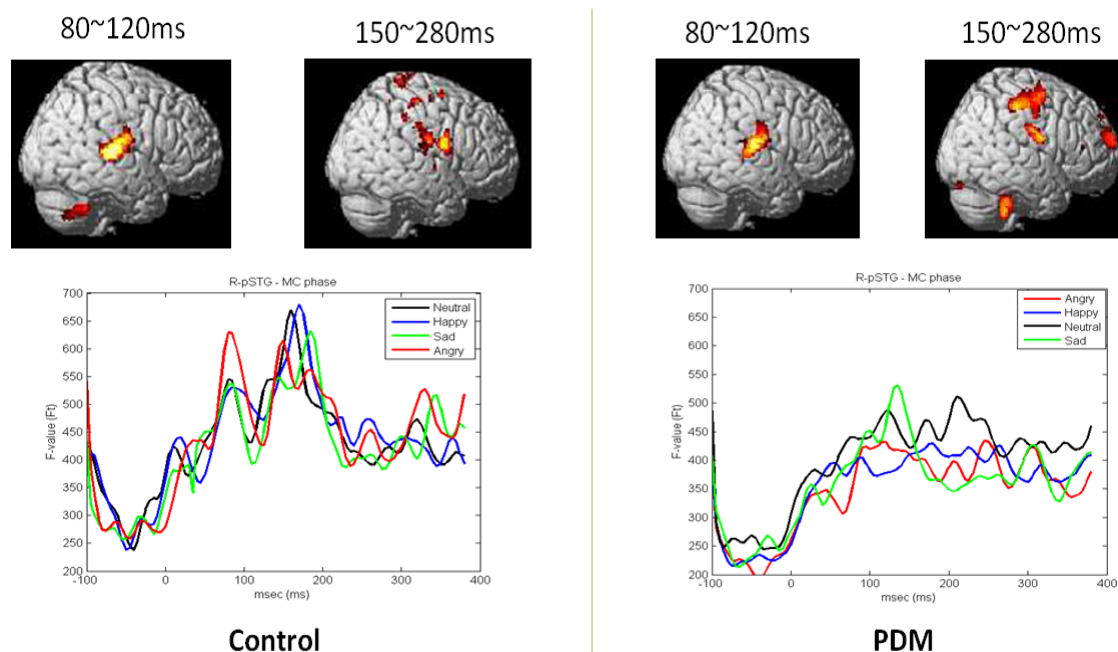
圖：原發性痛經患者利用 BDNF 基因與分組後，各組大腦右邊聽覺區在中性、開心、生氣、悲傷情緒上事件誘發電位訊號大小。



圖：健康受試者利用 BDNF 基因與分組後，各組大腦右邊聽覺區在中性、開心、生氣、悲傷情緒上事件誘發電位訊號大小。

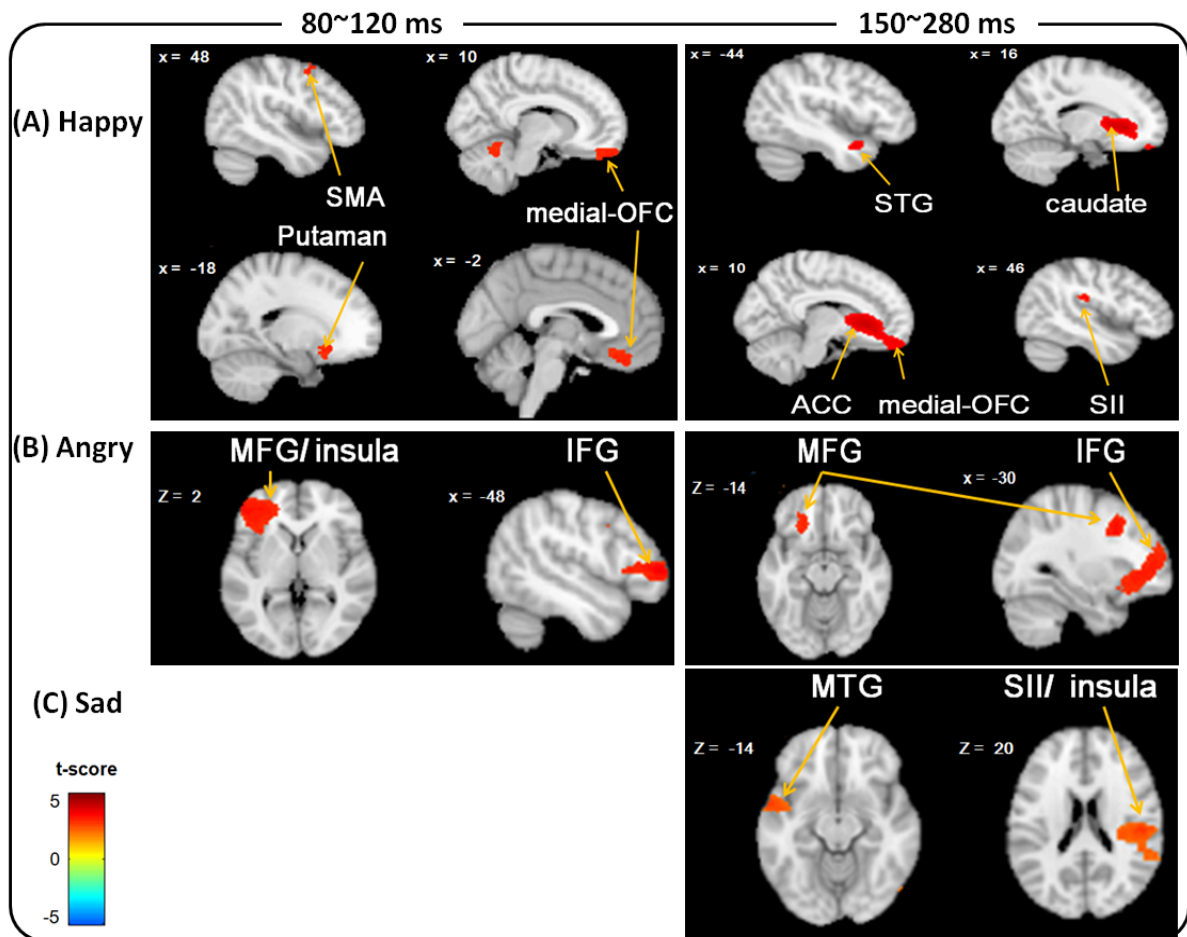
6.4 情緒性音調誘發腦磁波之神經活動分析與比較

本實驗主要探討經痛患者其特質性(trait-)變化，故分析其非經痛時期與正常人之間腦部活化差異。腦磁波訊號採用事件相關分析 (event-related analysis) 找出事件相關時間序列，搭配結構性磁振造影影像，利用光束構成技術 (Beamforming) 推算時間序列的大腦活化。影像統計使用 SPM8，去比較不同情緒下全腦活化訊號源的差異。並計算行為資料與關注區域活性之關聯性。根據先前文獻中探討情緒性音調相關活化腦區，功能性磁振造影統合分析法所呈現的結果。我們選用大腦右側的左側顳上側迴 (superior temporal gyrus; STG)作為興趣腦區 (region of interests; ROI)，而 STG 在過去文獻中已被熟知是處理情緒音律的主要腦區，呈現出隨時間變化的腦部活化訊號圖。



圖：以大腦右側 STG 做為 ROI 所得之腦部活化訊號圖。(Control:健康對照組; PDM:經痛組)

我們共分析 25 位經痛受試者和 25 位健康受試者，群組統計後的腦部訊號活化圖如上圖所示。後續的分析主要分為兩個時間段：80~120 毫秒和 150~250 毫秒去做不同認知功能上的探討。實驗結果顯示，痛經組對情緒性音調處理的整體腦部活化，皆比對照組來的小。且群組比較結果顯示，對「高興」的情緒知覺。尤其在負責多種訊息整合處理的腦區（左側顳上側迴 (STG)、右側運動輔助區 (SMA)、右側前額葉 (medial-OFC)、右基底核 (caudate) 和右島葉 (insula))，差異性最為明顯。相反的，對負向情緒的知覺處理上，「生氣」的情緒知覺差異出現在左側額下迴 (IFG)、左腦島和兩側中額葉迴 (MFG); 「傷心」的差異則只出現在右腦島。其中最重要的，以情緒知覺處理最為相關的一腦島活化的差異，在「高興」和「傷心」知覺處理上皆出現在右側; 「生氣」情緒知覺卻出現在左側; 而基底核只在「高興」的情緒知覺上出現活化差異，負向情緒知覺則無。



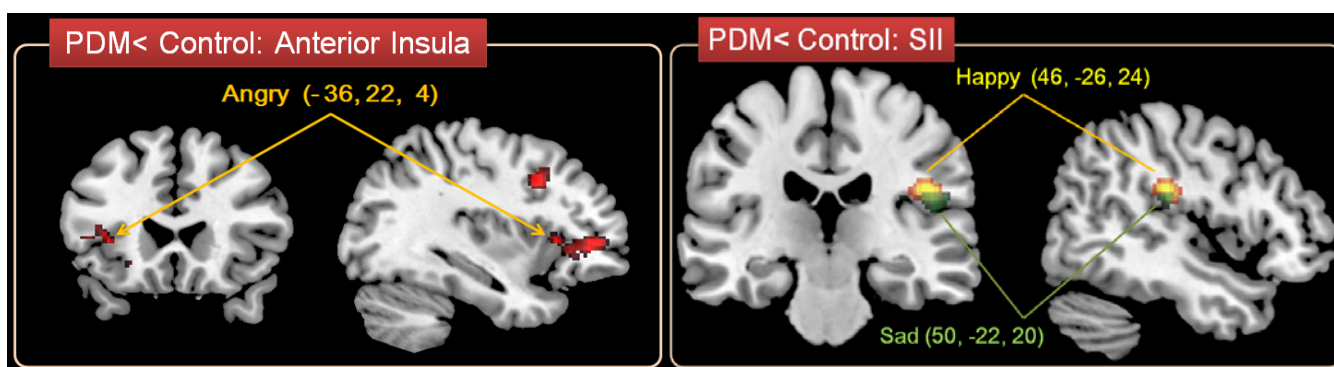
圖：經痛組對照正常組，群組統計之下，三種種情緒音調（快樂、傷心、生氣）刺激在 80~120 毫秒間與 150~280 毫秒間腦部動態活化。

表：經痛組對照正常組，群組統計之下，三種種情緒音調（快樂、傷心、生氣）刺激在 80~120 毫秒間與 150~280 毫秒間腦部動態活化。

		Region	BA	peak MNI coordinates (mm)			t-score	p-value
				x	y	z		
Happy	80~120 ms	L. medial-OFC	11	-2	32	-18	2.9	0.002
		R. SMA	6	48	8	56	2.94	0.002
		L. Putamen	*	-18	16	-12	2.93	0.002
		R. medial-OFC	11	10	56	-24	2.93	0.002
	150~280 ms	R. Caudate	*	14	28	2	3.97	<0.001
		R. Anterior Cingulate	32	10	32	-4	3.83	<0.001
		R. medial-OFC	11	10	58	-26	3.54	<0.001
		L. Superior Temporal Gyrus	38	-46	6	-24	3.41	<0.001
		R. SII	13	46	-26	24	3.08	0.001

Angry	80~120 ms	L. Inferior Frontal Gyrus	46	-48	44	6	3.43	<0.001
		L. Insula	13	-36	22	4	3.03	0.001
		L. Middle Frontal Gyrus	10	-34	44	2	3.1	0.001
		R. Medial Frontal Gyrus	9	26	34	30	2.8	0.003
	150~280 ms	L. Inferior Frontal Gyrus	47	-30	32	-20	3.03	0.001
		L. Middle Frontal Gyrus	11	-22	30	-14	2.86	0.002
Sad	80~120 ms	--	-	-	-	--	--	
	150~280 ms	R. Insula/ SII	13	50	-22	20	2.68	0.004
		L. Middle Temporal Gyrus	21	-60	4	-14	2.65	0.004

為了探討經痛組是否受到長期週期性的痛痛影響，而對情緒性的刺激有非自主性的偵測現象。目前著重在排卵期之下的分析比較，以釐清其特質性(trait-)變化。我們觀察到在即使在非經痛時期，不同情緒刺激下的腦區反應也呈現了明顯的差異性。這顯示了長期經痛的確對功能性的腦部神經網路產生影響。我們認為這樣子的差異性可能造成女性在月經前的情緒變化之主因。針對在情緒腦相關腦區的分析，比較經痛組和對照組在生氣情緒下的差異腦區為左側 Anterior Insula；在開心和傷心的情緒下差異的腦區皆為右側 SII（如下圖）。德國學者在文獻中指出 insula 的活化反應出受試者的疼痛知覺相關經驗。且 insula 活性反應出身體在處理內在的生理狀況。在我們資料中顯示經痛患者的 insula 活性皆比正常對照組來的低，代表經痛者受到自身疼痛的干擾，因而對於外界的情緒偵測敏感性降低。尤其是 anterior insula 在過去文獻中也提到該區是在處理焦慮情緒項度中扮演重要的神經聯結點。符合本實驗中經痛患者的焦慮項度比健康受試者來的高，而 anterior insula 反應卻較低的主因。



圖：比較經痛組和對照組在生氣情緒下的差異腦區為左側 Anterior Insula (左圖)；在開心和傷心的情緒下差異的腦區皆為右側 SII (右圖)。

實驗結果顯示，原發性痛經患者在非經痛時期的行為量表及腦部活化亦有所改變，代表是受到長期週期性疼痛所造成的影響。此實驗證實，痛經會影響對於情緒性音調的感知歷程改變。

(7) 原發性痛經組與健康對照組靜息態神經網路連結之異同

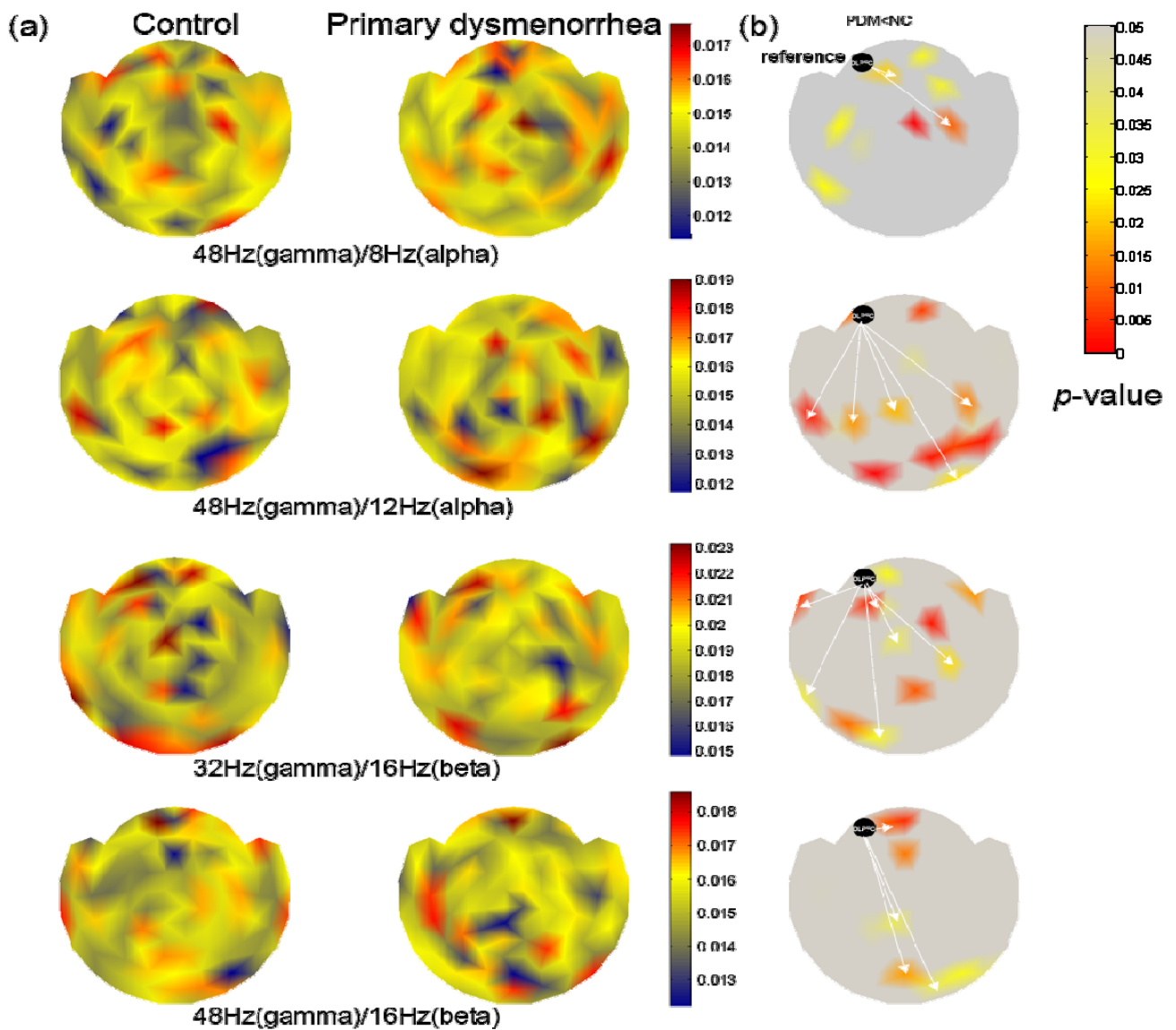
7.1 跨頻率相位同步分析(Cross-frequency Phase Synchronization)

本研究想觀察在月經期時，病人與正常人會因疼痛的經驗不同，是否會改變大腦休息狀態時的連結性，我們採用跨頻率耦合分析的方式，利用 MEG 有較好的時間解析度優點上，可以收集到腦波瞬時

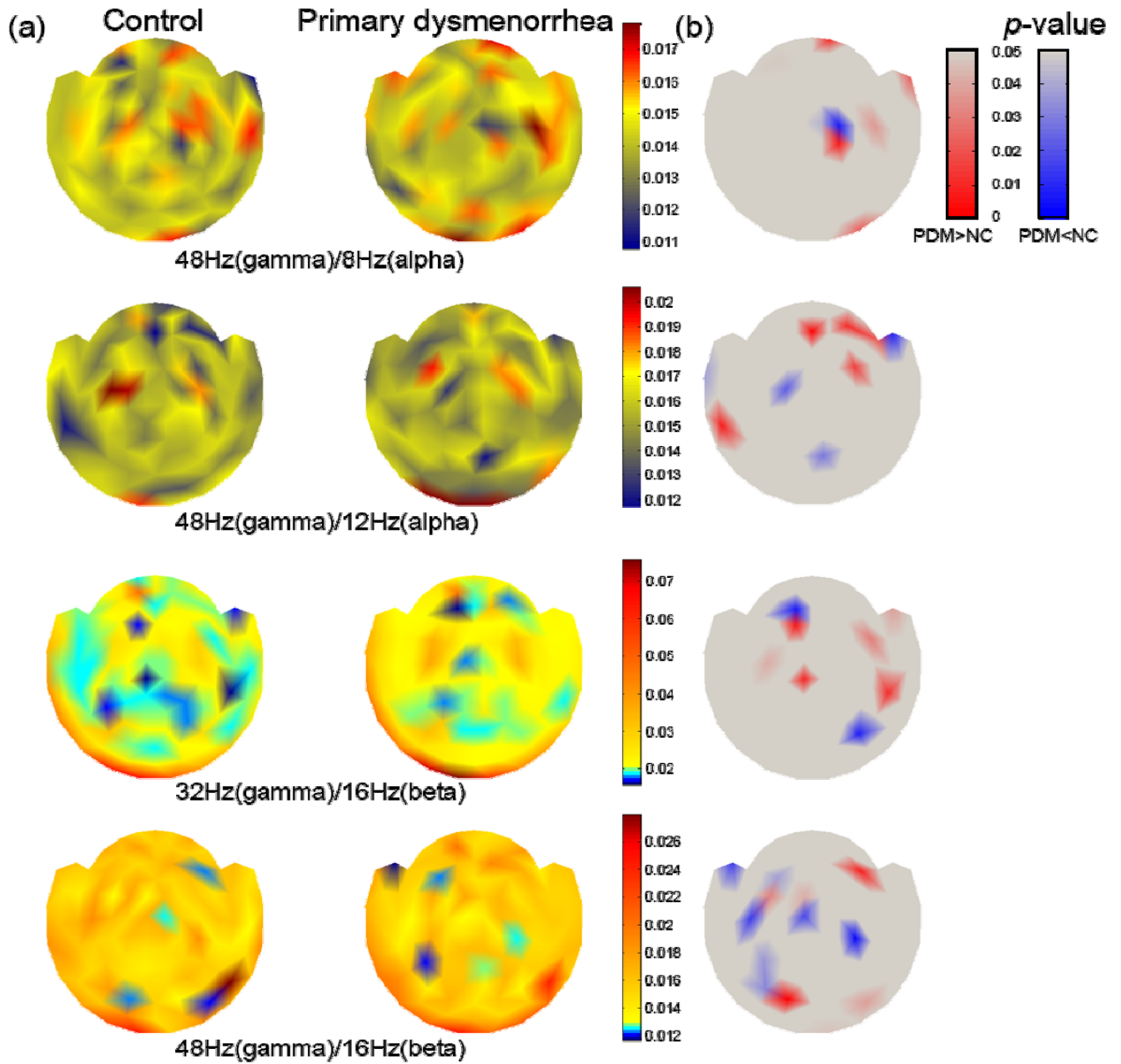
頻率變化。文獻上，神經傳道溝通主要是靠 wide-band oscillation 與 cross-frequency coupling 跨頻率耦合。從 oscillatory hierarchy 模型學說，可以得知較快 oscillation 會 phase-locked 於基本的低頻 oscillation，此方式有助於提供大腦各區域之間更有效的溝通。

首先，我們先利用小波分析將靜息態腦磁波轉成頻譜，分別有 2Hz、4Hz、8Hz、12Hz、16Hz、24Hz、32Hz、40Hz 和 48Hz，再根據 n:m phase synchrony 的計算兩兩不同頻帶的相位差異，藉此方式來了解兩組休息狀態時的功能性連結。

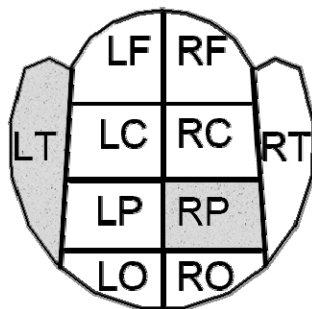
下面兩圖顯示正常受試者與 PDM 在 MC 期，於跨區域連結(large-scale coupling)分析上，兩組在 resting salience network 的差異。從過去文獻顯示，情感性疾患在休息狀態下，患者的 DLPFC 有功能性連結的缺失，且 DLPFC 具有認知及情緒調節等功能。因此我們選擇左側 DLPFC 當作參考點進行計算。結果顯示 gamma 波及 lower alpha 波之連結性於 parietal 區域，與 upper gamma 波及 beta 波之連結性於 occipital 區域，兩組有顯著性差異。另外我們有作 regional PSI 值與 PPI 值的 correlation，我們看到在 gamma/lower alpha 的連結性於 left temporal 區域及 gamma/beta 連結性於 right parietal 區域上，兩組表現出顯著性差異。從單一感應器跨頻率(local-scale coupling) 分析上，我們看到 PDM 在 gamma/lower alpha、gamma/upper alpha 及 gamma/beta 等連結性，顯著大於 NC 的區域集中在右半腦。反而在 upper gamma/beta 連結性上，表現在前額葉與枕葉。



圖：(a) gamma/alpha 及 gamma/beta 大範圍跨頻率相位對相位共振；(b)顯示與 left DLPFC 共振程度在兩組間有顯著差異的 Z 值。



圖：gamma/alpha 與 gamma/beta 單一感應器跨頻率相位對相位共振(Local-scale cross-frequency phase-phase synchronization)；(b)顯示單一感應器跨頻率共振程度在兩組間有顯著差異的 Z 值。



圖：大腦區域圖

此研究運用跨頻率相位耦合的方式去偵測 PDM 病人休息狀態下功能性連結的整合，從 DLPFC-referenced network, PDM 在 DLPFC 與 parietal 區域連結性上, gamma/upper alpha 連結性較低，

與文獻上 frontalparietal 休息網路和感知身體痛覺(perception-somethesis-pain)相吻合。在單一感應器跨頻率(local-scale coupling) 分析上，此結果暗示著疼痛經驗的不同的確會影響 alpha/gamma 不同頻率的連結性，進而影響休息狀態下 posteromedial cortex(default mode network 核心)與枕葉的神經傳導整合性。而從目前疼痛指數(PPI)與各區域相位連結值的相關性，觀察到 alpha/beta 與 alpha/gamma 的連結性會隨著疼痛愈高，連結性愈低而變化，所在的區域都與處理 selective sensory information 有關。接下來會進一步，利用 source localization 方式去定位更細部的位置。

參考文獻：

1. 柯惠玲, 青少年運動行為與痛經現況及其相關因素之研究, in 護理研究所 2004, 國立台北護理學院.
2. Burnett, M.A., et al., *Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada*. J Obstet Gynaecol Can, 2005. **27**(8): p. 765-70.
3. Dawood, M.Y., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea*. Am J Med, 1988. **84**(5A): p. 23-9.
4. Alonso, C. and C.L. Coe, *Disruptions of social relationships accentuate the association between emotional distress and menstrual pain in young women*. Health Psychol, 2001. **20**(6): p. 411-6.
5. Dorn, L.D., et al., *Menstrual symptoms in adolescent girls: association with smoking, depressive symptoms, and anxiety*. J Adolesc Health, 2009. **44**(3): p. 237-43.
6. Wang, L., et al., *Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study*. Occup Environ Med, 2004. **61**(12): p. 1021-6.
7. Apkarian, A.V., et al., *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. Eur J Pain, 2005. **9**(4): p. 463-84.
8. Neugebauer, V., et al., *The Amygdala and Persistent Pain*. The Neuroscientist, 2004. **10**(3): p. 221-234.
9. Tu, C.-H., et al., *Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea*. Neuroimage, 2009. **47**(1): p. 28-35.
10. Tu, C.-H., et al., *Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain*. Pain, 2010. **150**(3): p. 462-468.
11. Hwang, R., et al., *The resting frontal alpha asymmetry across the menstrual cycle: A magnetoencephalographic study*. Hormones and Behavior, 2008. **54**(1): p. 28-33.
12. Hwang, R., et al., *Female menstrual phases modulate human prefrontal asymmetry: A magnetoencephalographic study*. Hormones and Behavior, 2009. **55**(1): p. 203-209.
13. Schmidt, B. and S. Hanslmayr, *Resting frontal EEG alpha-asymmetry predicts the evaluation of affective musical stimuli*. Neuroscience Letters, 2009. **460**(3): p. 237-240.
14. Cornwell, B.R., et al., *Neural responses to auditory stimulus deviance under threat of electric shock revealed by spatially-filtered magnetoencephalography*. Neuroimage, 2007. **37**(1): p. 282-289.
15. Hariri, A.R., E.M. Drabant, and D.R. Weinberger, *Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(10): p. 888-97.
16. Meyer-Lindenberg, A. and D.R. Weinberger, *Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(10): p. 818-27.
17. Straub, R. and D. Weinberger, *Schizophrenia Genes - Famine to Feast*. Biological Psychiatry, 2006.

- 60(2): p. 81-83.
18. Meyer-Lindenberg, A., et al., *False positives in imaging genetics*. Neuroimage, 2008. **40**(2): p. 655-661.
 19. Ritter, C. and U. Bingel, *Neuroimaging the genomics of pain processing—a perspective*. Neuroscience, 2009. **164**(1): p. 141-155.
 20. Poo, M.M., *Neurotrophins as synaptic modulators*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2**(1): p. 24-32.
 21. Bueller, J.A., et al., *BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(9): p. 812-5.
 22. Nemoto, K., et al., *The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology*. Neurosci Lett, 2006. **397**(1-2): p. 25-9.
 23. Gallinat, J., et al., *Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex*. Neuroimage, 2010. **49**(1): p. 767-71.
 24. Hariri, A.R., et al., *Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance*. J Neurosci, 2003. **23**(17): p. 6690-4.
 25. Baig, B.J., et al., *Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia performing a verbal memory task*. Psychiatry Res, 2010. **183**(3): p. 195-201.
 26. Martinowich, K., H. Manji, and B. Lu, *New insights into BDNF function in depression and anxiety*. Nat Neurosci, 2007. **10**(9): p. 1089-93.
 27. Verhagen, M., et al., *Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity*. Mol Psychiatry, 2010. **15**(3): p. 260-71.
 28. Mukherjee, P., et al., *Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2011. **191**(3): p. 182-188.
 29. Merighi, A., et al., *BDNF as a pain modulator*. Progress in Neurobiology, 2008. **85**(3): p. 297-317.
 30. Tan, H.Y., et al., *Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory*. J Neurosci, 2007. **27**(49): p. 13393-401.
 31. Drabant, E.M., et al., *Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(12): p. 1396-406.
 32. Filippini, N., et al., *Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(17): p. 7209-14.
 33. Liu, B., et al., *Prefrontal-Related Functional Connectivities within the Default Network Are Modulated by COMT val158met in Healthy Young Adults*. Journal of Neuroscience, 2010. **30**(1): p. 64-69.
 34. Aguilera, M., et al., *Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2008. **147B**(6): p. 898-902.
 35. Diatchenko, L., et al., *Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli*. Pain, 2006. **125**(3): p. 216-24.
 36. Zubieta, J.K., et al., *COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor*. Science, 2003. **299**(5610): p. 1240-3.
 37. Mobascher, A., et al., *The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation*. Molecular Pain, 2010.

- 6(1): p. 32.
38. Suzuki, A., et al., *The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism modulates the effects of parental rearing on personality traits in healthy subjects*. Genes, Brain and Behavior, 2011: p. 32.
 39. Montag, C., et al., *The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study*. Neuroimage, 2008. **42**(4): p. 1554-1559.
 40. Appelhans, B. and L. Luecken, *Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes*. Biological Psychology, 2008. **77**(2): p. 174-182.
 41. Reyes Del Paso, G.A., et al., *Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports*. Psychosom Med, 2010. **72**(5): p. 462-70.
 42. Gockel, M., et al., *Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain*. J Rehabil Med, 2008. **40**(5): p. 355-8.
 43. Tousignant-Laflamme, Y. and S. Marchand, *Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women*. Clinical Autonomic Research, 2009. **19**(3): p. 167-173.
 44. Thönnessen H, Boers F, Dammers J, Chen YH, Norra C, Mathiak K. (2010) Early sensory encoding of affective prosody: neuromagnetic tomography of emotional category changes. Neuroimage.
 45. 50(1):250-9.
 46. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. (2004) The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. Clin Neurophysiol. 115(1):140-4.
 47. Sarnthein, J., et al., *Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain*. Brain, 2006. **129**(Pt 1): p. 55-64.
 48. Walton, K.D., M. Dubois, and R.R. Llinás, *Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I*. Pain, 2010. **150**(1): p. 41-51.
 49. Sarnthein, J. and D. Jeanmonod, *High thalamocortical theta coherence in patients with Parkinson's disease*. J Neurosci, 2007. **27**(1): p. 124-31.
 50. Weisz, N., et al., *Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography*. PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e153.
 51. Llinas, R.R., et al., *Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(26): p. 15222-7.
 52. Appelhans, B. and L. Luecken, *Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes*. Biological Psychology, 2008. **77**(2): p. 174-182.
 53. Reyes Del Paso, G.A., et al., *Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports*. Psychosom Med, 2010. **72**(5): p. 462-70.
 54. Gockel, M., et al., *Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain*. J Rehabil Med, 2008. **40**(5): p. 355-8.
 55. Tousignant-Laflamme Marchand, *Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women*. Clinical Autonomic Research, 2009. **19**(3): p. 167-173.
 56. Dick, B. *The disruptive effect of chronic pain on mismatch negativity*. Clinical Neurophysiology, 2003. **114**(8): 1497-1506.
 57. Mantini, D. et al. *Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007. **104** (32): p. 13170-13175.
 58. Francesco de Pasquale et al. *Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010. **107**(13): p. 6040–6045.

59. Lachaux J.P. *Measuring Phase Synchrony in Brain Signals*. Human Brain Mapping, 1999. 8: p. 194-208.
60. Ritter, C. and U. Bingel, *Neuroimaging the genomics of pain processing—a perspective*. Neuroscience, 2009. **164**(1): p. 141-155.
61. Jensen O, Colgin LL: Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in cognitive sciences* 2007, **11**(7):267-269.
62. Wacker M, Witte H: On the stability of the n: m phase synchronization index. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 2011, **58**(2):332-338.
63. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD: Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience* 2007, **27**(9):2349-2356.
64. Zhou Y, Liang M, Jiang T, Tian L, Liu Y, Liu Z, Liu H, Kuang F: Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neuroscience letters* 2007, **417**(3):297-302.
65. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR: Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, **106**(31):13040-13045.
66. Foster BL, Parvizi J: Resting oscillations and cross-frequency coupling in the human posteromedial cortex. *NeuroImage* 2011.
67. S. Palva, J.M. Palva. *Frontiers in psychology* 2, 204 (2011)

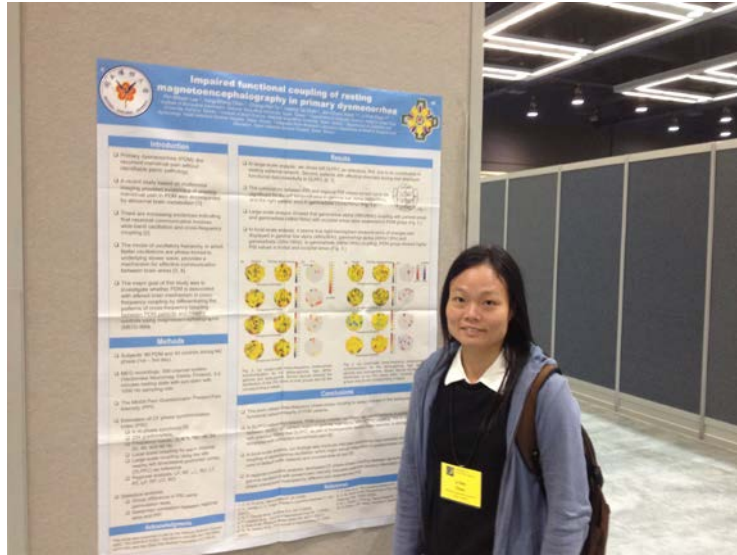
國科會補助專題研究計畫項下出席國際學術會議心得報告

日期：2013 年 06 月 25 日

計畫編號	NSC 101-2629-B-010 -001		
計畫名稱	女性長期原發性痛經對腦部的影響：從基因到腦造影的研究		
出國人員姓名	陳麗芬	服務機構及職稱	陽明大學 腦科學研究所 副教授
會議時間	2013 年 6 月 14 日至 2013 年 6 月 24 日	會議地點	美國 西雅圖
會議名稱	(中文)第十九屆年度人腦造影國際會議 (英文) 19 th Annual Meeting for Human Brain Mapping		
發表論文題目	(中文) 原發性經痛患者靜息態腦磁圖功能性網路研究 (英文) Impaired functional coupling of resting magnetoencephalography in primary dysmenorrhea		

一、參加會議經過

Human Brain Mapping 是由人腦造影國際組織(The Organization for Human Brain Mapping)所籌辦的年度會議，為腦科學研究領域最重要的會議之一，每年均吸引兩千餘人參與。今年是第19屆會議，在美國西雅圖舉行。我們搭乘聯合航空班機，經東京、舊金山轉機，在會議前兩天抵達西雅圖，以獲得充足的時間來克服時差。接下來我們先參與第一天的有關於神經網路體學(connectome)的教育訓練課程，獲得這個主題從基礎到前瞻研究的知識，以及晚上大會開幕典禮與開幕演講Talairach Lecture，接著就是一連四天的大會正式會議議程，我們所發表的研究論文題目是：“Impaired functional coupling of resting magnetoencephalography in primary dysmenorrhea”，這篇論文的重點在如何利用腦磁圖來研究原發性痛經病患在休息狀態時，其腦部活動之功能性耦合的不正常現象。在會議中我們與許多研究學者分享研究心得，針對訊號分析技術與臨床應用多所討論，收穫十分豐盛。



圖：壁報論文發表

二、與會心得

第一天正式會議之前，我們參加了有關神經網路體學 (Connectome) 的教育訓練課程，這個課程是由英國劍橋大學的Ed Bullmore 教授與多倫多Rotman Research Institute 的Randy McIntosh 教授共同安排的，針對這個新興研究主題中有關於大範圍結構性與功能性神經網路作了由淺入深、包羅廣泛的探討，十分精彩。包括利用以Diffusion Tractography 來研究結構性神經網路、EEG/MEG 探索人腦功能性網路、動態性模型、多模式整合、連接性 (connectivity) 量測、神經資訊學(neuroinformatics)、與神經網路資料探勘和顯示等；其中，荷蘭Radboud 大學的Jan-Mathijs Schoffelen 教授也針對功能性連接 (functional connectivity) 如何利用EEG/MEG 來評估有精闢的介紹，課程內容十分精彩。當天晚上在簡單的開幕後便是最重要的 Talairach Lecture，今年大會邀請的是聖路易華盛頓大學醫學院的Marcus E. Raichle 教授，演講有關腦活動造影(brain activity mapping)的歷史發展與臨床應用。本次會議的重點圍繞在休息狀態神經活動、腦功能成長歷程之檢視、穿頭顱腦磁刺激與電刺激、神經網路體學、神經網路連接性 (connectivity)、腦造影與基因展現(gene expression)、感知、注意力、腦結構解剖學、神經疾病等探討。值得一提的是，會議最後一天有一個關於巨量資料(Big Data)分析的研討會，如何將這個在資訊科學的熱門研究領域相關技術運用在全球日益累積的腦結構與功能影像之影像或訊號等巨量資料上，其前景與面對的挑戰在會議中做了很多的探討。另外，如何結合多形式造影，整合EEG、MEG、fMRI 的優勢來進行人腦功能研究也是一項重點。整體來說本次會議議程非常豐富、深入、與多元，收穫良多。同時大會主辦單位十分用心，有多項創舉，包括舉辦Hackathon 比賽、利用簡訊即時傳送提問問題給議程主持人、評鑑等等，顯示這個會議的持續創新與活力。

三、建議

本會議包含豐富的教育訓練課程，精彩的 Keynote Speech，以及涵蓋各人腦造影相關重要主題，非常值得國內相關領域研究人員參與此會議。

四、攜回資料名稱及內容

攜回會議議程與論文列表。

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/10/31

國科會補助計畫	計畫名稱: 女性長期原發性痛經對腦部的影響: 從基因到腦造影的研究 (三年期: 2/3-3/3) (GM07)
	計畫主持人: 謝仁俊
	計畫編號: 101-2629-B-010-001- 學門領域: 性別主流科技計畫
無研發成果推廣資料	

101 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：謝仁俊		計畫編號：101-2629-B-010-001-					
計畫名稱：女性長期原發性痛經對腦部的影響：從基因到腦造影的研究（三年期：2/3-3/3）(GM07)--- 女性長期原發性痛經對腦部的影響：從基因到腦造影的研究（三年期：2/3-3/3）(GM07)							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數(含實際已達成數)	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	4	3	100%	人次	
		博士生	2	3	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	2	1	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	3	100%	篇	均撰寫投稿中
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	3	3	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

原發性痛經是一個被過度忽視但著實影響深遠的疾病，本研究的目的是藉由探討原發性痛經病患的腦部功能性變化，喚起社會普羅大眾的注意，並協助相關單位婦女衛生政策的制定。本計畫為整合臨床婦女醫學、認知神經科學、及資訊工程之跨領域整合型研究計畫，總計劃將對所有的參與者進行精確之臨床評估(婦科相關疾病評估)、基本人格測量、生活品質測量與心理測量，同時實施定量感覺檢查來探討有關中樞敏感化與原發性痛經的因果關係，將能找出痛經患者其心理動力學之神經學基礎(neurological correlates)與基因傾向(genetic predisposition)。我們的研究成果可更完整地呈現出原發性痛經患者腦部功能性連結及塑形變化之完整面貌，同時本研究在健康受試者所建立之不同月經週期腦部整體網路的功能性連結模型，亦可用在其他如經前症候群及經前不悅症等女性月經相關失調之研究上，對婦女衛生意義實為重大。