

科技部補助專題研究計畫成果報告 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 (GM08) (3/3)

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSC 102-2629-B-010-001-
執行期間：102年08月01日至103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：陳永昇、陳麗芬、林明薇、趙湘台、杜政昊
計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：林欣樺
 博士班研究生-兼任助理人員：劉盈丹

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 103 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 neurotropic 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最後一年之執行成果，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)。目前本計畫收案結束，共招募了 99 名經婦產科醫師確診之 PDM 患者(20-30 歲間)及 104 名年齡及教育程度相符的無經痛健康受試者。本研究發現原發性痛經(PDM)組 BDNF 之基因型分布與健康無經痛控制組的分布不同。PDM 組不僅在負向情緒心理評量上現高於控制組，同時其腦部亦對情緒性音調偵測網路產生功能性變化。本計畫研究成果豐碩，以國際上全新且領先的角度呈現 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，未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 instigated 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 characterized the single-nucleotide polymorphism in six genes, particularly BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), in PDM subjects and linked the genotype with the endophenotype symptom (MEG brain mapping) to elucidate the central alterations in PDM. This prospective study (to our knowledge, the first study in the literatures) has shed light on the central mechanisms of PDM.

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

科技部補助專題研究計畫成果報告

(期中進度報告/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：3/3-3/3) (GM07)

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：MOST 102-2629-B-010-00-

執行期間：102年8月1日至103年7月31日

執行機構及系所：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、杜政昊

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：林欣樺

博士班研究生-兼任助理人員：劉盈丹

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 0 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

期末報告處理方式：

1. 公開方式：

非列管計畫亦不具下列情形，立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否 是

3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考 否 是，_____ (請列舉提供之單位；本部不經審議，依勾選逕予轉送)

中華民國 103 年 10 月

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.....	1
II. 研究目的.....	1
III. 文獻探討.....	2
IV. 研究方法.....	15
V. 結果與討論(含結論與建議).....	24
VI. 參考文獻.....	48

研究成果：

研究論文 2 篇、碩士畢業論文 2 篇、國際研討會海報成果發表 11 篇、國內研討會海報成果發表 1 份

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最後一年之執行成果，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)。目前本計畫收案結束，共招募了 99 名經婦產科醫師確診之 PDM 患者(20-30 歲間)及 104 名年齡及教育程度相符的無經痛健康受試者。本研究發現原發性痛經(PDM)組 BDNF 之基因型分布與健康無經痛控制組的分布不同。PDM 組不僅在負向情緒心理評量上現高於控制組，同時其腦部亦對情緒性音調偵測網路產生功能性變化。本計畫研究成果豐碩，以國際上全新且領先的角度呈現 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，未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

英文摘要及關鍵詞

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 instigated 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 characterized the single-nucleotide polymorphism in six genes, particularly BDNF (Brain-derived neurotropic factor), in PDM subjects and linked the genotype with the endophenotype symptom (MEG brain mapping) to elucidate the central alterations in PDM. This prospective study (to our knowledge, the first study in the literatures) has 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年身上(柯惠玲, 2004)。根據 2005 年一項在加拿大的研究(Burnett et al., 2005)，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(Dawood, 1988)。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(Alonso & Coe, 2001; Dorn et al., 2009)，壓力情緒亦會增加經痛的發生率(Wang et al., 2004)。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。

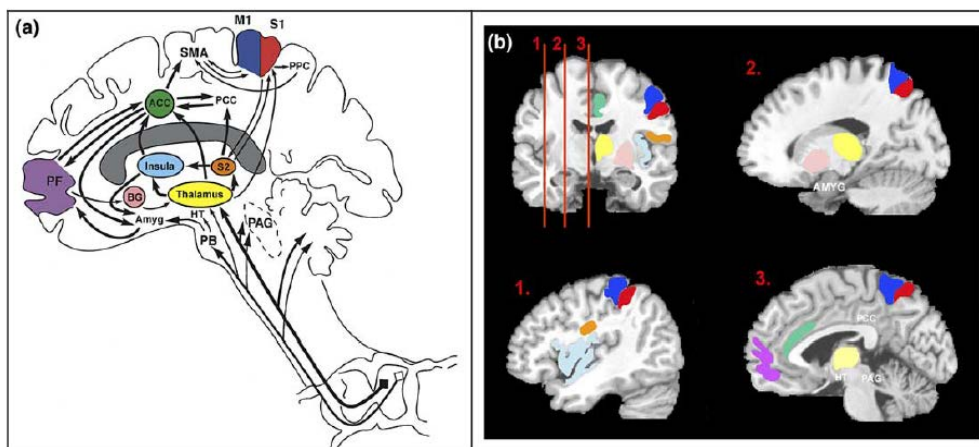
本計畫為整合臨床婦女醫學、認知神經科學、及資訊工程之跨領域整合型研究計畫，總計劃將對所有的參與者進行精確之臨床評估(婦科相關疾病評估)、基本人格測量、生活品質測量與心理測量，同時實施定量感覺檢查 (quantitative sensory test, QST) 來探討有關中樞敏感化(central sensitization)與原發性痛經的因果關係。這些檢查及量表數據將作為子計畫的基礎並做深入的關連分析(correlation analysis)，期能找出痛經患者其心理動力學(psychophysics)之神經學基礎(neurological correlates)與基因傾向(genetic predisposition)。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，用來反應外在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(A. V. Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005)。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(Neugebauer, Li, Bird, & Han, 2004)。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(A. V. Apkarian et al., 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.

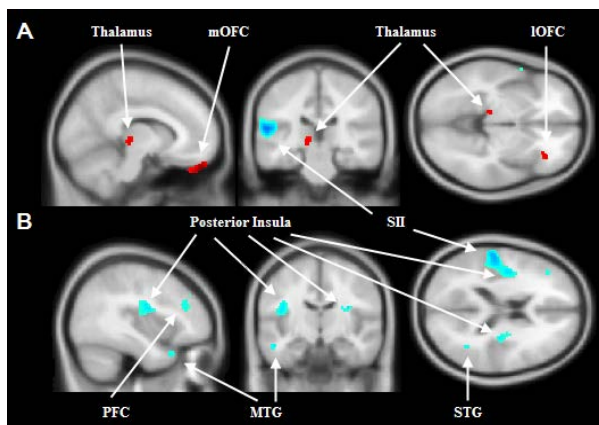
P values are based on Fisher's exact statistics contrasting incidence for each area.

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(A. V. Apkarian et al., 2005))

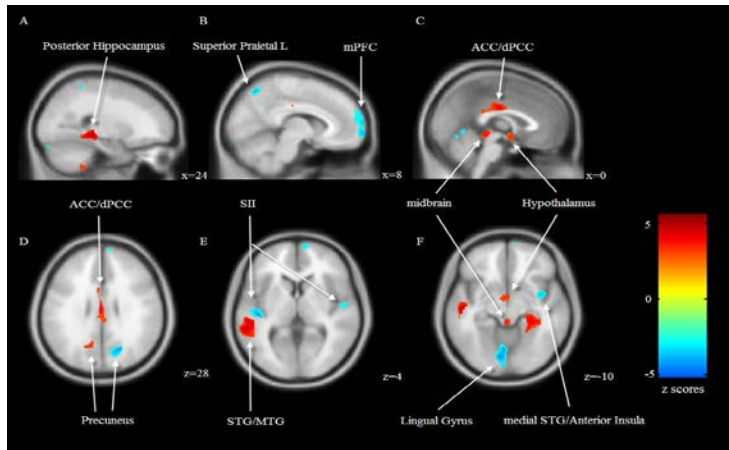
原發性痛經其腦部功能與結構變化的先驅研究

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(C.-H. Tu et al., 2009)及 2010 年(C. H. Tu et al., 2010)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(C.-H. Tu et al., 2009)。



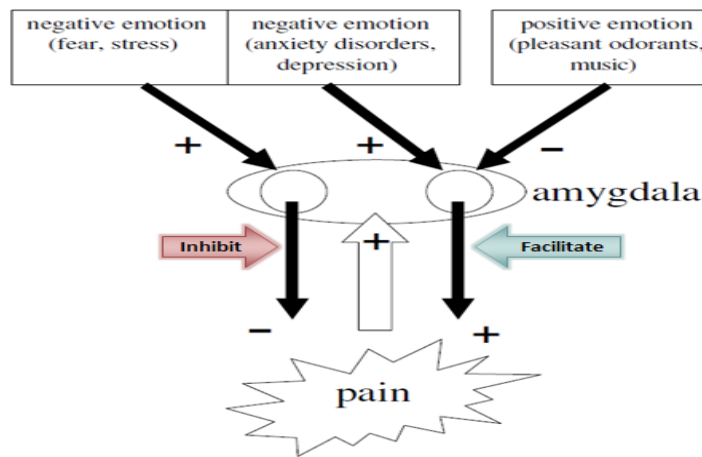
圖：原發性痛經患者經期收縮痛時，腦部區域活動顯著(A)增加(B)降低區域。紅色代表活性顯著增加，藍色代表活性顯著降低。顯著閾值為未校正前 $p < 0.005$ 且顯著差異區域大於 35 個體素。mOFC：中側眶上皮質區；IOFC：旁側眶上皮質區；SII：次級體感覺區；PFC：前額葉；STG/MTG：上/中顳葉迴。

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(C. H. Tu et al., 2010)。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(A. V. Apkarian et al., 2005)，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., 2004))

以腦磁圖觀察月經週期腦部活性的變化

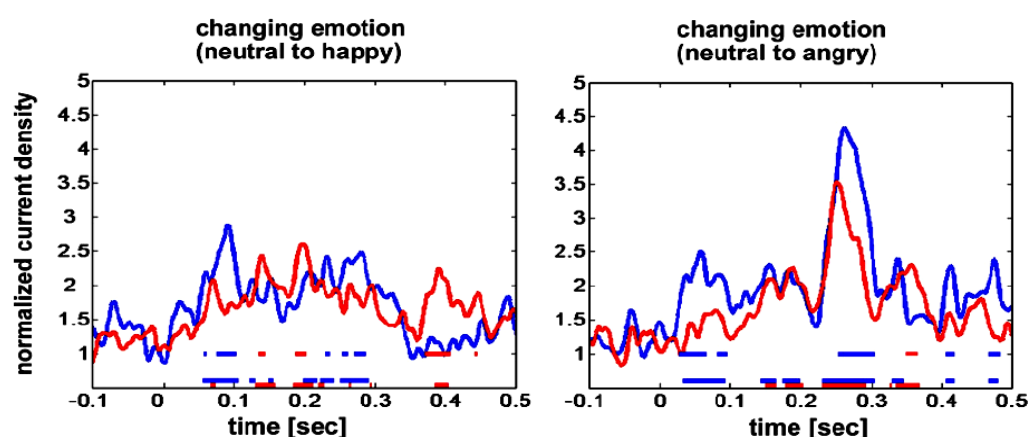
腦磁儀(Magnetoencephalography, MEG)可偵測全腦活化所引發的磁場，且磁場強度不受頭殼等介質干擾，具有比功能性磁振造影儀更高的時間解析度(精準度達 1 毫秒)以及比腦電波(Encephalography, EEG)更精準的空間解析度(可達 3~5 毫米)的特性。本實驗室分別在 2008 年及 2009 年發表了兩篇以腦磁波觀察不同的月經週期對腦部活性影響的研究。在 2008 年的研究中(R. Hwang et al., 2008)，我們發現了在排卵期右額葉的阿法(alpha)振盪的活性高於左額葉，而在月經期時則相反，這也代表額葉在不同的月經週期中的動態變化(神經可塑性, 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(R. J.

Hwang, Wu, Chen, Yeh, & Hsieh, 2009)。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、與情緒音調誘發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。

情緒音調(emotional prosody)

情緒音調(情緒語音韻律)是情感表達非常重要的成份。日常生活人際的互動中，言語(speech)被使用做為溝通的基礎，而人腦能如同辨識臉孔情緒般的去比對聲音(voice)中所夾帶的訊息，進一步說明大腦能區辨或知覺到聲音含帶著不同的訊息(Belin, Fecteau, & Bedard, 2004)。除夾帶基本的語意內容外，聲音訊息還摻雜著重要的非語言的訊息，例如：情緒音高或節律的表現，稱為情緒音律或情緒語音(emotional prosody or voice)。音律是語言成份裡一個很重要的特徵，它包含了音調、音量及節奏(Mitchell RLC, 2003)，經由聽到人類聲音的節律，我們可以了解或拆解言語中的情緒感受，進而增加及調整人與人間的互動。情緒音律在人際互動上扮演了很重要的角色，影像學上的研究也指出此類能力涉及了顳葉及額葉高階認知功能區域。過去文獻中也提到對情緒音律的覺知與複雜的心智理論與推測他人意圖能力有關。所以，情緒性音律在人際互動上扮演了很重要的角色，影像學上的研究也指出此類能力涉及了顳葉及額葉高階認知功能區域(Bach et al., 2008)。過去文獻中也提到對情緒性音律的覺知與複雜的心智理論與推測他人意圖能力有關(Alba-Ferrara, Hausmann, Mitchell, & Weis, 2011)。

Thönnessen H. 等人(Thönnessen et al., 2010)發表了利用無意義的假字錄製情緒性音律，並使用這些情緒性聲律做為刺激材料來設計傳統的(oddball design)以及最佳化(optimum design)不匹配腦磁波研究。結果顯示在情緒聲音出現後的 200 毫秒內，右腦聽覺皮質對情緒性音律比左腦有較強烈的不匹配腦磁波反應(MMNm)，平均腦磁波變化如下圖所示：從無情緒(中性)的音律轉換到快樂(正向情緒)以及從無情緒(中性)的音律轉換到生氣(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。重點是最佳化的實驗作業也可以觀察到傳統作業中產生的情緒性不匹配腦磁波。



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., 2010)

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

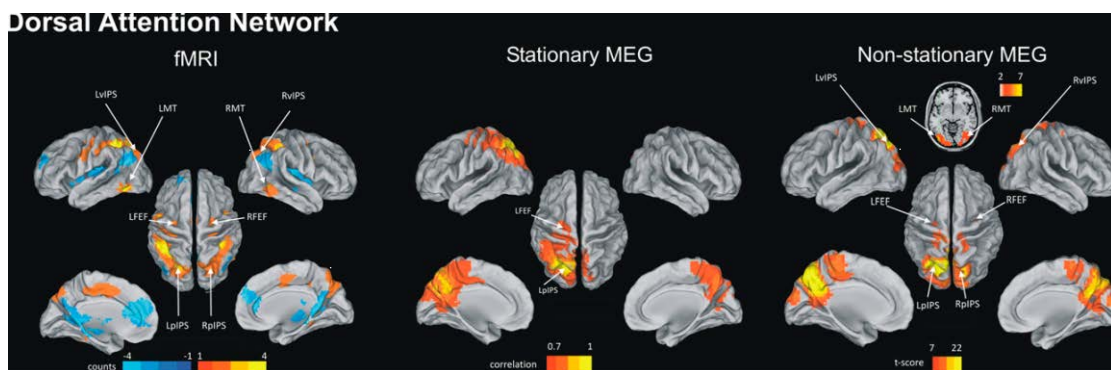
由以上證據可以得知相位同步在神經訊息傳遞及促進神經的可塑性佔有重要的角色，可分別藉由伽瑪頻帶的相位同步及西塔頻帶的相位同步作分析，來觀察原發性痛經患者在長期的週期性下腹疼痛的感覺訊息輸入下，其腦部不同分區或網絡之間其連結性是否產生變化，是否產生不同於一般無痛女性的神經可塑性。此外，由於同一腦區常常同時涉及數個不同任務編組的神經網絡，例如杏仁體與疼痛處理、記憶、及情緒處理均有相關，可利用分析不同頻帶之間的相位-相位耦合來評估同一腦區(如

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(Mantini, Perrucci, Del Gratta, Romani, & Corbetta, 2007)。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。

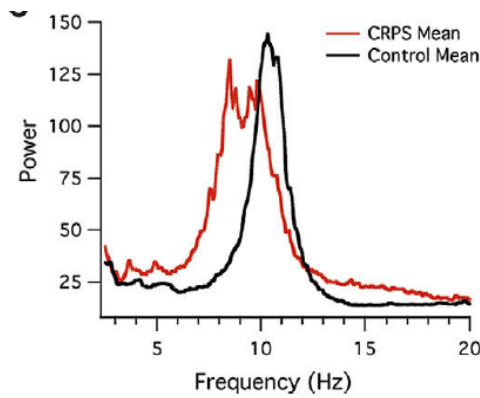
另外有學者利用腦磁波儀器觀察休息狀態大腦網路(Francesco et al., 2010)，和功能性磁共振造影比較背側注意力網路及預設網路，腦磁波的休息狀態網路比較限制於低頻(西塔、阿爾發、貝塔)活動，且是非穩定(nonstationary)瞬時的網路，多是同一側半腦的連結。例如阿爾發、貝塔、西塔波是和背側注意力網路有關，而西塔、阿爾發波預設網路相關。背側注意力網路主要功能是控制空間注意力(spatial attention)，研究結果顯示阿爾發波在背側注意力網路上有很強的相關性(如下圖所示)；過去很多研究也顯示阿爾發波的功能在於注意力及資訊處理。另一方面，功能性磁共振造影所觀察到的休息狀態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)

目前休息狀態大腦網路在長期疼痛研究上，發現顛顎關節疼痛病人在休息狀態時，腦島及前扣帶迴活化顯著大於正常人(Ichesco et al., 2012)。在纖維肌痛病人的研究，也看見休息狀態網路(例如預設網路 default mode network)與腦島之間連結程度與臨床的疼痛指數有相關性(Napadow, Kim, Clauw, & Harris, 2012; Napadow et al., 2010)。另外也看見纖維肌痛病人腦島與預設網路的功能性連結隨著臨床疼痛的下降，連結性減少了(Harris et al., 2013; Napadow et al., 2012)。這暗示著，我們的模型也可以利用 cross-frequency coupling 此方法觀察腦島與預設網路的連結性的程度。

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-顛葉皮質(orbitofrontal-temporal cortex)(Walton, Dubois, & Llinas, 2010)。



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)

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(Ritter & Bingel, 2009)。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		(Tegeuder 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		(Fillingim 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)

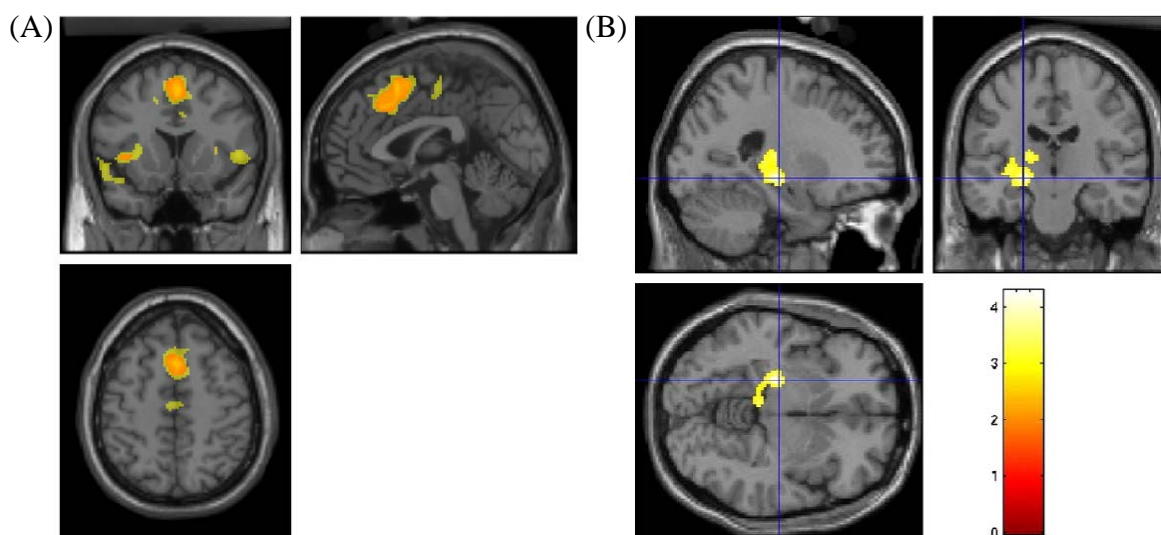
本計畫中，我們涵蓋了會在中樞調節疼痛訊息並參與情緒調控的六種基因當作討論對象：COMT (Catechol-O-methyltransferase)、BDNF (Brain derived neurotrophic factor)、Opioid receptor mu-1 (OPRM1)、5-HT-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in SLC6A4 gene (serotonin transporter gene)、5-HT2A receptor (serotonin receptor 2A) gene，及 Dopamine D2 receptor TaqIA polymorphism。

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。腦源神經滋養因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在中樞及周邊神經系統中扮演支持神經生長、分化及生存的角色，與神經突觸的可塑性(synaptic plasticity)及長期強化(long-term potentiation, LTP)相

關(Poo, 2001)，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)，造成 proBDNF 蛋白質在第 66 個密碼子(codon)處由 methionine (Met)取代 valine (Brett)，意即 BDNF 的對偶基因(allele)原本是 Val 雙合子(Val-Val, Val homozygotes)，變成其中的一個或兩個 Val(valine)基因被 Met(methionine)基因所取代。帶有 Met 基因者，會造成神經元 BDNF 的 activity-dependent secretion 下降因而影響到 BDNF 的訊息傳遞過程 (Z. Y. Chen et al., 2006)，並會合併海馬回(Bueller et al., 2006)、腦島(Nemoto et al., 2006)及前扣帶回(Gallinat et al., 2010)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(Hariri et al., 2003)。

另外，BDNF 也被認為與壓力相關情緒疾患(stress-related mood disorder)例如重鬱症(major depression)以及情感性疾病(affective disorder)有相關，例如精神分裂症(Baig et al., 2010)、焦慮症及憂鬱症(Martinowich, Manji, & Lu, 2007; Verhagen et al., 2010)，可能由於壓力及慢性疼痛會減少情緒調節相關腦區其腦源神經滋養因子的分泌，因而造成憂鬱(Duman & Monteggia, 2006)。先前的動物研究認為，帶有 BDNF Met 對偶基因的老鼠在壓力的狀態下，會出現明顯的焦慮相關行為 (Z. Y. Chen et al., 2006; H. Yu et al., 2012)，這現象暗示基因(BDNF genotype)會與環境(即壓力)交互作用而影響情緒。在 BDNF Val66Met 的人類基因相關研究(genetic association study)中，顯示只有 BDNF Met/Met homozygote 的受試者相較於 BDNF Val carriers 有較明顯的焦慮情緒 (Frustaci, Pozzi, Gianfagna, Manzoli, & Boccia, 2008; C. Montag, Basten, Stelzel, Fiebach, & Reuter, 2010)，並與老年憂鬱症(geriatric depression)有關 (J. P. Hwang et al., 2006)。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，讓受試者觀看帶有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(Prerona Mukherjee et al., 2011)。



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)。

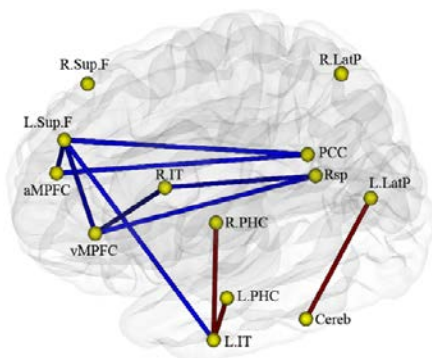
(圖片摘錄自(P. Mukherjee et al., 2011))

除了與精神疾病及負面情緒處理相關外，BDNF 因其在疼痛傳遞及調節路徑中參與 activity-dependent synaptic plasticity 而被視為具有疼痛調節的角色。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)機制而造成慢性疼痛(Merighi et al., 2008)。先前的研究顯示，對於慢性下背痛的病患給予外來的疼痛刺激，帶有 Met 對偶基因者相較於 Val homozygotes 其大腦皮質對於疼痛的處理(事件相關誘發電位, event-related potential)會增加，而對於無慢性下背痛的受試者，帶有 Met 對偶基因者相較於 Val homozygotes 其大腦皮質對於疼痛的處理則會下降，因此慢性疼痛可能會藉由 epigenetic modulation 而加強 *BDNF* Val66Met polymorphism 對於外界疼痛刺激的敏感性(Vossen et al., 2010)。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(Ritter & Bingel, 2009)。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 (Brett)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(Tan et al., 2007)及焦慮(Drabant et al., 2006)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(Filippini et al., 2009)，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(Liu et al., 2010)。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(Aguilera et al., 2008)。



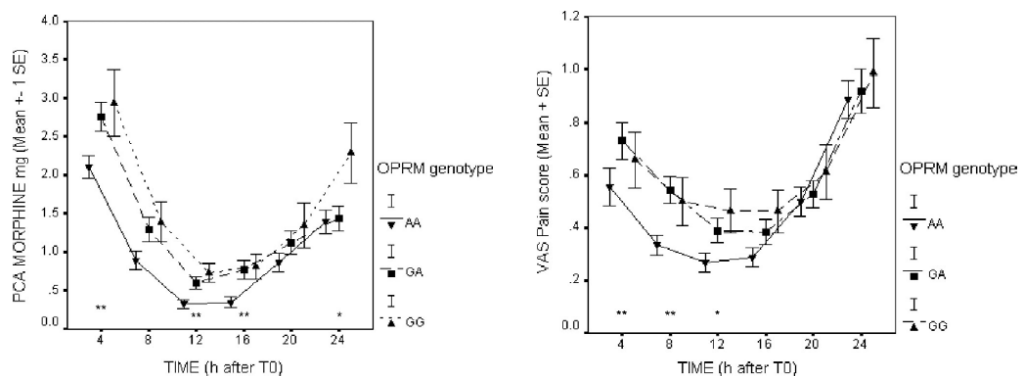
圖：COMT Val-Val 雙合子與 COMT Val-Met 異合子在腦部預設網路中，不同腦區功能性連結的差異。藍線代表 COMT Val-Met 異合子功能性連結較 COMT Val-Val 雙合子強，紅線代表 COMT Val-Val 雙合子功能性連結較 COMT Val-Met 異合子強。圖中可見 COMT Val-Val 雙合子其前額葉(PFC)與後扣帶回(PCC)之間的功能性連結較 COMT Val-Met 異合子下降。(圖片摘錄自 Liu et al., 2010)

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(Diatchenko et al., 2006; Zubieta et al., 2003)，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(Mobascher et al., 2010)。

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)

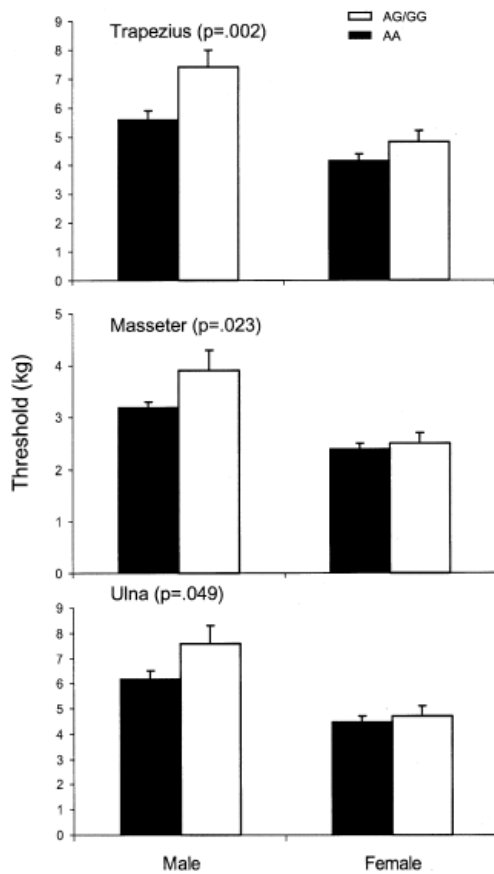
類嗎啡接受器(Opioid receptor)會與嗎啡(morphine)及類嗎啡藥物(opioids)結合而產生止痛的效果，這些接受器出現在腦中的多個區域，也會出現在周邊系統，甚至是循環系統中免疫細胞的細胞膜上(Bidlack et al., 2006; Stein, 1993)。類嗎啡接受器主要可分為 μ (mu), δ (delta)及 κ (kappa) 三大類，而 μ -類嗎啡接受器則為臨床上常使用之嗎啡及類嗎啡藥物之結合之處(McQuay, 1999; Satoh & Minami, 1995)。目前 OPRM1 最被廣泛研究的單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)是 OPRM1 A118G (Bond et al., 1998)，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(Oertel et al., 2009)。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)(Sia et al., 2008)，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(Chou et al., 2006)。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(Klepstad et al., 2004)。



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)

Filligim 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(Fillingim et al., 2005)。



(圖片摘錄自 Fillingim et al., 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 (Blakely, De Felice, & Hartzell, 1994)。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(Lesch et al., 1996)。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(Heils et al., 1996)，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(Offenbaecher et al., 1999)。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(Cohen et al., 2002)。

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(Inayama et al., 1996)。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(Bondy et al., 1999)。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(Pata et al., 2004)。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(Aoki et al., 2010)。

Dopamine D2 receptor TaqIA polymorphism

愈來愈多的證據顯示，Dopamine 的神經傳遞與調控疼痛的感知及止痛相關，因此 Dopamine 系統的失調(dysfunction)可能會直接或間接地影響疼痛經驗，例如直接地強化或減弱痛覺訊息的傳遞或間接地影響情緒或認知狀態(例如對疼痛的預期)。Dopamine 在腦部的作用會因為與不同的受體(receptor)結合而產生不同的作用，Dopamine 與 Dopamine D1 receptor (DRD1)結合會增加突觸後神經的活化，因而促進興奮性的神經訊息傳遞，相反地，Dopamine 與 Dopamine D2 receptor (DRD2)結合會抑制突觸後神經的活化，因而抑制興奮性的神經訊息傳遞，而且 DRD1 及 DRD2 在腦部的分佈比例會隨著不同的腦區而不同(Jarcho, Mayer, Jiang, Feier, & London, 2012)。

Dopamine D2 receptor (DRD2) gene polymorphism 最被廣泛研究的是 TaqIA polymorphism，先前的 Positron emission tomography (PET)研究已經證實，帶有 TaqIA A1 allele 的受試者其在腦部 striatum 的 DRD2 receptor density 低於帶有 TaqIA A2 allele 的受試者 (DRD2 receptor density in striatum: A1A1 < A1A2 < A2A2)，帶有 TaqIA A1 allele 的受試者其在數個與疼痛調節相關的腦區(putamen, nucleus accumbens, medial prefrontal cortex)會有葡萄糖代謝的下降(Noble, Gottschalk, Fallon, Ritchie, & Wu, 1997)，且 midbrain 的體積也變得較小(Cerasa et al., 2009)，因此 DRD2 TaqIA polymorphism 被推測與疼痛的傳遞及調控有關。先前的 PET 研究給予健康受試者 cold pain 及 heat pain 的刺激發現，cold pain

threshold 與 right putamen 的 DRD2 binding potential 成反比，cold pain tolerance 與 right medial temporal cortex 的 DRD2 binding potential 成反比，但若先給受試者的一側手 cold pain 刺激再給對側手一 heat pain 刺激，相較於未先給 cold pain 刺激而直接給一 heat pain 刺激時，其 heat pain threshold 上升的程度則與 left putamen 的 DRD2 binding potential 成正比(Hagelberg et al., 2002)。因此，在前腦區尤其是 striatum 的 DRD2 binding potential 決定了 cold pain response，也被視為是中樞疼痛調節(central pain modulation)的重要指標。因此，本研究計劃探討 DRD2 TaqIA polymorphism 在原發性痛經女性及在健康無經痛的女性是否會因 central pain modulation 而對 pain threshold 造成不同的影響，因而產生不同的疼痛經驗。

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(Hariri, Drabant, & Weinberger, 2006)。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(A. Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006)，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(R. Straub & D. Weinberger, 2006)(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)(Andreas Meyer-Lindenberg et al., 2008)。

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

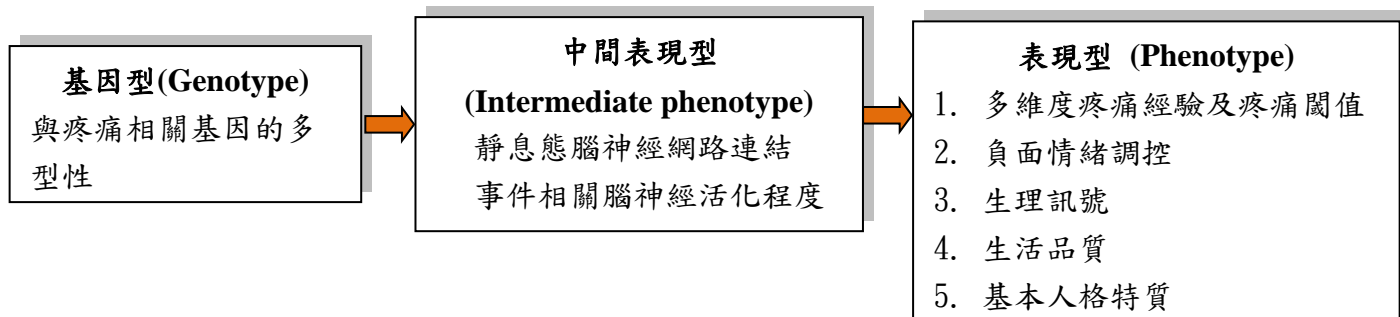
		Strength of evidence (0 to 5+)			
	Association with schizophrenia	Linkage to gene locus	Biological plausibility	Altered expression in schizophrenia	
COMT	22q11	+++	++++	++++	Yes, +
DTNBP1	6p22	+++++	++++	++	Yes, ++
NRG1	8p12-21	+++++	++++	+++	Yes, +
RGS4	1q21-22	+++	+++	+++	Yes, ++
GRM3	7q21-22	+++	+	++++	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(R. E. Straub & D. R. Weinberger, 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(Ritter & Bingel, 2009)。本研究計畫將針對 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)、5-HT2A receptor (serotonin receptor 2A) gene，以及 Dopamine D2 receptor (TaqIA polymorphism)這六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

第三年研究計畫持續進行情緒音調(emotional prosody)之腦磁波實驗，並蒐集靜息態下之腦磁波，以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)不同月經週期間；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。

1. 資料收集

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

1. 原發性痛經患者收案標準

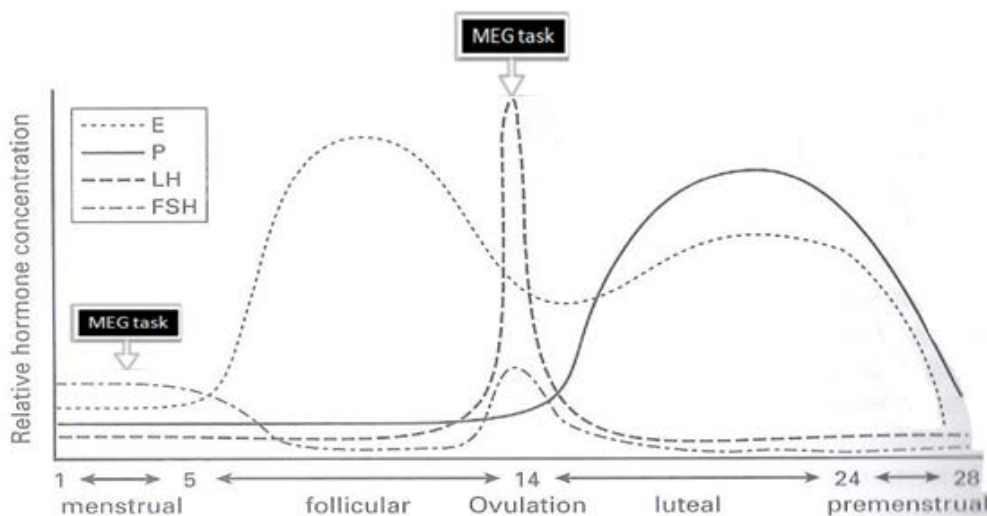
由於受試者月經週期易有偏差，且使用腦磁圖儀費用極高，時段配合有其難處，因此本計畫參與人員均非常賣力認真的招募並篩選受試者。本計畫之原發性痛經患者組收案條件為：

(1) 年齡介於 20 歲至 30 歲

(Egan) 月經週期規律且一個週期在 27-32 天之間

(Egan) 以愛丁堡慣用手問卷評估受試者慣用手為右手

(4) 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次腦磁圖實驗。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

招募年齡、教育程度與痛經組匹配之健康對照組，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. 排除條件

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 psychopathology)、腦外傷或其他神經性病變

2. 曾因頭部外傷而喪失意識
3. 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
4. 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共振造影檢查的禁忌症
5. 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
6. 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。

1.2 基因篩檢 (genetic screening)

所有受試者在收案時確認符合收案條件後接受抽血，針對 BDNF, COMT, OPRM1, 5-HTTLPR 及 5-HT2A receptor, Dopamine D2 receptor TaqIA 基因的單一核苷酸多型性(SNP)進行基因型分析 (genotyping)。基因型的確認由兩位技術人員互相比對確認。抽取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)(Liu et al., 2010; Christian Montag, Reuter, Newport, Elger, & Weber, 2008; Prerona Mukherjee et al., 2011; Suzuki et al., 2011)。

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。(Egan)緩冷配對反應(annealing)使引子(primer)與目標 DNA 配對。(Egan)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 聚合酵素的有效作用溫度為 72°C，在這溫度下，每分鐘可合成 2000-4000 個核苷酸(nucleotides)。

1.3 性荷爾蒙濃度監測

每位女性受試者需要接受兩次各約 5 毫升之靜脈採血，分別是在月經期(menstrual phase, 月經來潮後第一到三天)及排卵期(perioovulatory phase, 月經來潮後第十二至十六天)，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。雌二醇及黃體素濃度使用 chemiluminescence immunoassay 分析，睪固酮濃度使用 radioimmunoassay 分析。

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，因此本計畫使用臨床上常用之量表來進行評估。

1.4.1 基本人格及生活品質

受試者在收案時填寫基本人格量表(Basic Personality Inventory)及生活品質量表(SF-36)分別評估人格狀態及生活品質。

1.4.2 經痛經驗

原發性痛經組的受試者在收案時及月經期時分別填寫麥氏疼痛量表(McGill Pain Questionnaire)來

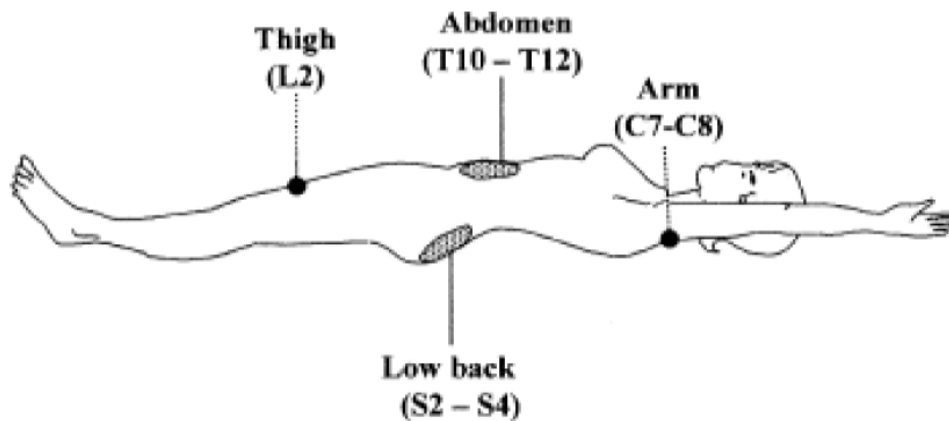
評估過去整體的經痛經驗及月經期時的經痛經驗。

1.4.3 負面情緒

為評估受試者在不同月經週期的情緒狀態，在月經期及排卵期時同時使用史氏焦慮量表 (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory)、貝氏焦慮量表(Beck Anxiety Inventory)、貝氏憂鬱量表(Beck Depression Inventory)及疼痛崩離量表(Pain Catastrophizing Scale)，來評估受試者的焦慮、憂鬱及對疼痛的負面解讀。

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

由於先前針對白人族群的痛經研究發現，原發性痛經的受試者會出現中樞敏感化(central sensitization)而造成痛覺敏感的現象(Amodei & Nelson-Gray, 1989; Bajaj, Bajaj, Madsen, & Arendt-Nielsen, 2002; Brinkert, Dimcevski, Arendt-Nielsen, Drewes, & Wilder-Smith, 2007; Giamberardino, Berkley, Iezzi, de Bigontina, & Vecchiet, 1997; Granot et al., 2001)，因此本研究使用定量感覺測試檢驗台灣原發性痛經女性是否也有中樞敏感化的現象。我們使用國際上已確認的定量感覺測試(Quantitative Sensory Test, QST)標準來測試受試者在左右肚臍周邊區域(periumbilical area, T11皮節[dermatome]，經痛的轉移區)及前臂(forearm extensor area, C7皮節，非經痛的轉移區)共四塊區域(下圖)在不同月經週期間分別對冷、熱的感知溫度(cold and ward thresholds)及疼痛閾值(heat and cold pain thresholds)。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，往復五次後取平均值定為其疼痛閾值。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。

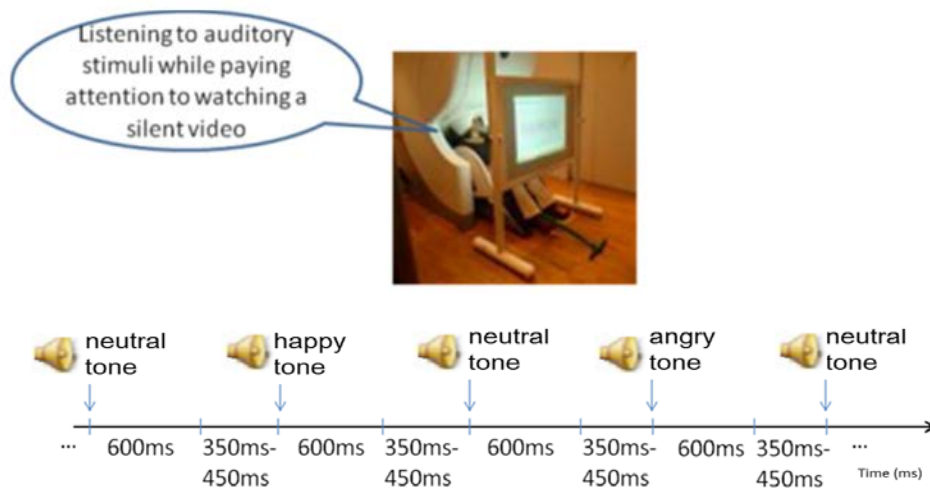


圖：進行定量感覺測試區域示意圖。定量感覺測試將在不同月經週期間，依上升極限法於反射痛區(直線區域)與非反射痛區(黑點)進行，以測定受試者之疼痛閾值。

1.6 情緒性音調誘發腦磁波實驗

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；本研究使用的四種不同情緒性音調(生氣、快樂、哀傷、痛苦)均來自本計畫執行初期時本研究時所建立的情緒性語音資料庫；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：情緒聲音誘發腦磁波實驗設計與刺激材料呈現序列圖。

1.7 量測腦磁波訊號

本研究使用臺北榮總整合性腦功能研究小組之腦磁圖儀(306 channels, Vectorview, Elekta, Finland)來量測腦磁波訊號，資料取樣率(sampling rate)為 1001.6 Hz，線上濾波(online bandpass filter)範圍為 0.03 Hz 至 330 Hz，線上事件相關平均(online averaging)取刺激前 500 毫秒至刺激後 1000 毫秒做平均。靜息態腦磁波各收錄 3-5 分鐘的張眼及閉眼休息狀態腦磁波。另外也會收錄無人狀態的腦磁波屏蔽室內(empty room)的訊號以供後續訊號源分析用。

2. 資料分析

2.1 臨床量表及行為資料分析

在第一部分的分析中，本研究先使用 chi-square 分析兩組的基因型分布是否符合哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)及檢驗 BDNF Val66Met 是否與原發性痛經相關。

在第二部分行為資料及賀爾蒙的分析中，本研究將 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(all $P > 0.05$)。

本研究使用 two-sample t-test 或 Mann-Whitney U test 來檢驗原發性痛經兩個基因型分組間(Met/Met homozygotes vs. Val carriers)的麥氏疼痛量表(McGill Pain Questionnaire)是否有顯著差異。

本研究使用 two-way analysis of variance (ANOVA)來檢驗基本人格量表及生活品質量表是否有顯著的組間效應(原發性痛經組 vs. 對照組)、基因型效應(Met/Met homozygotes vs. Val carriers)及兩者的交互作用(interaction effect)。

本研究使用 general linear model with a repeated measures design 來檢驗情緒量表、性荷爾蒙濃度分析及定量感覺分析是否有顯著的組間效應(原發性痛經組 vs. 對照組)、基因型效應(Met/Met homozygotes vs. Val carriers)、月經週期效應(月經期 vs. 排卵期)及三者的交互作用(interaction effect)。

另外，為了檢驗 BDNF 基因型在原發性痛經組及對照組之間對於情緒量表是否會造成不同的影響，本研究使用 repeated-measures ANOVAs 分別檢驗原發性痛經組及對照組中史氏焦慮量表、貝氏焦慮量表、貝氏憂鬱量表及疼痛崩離量表是否有顯著的基因型效應(Met/Met homozygotes vs. Val carriers)、月經週期效應(月經期 vs. 排卵期)及兩者的交互作用(interaction effect)。

2.2 腦波訊號前處理

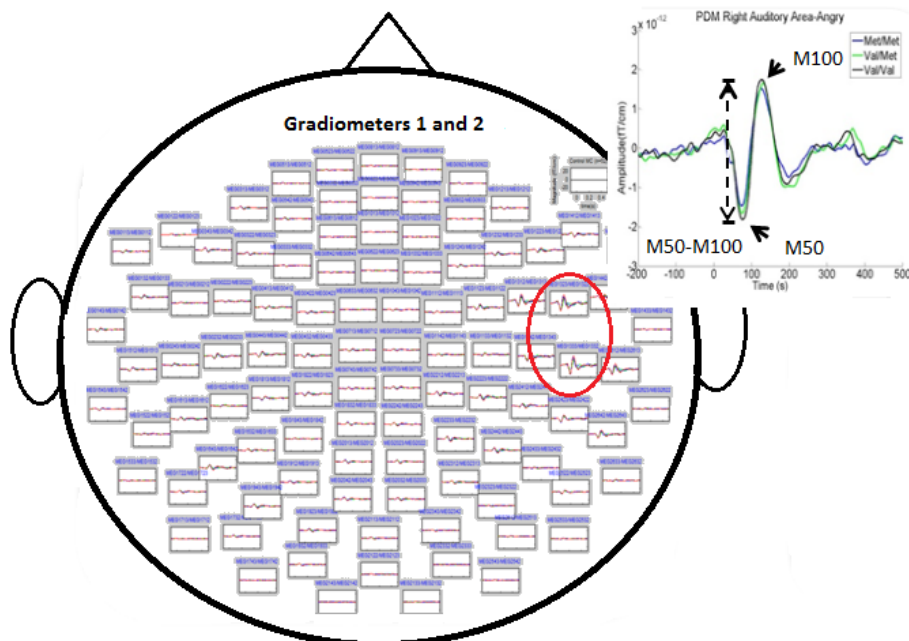
由於腦電磁波訊號十分微弱，所以週遭環境對量測訊號的干擾相形之下就顯得非常巨大，因此濾除雜訊，以提供較佳的訊雜比訊號對於後續的腦磁波訊號分析與活動源時間序列估算相當重要。實驗中所測量得的腦電磁波訊號除了來自於大腦皮質區的神經元活動外，尚包含數種我們不希望得到的訊號源：事件非相關訊號、電路雜訊、環境背景雜訊、基準參考之變異、及生物體本身非腦波訊號等，有待我們加以去除：

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。

2.3 情緒性音調誘發腦磁波分析

2.3.1 情緒性音調誘發腦磁波之時域分析(temporal domain)

我們先以傳統事件誘發電位分析方法驗證情緒性音調誘發腦磁波。所收到的腦磁波訊號會先濾波至 3-50 赫茲，有興趣的時間段為刺激前 100 毫秒到刺激後 300 毫秒，欲觀察大腦對於情緒性音調的反應，故會以聽覺區的訊號作為我們挑選波峰的地方，而在圖一中也可以發現，我們最大訊號確實出現在右邊聽覺區。因此我們會將此區域的時間點當作後面分析使用，在時間點來看，我們挑選了兩個時間區段的波峰 M50(刺激後 40-90 毫秒)和 M100(刺激後 90-150 毫秒)，這兩個時間段都是大腦早期對於情緒感知的時間段。



2.3.2 情緒性音調誘發腦磁波之振盪相位同步分析(phase-locking analysis)

相位鎖定(Phase locking Value, PLV)(Lachaux, Rodriguez, Martinerie, & Varela, 1999)：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。

本分析取刺激前 300 毫秒至刺激後 500 毫秒的時間段進行分析，計算的頻率範圍為 1 Hz 至 50 Hz，後續統計時進一步分為 theta (4-8 Hz)、low alpha (8-10 Hz)、high alpha (10-13 Hz)、low beta (13-18 Hz)、high beta (18-30 Hz)及 gamma (30-50 Hz)頻帶。

2.3.3 腦波訊號活化源時空分佈重建

本計畫採用的是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，稱為最大對比光束構成法(maximum contrast beamformer, MCB)(Y.-S. Chen, Cheng, Hsieh, & Chen, 2006)。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，該位置的空洞濾波器 \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： $y_\theta(t) = \hat{\mathbf{w}}_\theta^t \mathbf{m}(t)$ 。

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腦波的腦神經網路空間分佈圖。

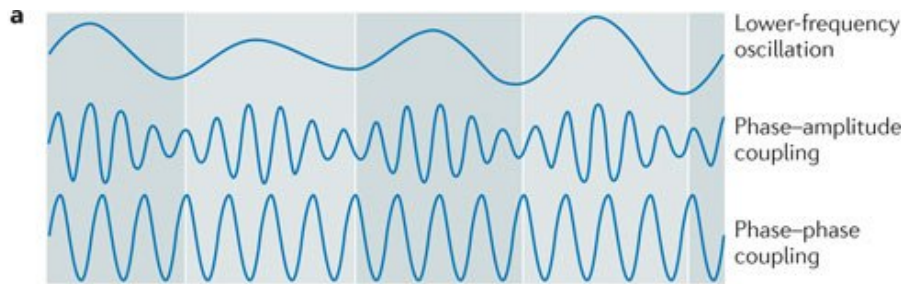
2.4 休息狀態下的靜息態腦神經網路

2.4.1 靜息態腦磁波(resting MEG)訊號前處理

本研究利用上述資料收集時所收錄的 3-5 分鐘張眼腦磁波來探討休息狀態下的靜息態腦神經網路。在取樣頻率為 1001.6 Hz 下我們取 2048 點為一個單位做為 trial，切完每個 trial 後做去雜訊的動作：EOG rejection 及 bandpass filter。在進入純量型式光束構成法(beamforming)方法之前，利用時頻(time-frequency)分析選定所要觀察的頻帶，依照 wide band (2-48 Hz)、theta band (4-7 Hz)、alpha band (8-12 Hz)、beta band (13-30 Hz)及 gamma band (30-48 Hz)各自濾波。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。

2.4.2 跨頻率耦合分析法 (cross-frequency analysis)

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”，稱為跨頻率相位-相位耦合技術(cross-frequency phase-phase coupling)(Palva et al., 2005)。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 5 Hz theta 波和 40 Hz gamma 波是 1:8 相位耦合。另一個例子，0 度 gamma 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 theta 波相位和 1 倍 gamma 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 $\frac{\sum Z_i}{N}$ 。

2.4.3 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

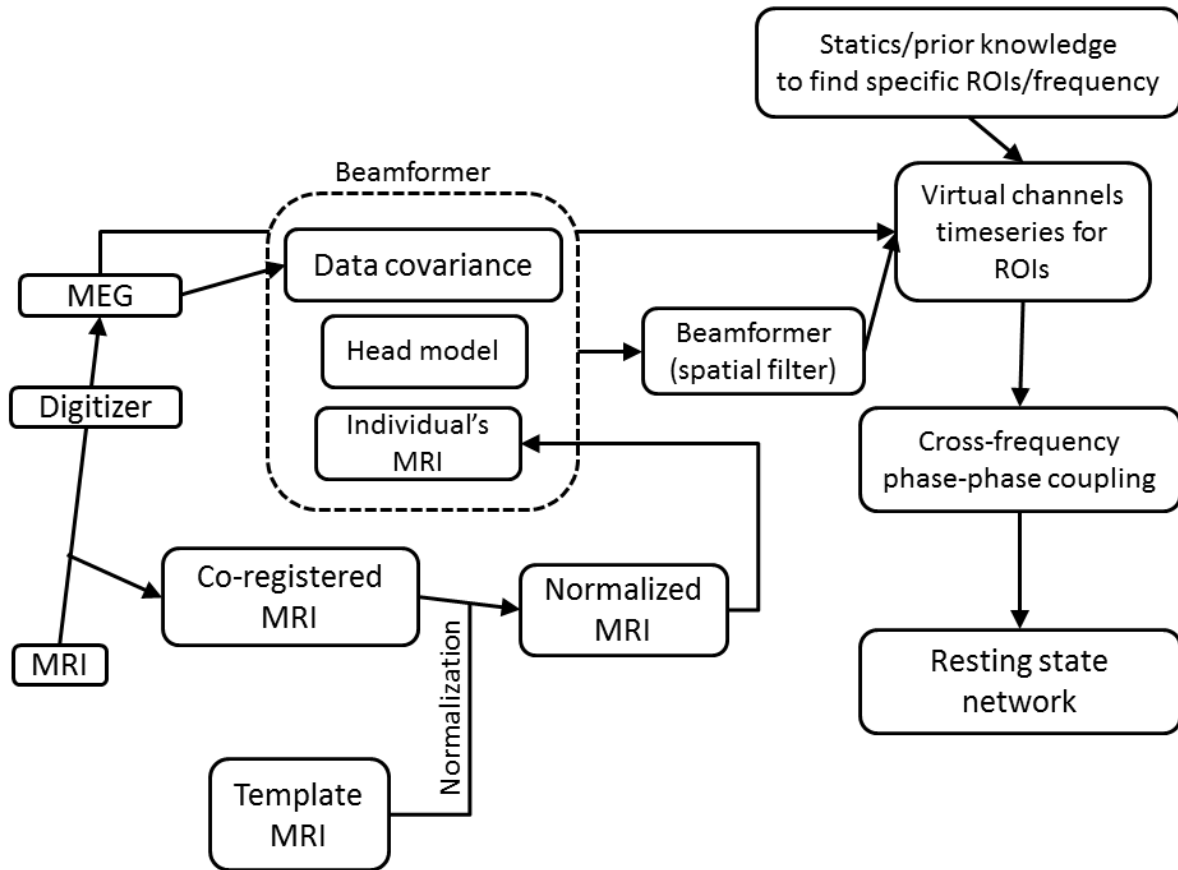
利用先前步驟找出顯著的時間段及顯著的頻率範圍，利用上述 2.2 節所述之純量式光束構成法(beamformer)(Y.-S. Chen et al., 2006)估側腦皮質神經活化之顯著分佈圖，將文獻所提五種休息狀態網路(預設網路、注意力網路、聽覺網路、視覺網路、自我參照心理網路)區域當作興趣叢集區域(clusters of interest, COIs)。Beamformer 根據 source 的 leadfiled 及資料的 covariance matrix 去計算出空間濾波器，其中 active state 是 resting state 經過前處理的整段訊號，control state 則是採用 empty room 的訊號。所算出的 source images 再利用 two-sample t-test 做 voxel-wise 的群組間統計，找出興趣區域(regions of interest, ROI)做為建構休息狀態大腦的種子(seed)，最後利用 cross-frequency coupling index

計算 network 的连接程度。

本研究中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。



圖：靜息態神經網路資料分析流程步驟圖。

2.5 結構性磁振造影影像擷取與處理

我們使用國立陽明大學之 3T 磁振造影儀取得受試者的腦部結構影像。掃描由專業放射師操作並在掃描前協助受試者須更衣並取下身上所有金屬與畏磁性物品(如信用卡)並裝置護耳用耳塞後方可進入掃描室。掃描參數如下：

Images	Pulse sequence	Parameters	Resolution
Structural	T1-weighted, 3D gradient-echo pulse sequence (MDEFT, Modified Driving Equilibrium Fourier Transform)	TR/TE/TI= 88.1/ 4.12/ 650 msec	1.95 x 1.95 x 1.95 mm

我們利用 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. 統計分析

本研究欲探討長期痛經對於不同基因型的影響，進而造成大腦對於情緒音調處理的影響。因此在情緒音調誘發腦磁波分析上，本研究使用 2-way ANOVA 觀察組別(健康女性與經痛女性)和情緒(中性、開心、悲傷和生氣)之間的影響，同時本研究有三組不同的 BDNF 基因 ($BDNF^{Met/Met}$, $BDNF^{Val/Met}$ and $BDNF^{Val/Val}$)，故三種不同基因型會分開進行統計，使用的軟體為 SPM 8。接著使用線性迴歸分析以確定 BDNF 的基因劑量效益是否存在。另外使用皮爾森相關分析法來計算行為量表分數(包括疼痛相關評定量表)與大腦特定腦區訊號之間是否有相關性。SPSS20.0 統計軟體被用來進行心理分析，線性迴歸分析和相關分析。

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)

本計畫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：臨床確診、心理測量評估、基因分析、荷爾蒙量測、疼痛閾值定量感覺測試、情緒性音調腦磁波實驗、休息態腦磁波實驗等，高度團隊合作實屬難得。

至計畫執行期間結束時，總共招募 99 名經婦產科醫師確診之原發性痛經女性(20-30 歲間)及 104 名年齡及教育程度相符的無經痛健康受試者，共有 78 名原發性痛經女性及 81 名控制組女性在三個月內完成所有測試而納入資料分析。

1. 基因型分析

腦源神經滋養因子 *BDNF* Val66Met (rs6265)的基因型(genotype)分佈在原發性痛經組及控制組之間有顯著差異($P = 0.035$)，甲硫胺酸(methionine)對偶基因(allele)在原發性痛經組出現的頻率顯著高於控制組($P = 0.013$)(見下表 1)，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] 2.22，95%信賴區間 [confidence interval] 1.19-4.14, $P = 0.013$)，*BDNF* Val66Met 基因型則與原發性痛經出現的年齡(發病年齡)及每次月經週期痛經的時間長短無關。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 *BDNF* 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%)，且對偶基因的分佈頻率也會影響 genetic association study 的結果(Petryshen et al., 2010; Verhagen et al., 2010)，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。

Table 1. *BDNF* rs6265 genotype distributions and allele frequency in 99 PDMs and 101 controls

	Genotype (n, %)			<i>P</i>	Allele frequency		
	G/G (Val/Val)	G/A (Val/Met)	A/A (Met/Met)		Val	Met	<i>P</i>
PDM	24, 24.2%	38, 38.4%	37, 37.4%	0.034	43.4%	56.6%	0.013
Control	33, 32.7%	47, 46.5%	21, 20.8%		55.9%	44.1%	

Abbreviations: *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; A, adenine; G, guanine; Val, Valine; Met, Methionine.

其餘四個功能性單一核苷酸多型性的基因型分佈及對偶基因分佈頻率則在原發性痛經組與控制組之間無顯著差異。因此，本次期末報告僅報告 *BDNF* Val66Met 基因型對行為資料、疼痛閾值及性賀爾蒙濃度的影響。

2. 臨床量表及行為資料分析結果

2.1 基本人格量表

在基本人格量表評估的十項人格特質中，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 *BDNF* genotype)及交互作用(interaction between group and *BDNF* genotype)。原發性痛經受試者在這三項特質的分數顯著高於控制組(見下表 2)。

2.2 生活品質量表

SF-36 量表所計算出的生理層面分數(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 *BDNF* genotype)及交互作用(interaction between group and *BDNF* genotype)。原發性痛經受試者的生活品質(包含生理及心理層面)顯著低於控制組(見下表 2)。

Table 2. ANOVA results of Basic Personality Inventory and SF-36 assessments, stratified by group and *BDNF* genotype

	PDM		Control		Main effect		Interaction
	Met/Met	Val carrier	Met/Met	Val carrier	Group (P)	Genotype (P)	Group*Genotype (P)
Subject number	29	49	17	64			
Basic Personality Inventory							
Depression	3.2 (2.72)	3.7 (3.44)	2.4 (2.47)	1.7 (1.87)	0.003	0.887	0.240
Anxiety	6.1 (3.25)	4.9 (3.42)	3.4 (3.10)	3.9 (2.70)	0.001	0.480	0.135
Social introversion	3.5 (2.49)	3.4 (2.86)	4.1 (2.28)	3.7 (2.57)	0.357	0.688	0.776
Self-depreciation	2.1 (2.14)	2.5 (2.70)	2.1 (1.64)	2.6 (2.40)	0.929	0.283	0.835
Interpersonal problems	4.8 (2.43)	4.2 (2.22)	4.5 (3.06)	3.5 (2.71)	0.269	0.082	0.709
Impulse expression	4.6 (3.29)	4.4 (3.03)	4.2 (3.55)	4.5 (2.97)	0.878	0.945	0.681
Deviation	2.4 (1.93)	2.5 (2.34)	2.3 (1.49)	2.1 (1.95)	0.393	0.830	0.653
Hypochondriasis	4.6 (3.25)	4.7 (2.84)	2.4 (1.41)	2.2 (1.92)	< 0.001	0.986	0.757
Persecutory ideas	2.7 (2.11)	2.8 (2.03)	2.8 (1.74)	2.0 (2.15)	0.393	0.342	0.205
Thinking disorder	1.8 (1.94)	1.9 (1.63)	1.6 (1.62)	1.5 (1.80)	0.363	0.926	0.837
SF-36							
Physical component	46.3 (10.10)	45.2 (10.12)	52.6 (5.64)	54.7 (4.08)	< 0.001	0.727	0.243
Mental component	46.2 (7.51)	46.5 (7.19)	53.1 (4.95)	53.7 (4.69)	< 0.001	0.668	0.915

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey; PDM, primary dysmenorrhea; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

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，此結果與先前的相關研究類似(C.-H. Tu et al., 2009; Vincent et al., 2011)。然而，不論在原發性痛經組或控制組，*BDNF* Val66Met 基因型並不直接影響長期的人格特質及生活品質。

2.3 經痛經驗

在原發性痛經組其月經期合併經痛時，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 pain rating index (total score)及 present pain intensity 與非帶有甲硫胺酸同基因型合子(即 *BDNF* Val carrier)的女性之間無顯著差異。然而在四個分量表(subscale)中，帶有甲硫胺酸同基因型合子的女性其麥氏疼痛量表的 sensory subscale 顯著高於非帶有甲硫胺酸同基因型合子(見下表 3)。

Table 3. *BDNF* rs6265 genotype effect on McGill Pain Questionnaire scores of PDMs during the menstrual phase

	Met/Met	Val carrier	P
Subject number	29	49	
Pain rating index	32.3 (13.47)	26.7 (12.02)	0.131
Sensory	18.5 (6.21)	14.7 (6.13)	0.017
Affective	4.2 (3.57)	3.4 (2.29)	0.554
Evaluative	2.4 (2.02)	2.1 (2.01)	0.613

Miscellaneous	7.2 (3.72)	6.5 (3.81)	0.418
Present pain intensity	2.7 (1.02)	2.6 (1.01)	0.925

Abbreviations: *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

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(Brinkert et al., 2007)及 viscerosomatic hyperalgesia(Giamberardino et al., 1997)，*BDNF* protein 則在中樞敏感化中扮演重要的角色(Ren & Dubner, 2007)，因此我們推論 *BDNF* Val66Met (rs6265)會影響中樞敏感化的過程進而造成不同 *BDNF* 基因型之間經痛程度的差異。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做深入探討。

2.4 焦慮、憂鬱與疼痛崩離量表

在史氏焦慮量表中的 state anxiety(短期焦慮)與 trait anxiety(長期焦慮)、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、憂鬱情緒及對疼痛的負向解讀均顯著高於控制組。在貝式焦慮量表(Beck Anxiety Inventory)分數則可觀察到有組間與基因型的交互作用(interaction between group and *BDNF* genotype)及組間、基因型與月經週期間的交互作用(interaction among group, *BDNF* 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 homozygotes)的女性其焦慮程度(貝氏焦慮量表)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 carriers)的原發性痛經女性(見下表 4)。

Table 4. Results of repeated-measures ANOVA of psychological measurements: effects of menstrual cycle and *BDNF* genotype in the PDM group

	Met/Met	Val carrier	Main effect		Interaction
			Phase (<i>P</i>)	Genotype (<i>P</i>)	Phase*Genotype (<i>P</i>)
Subject number	29	49			
State anxiety					
MENS	45.5 (9.68)	41.1 (8.61)	< 0.001	0.052	0.495
POV	38.9 (7.84)	36.0 (5.60)			
Trait anxiety					
MENS	45.6 (10.10)	44.0 (8.21)	0.056	0.386	0.886
POV	44.3 (9.37)	42.4 (8.55)			
Beck anxiety					
MENS	14.9 (6.95)	10.9 (6.82)	< 0.001	0.138	0.007
POV	6.3 (5.96)	6.3 (5.78)			
Beck depression					
MENS	13.8 (10.52)	11.3 (9.73)	< 0.001	0.429	0.295
POV	6.1 (7.27)	5.7 (6.94)			
Pain catastrophizing					
MENS	22.6 (11.05)	19.6 (12.58)	0.008	0.383	0.512
POV	18.8 (9.27)	17.3 (12.35)			

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; MENS, menstrual phase; POV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

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 5)。

Table 5. Results of repeated-measures ANOVA of psychological measurements: effects of menstrual cycle and *BDNF* genotype in the control group

	Met/Met	Val carrier	Main effect		Interaction
			Phase (<i>P</i>)	Genotype (<i>P</i>)	Phase*Genotype (<i>P</i>)
Subject number	17	64			
State anxiety					
MENS	34.8 (6.18)	33.4 (6.55)	0.460	0.218	0.355
POV	36.1 (6.81)	33.3 (7.06)			
Trait anxiety					
MENS	38.9 (8.13)	37.7 (7.22)	0.885	0.492	0.895
POV	38.7 (7.53)	37.5 (7.05)			
Beck anxiety					
MENS	4.2 (4.31)	2.4 (2.24)	0.398	0.055	0.388
POV	4.1 (3.70)	2.9 (3.07)			
Beck depression					
MENS	4.7 (2.59)	4.2 (4.36)	0.741	0.268	0.236
POV	5.7 (5.50)	3.7 (4.81)			
Pain catastrophizing					
MENS	5.4 (6.89)	6.3 (6.69)	0.984	0.645	0.978
POV	5.3 (5.96)	6.2 (7.87)			

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; MENS, menstrual phase; POV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

我們可使用先前學者所提出的 neurotrophin model for stress-related disorder(Duman & Monteggia, 2006)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，因而使 hippocampus 的體積減少並產生負面情緒。我們推測下列三個因素同時作用而使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(Duric & McCarson, 2006)，使 hippocampus 的 *BDNF* protein 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* protein 濃度有正相關，因此在月經期時，*BDNF* protein 的濃度亦較低(Bath et al., 2012; Spencer, Waters, Milner, Lee, & McEwen, 2010)。
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* protein 的 activity-dependent release 會下降 30%，並造成焦慮行為(Z. Y. Chen et al., 2006)。

因此，我們推測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相關腦區的 *BDNF* protein 濃度會顯著下降，因而產生焦慮情緒。因此，*BDNF* Val66Met 可能參與經痛相關負面情緒的調控。儘管 *BDNF* Val66Met 本身不會直接造成憂鬱或焦慮情緒，但它可被視為是一危險因子，慢性的壓力源如週期性經痛與 *BDNF* Val66Met 的交互作用才會造成憂鬱及焦慮情緒。

3. 定量感覺分析(Quantitative sensory testing)

經統計後，每位受試者對於冷及熱的感知溫度(warm and cold threshold)及疼痛閾值(heat pain and cold pain threshold)在左、右側之間的相對應皮節(dermatome)並無顯著差異(all $P > 0.05$)，因此我們將每位受試者左右側相對應皮節的溫度相加平均以作組間比較。針對不同的皮節所測到的對於冷及熱的感知溫度與疼痛閾值，並無顯著的組間、基因型及月經週期效應(main effect of group, *BDNF* genotype, and menstrual phase)與三者之間的交互作用(interaction effect between group, *BDNF* genotype, and menstrual phase)(見表 6)。我們的結果顯示在台灣的原發性痛經族群中，針對表淺溫度痛覺刺激，並沒有局部性或廣泛性的中樞敏感化現象。雖然仍有爭論，先前針對白人女性的研究發現，痛經女性對於痛覺會有痛覺敏感或中樞敏感化的現象出現(對於表淺痛及內臟痛的刺激會出現局部性或廣泛性的敏感化現象)(Amodei & Nelson-Gray, 1989; Bajaj et al., 2002; Brinkert et al., 2007; Giamberardino et al., 1997; Granot et al., 2001)，我們的研究與先前白人族群研究相矛盾的原因可能與種族因素所造成的腦源神經滋養因子基因型分布差異有關，另外，測試疼痛閾值時所使用的刺激及研究設計不同(溫度刺激或電刺激；表淺刺激或深層內臟刺激)可能也是原因之一，這仍有賴大型的腦造影研究搭配設計更嚴謹的疼痛閾值實驗，來釐清在不同的種族中，原發性痛經女性對於疼痛是否會出現中樞敏感化的現象以及相關的腦部作用機轉。

4. 性賀爾蒙分析(Gonadal hormone levels)

針對月經期及排卵期的賀爾蒙濃度分析，雌二醇(estradiol)、黃體素(progesterone)及睪固酮(testosterone)僅有顯著的月經週期效應(main effect of menstrual phase)，而無顯著的組間或基因型效應(main effect of group or *BDNF* genotype)，這三種賀爾蒙的濃度在排卵期顯著高於月經期，與受試者是否有經痛或基因型分組無關(見表 7)。因此，雌激素(estrogen)是否參與調控原發性痛經相關負面情緒的角色則仍有待釐清。

Table 6. Results of repeated-measures ANOVA of quantitative sensory testing: effects of group, *BDNF* genotype and menstrual cycle

	PDM (°C)		Control (°C)		Main effect			Interaction			
	Met/Met	Val carrier	Met/Met	Val carrier	Phase (P)	Group (P)	Genotype (P)	Phase*Group (P)	Phase*Genotype (P)	Group*Genotype (P)	Phase*Group*Genotype (P)
Subject number	29	49	17	64							
Heat pain threshold - C7											
MENS	44.4 (3.02)	43.8 (3.79)	45.0 (3.04)	44.6 (3.51)	0.579	0.086	0.229	0.465	0.911	0.612	0.773
POV	44.2 (3.02)	43.9 (3.11)	45.4 (2.01)	44.9 (3.36)							
Heat pain threshold - T11											
MENS	43.4 (2.96)	43.0 (3.25)	44.7 (2.47)	43.4 (3.48)	0.084	0.111	0.268	0.619	0.483	0.399	0.757
POV	43.5 (3.09)	43.4 (3.18)	45.0 (2.06)	43.8 (3.29)							
Cold pain threshold - C7											
MENS	11.9 (10.45)	11.7 (10.60)	7.9 (9.69)	10.0 (10.48)	0.244	0.069	0.337	0.422	0.279	0.485	0.825
POV	10.9 (11.00)	12.1 (10.50)	5.1 (8.65)	9.4 (10.44)							
Cold pain threshold - T11											
MENS	13.4 (11.75)	13.8 (11.42)	10.0 (11.25)	13.4 (11.20)	0.208	0.246	0.227	0.578	0.503	0.319	0.563
POV	12.7 (11.08)	13.2 (10.17)	7.3 (10.67)	12.9 (10.53)							
Warm threshold - C7											
MENS	34.8 (1.49)	35.3 (1.63)	34.7 (1.15)	34.9 (1.95)	0.260	0.632	0.334	0.487	0.797	0.834	0.610
POV	35.0 (1.62)	35.3 (1.44)	35.0 (1.26)	35.3 (2.12)							
Warm threshold - T11											
MENS	34.7 (1.36)	35.0 (1.43)	34.6 (0.86)	34.7 (1.50)	0.073	0.572	0.289	0.998	0.545	0.342	0.102
POV	34.8 (1.61)	35.3 (1.86)	34.9 (1.41)	35.0 (1.70)							
Cold threshold - C7											

MENS	28.8 (1.62)	28.1 (1.74)	29.0 (1.64)	28.6 (1.80)	0.947	0.989	0.699	0.079	0.061	0.251	0.414
POV	29.0 (1.39)	28.5 (1.48)	28.4 (2.17)	28.9 (1.40)							
Cold threshold - T11											
MENS	29.5 (1.65)	29.3 (1.96)	29.4 (1.32)	29.3 (1.89)	0.097	0.599	0.671	0.293	0.064	0.537	0.231
POV	29.3 (1.49)	29.3 (1.55)	28.6 (2.53)	29.3 (1.51)							

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; MENS, menstrual phase; POV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

Table 7. Results of repeated-measures ANOVA of gonadal hormone levels: effects of group, *BDNF* genotype and menstrual cycle

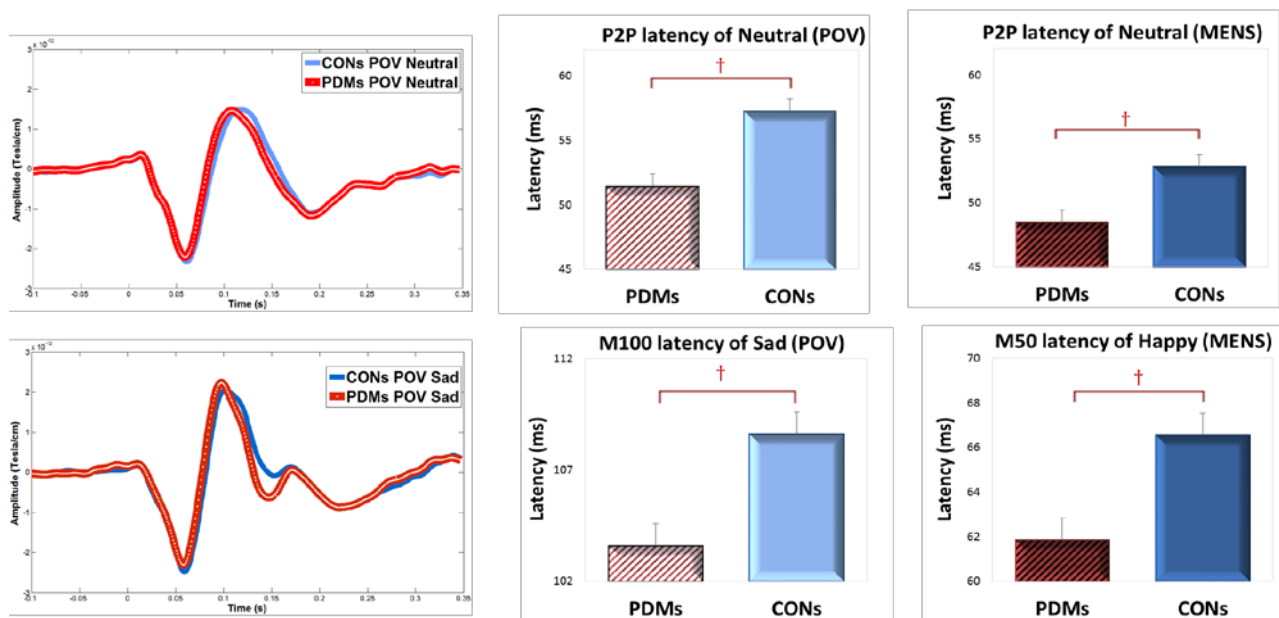
	PDM		Control		Main Effect			Interaction			Phase*Group*Genotype (P)
	Met/Met	Val carrier	Met/Met	Val carrier	Phase (P)	Group (P)	Genotype (P)	Phase*Group (P)	Phase*Genotype (P)	Group*Genotype (P)	
Subject number	29	49	17	64							
Estradiol (pg/mL)											
MENS	34.8 (15.81)	36.7 (19.74)	43.0 (18.53)	44.0 (30.28)	< 0.001	0.683	0.564	0.269	0.653	0.905	0.873
POV	147.1 (114.65)	155.5 (108.86)	127.0 (97.53)	141.6 (121.55)							
Progesterone (ng/mL)											
MENS	0.5 (0.44)	0.5 (0.39)	0.4 (0.26)	0.5 (0.34)	0.003	0.540	0.213	0.472	0.308	0.669	0.643
POV	0.6 (0.82)	1.4 (2.29)	1.2 (2.61)	1.5 (3.01)							
Testosterone (ng/mL)											
MENS	0.5 (0.23)	0.4 (0.21)	0.4 (0.17)	0.4 (0.23)	< 0.001	0.449	0.081	0.723	0.061	0.626	0.074
POV	0.6 (0.36)	0.5 (0.24)	0.6 (0.36)	0.4 (0.17)							

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; PDM, primary dysmenorrhea; MENS, menstrual phase; POV, periovulatory phase; Val, valine; Met, methionine. The data are presented as the means (SD).

5. 情緒性音調誘發腦磁波分析

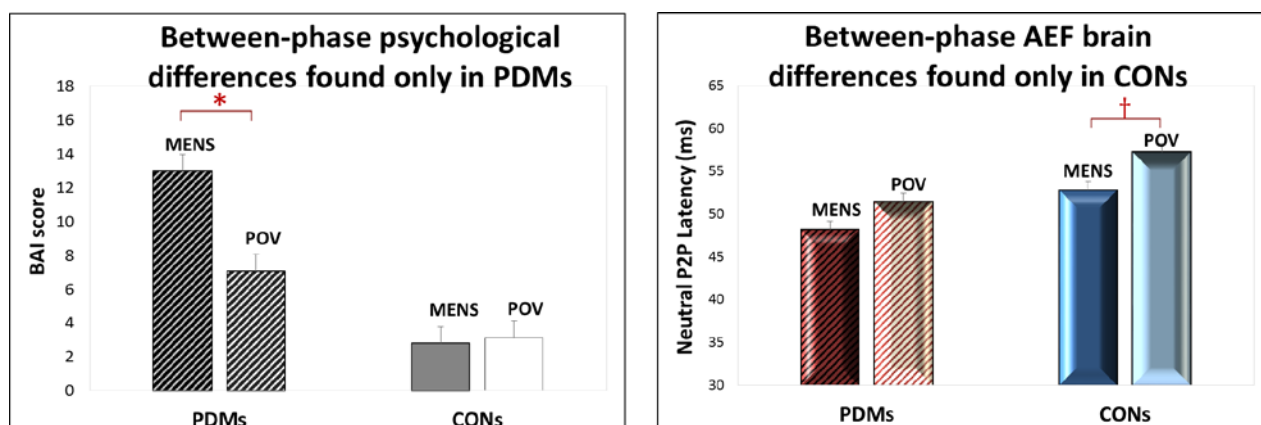
5.1 痛經組與控制組在感應器層面(sensor-level)之時域分析(temporal domain)

首先我們觀察痛經組及控制組在月經期(Vossen et al.)及排卵期(POV)時，其情緒音調誘發腦磁波的 amplitude 及 peak latency。此節呈現的結果納入了 60 位原發性痛經女性(PDM)及 69 名健康對照組女性，主要結果呈現的時間段為情緒性音調出現前 100 毫秒至出現後 350 毫秒。當單純以是否有痛經經驗分組而無考慮不同基因型時，我們發現 PDM 組及 CON 組對情緒音調反應的 peak latency 上有顯著差異，而且一致是 PDM 組短於(早於)CON 組(下圖)：包含 POV 時對中性音調的 M50 peak-to-M100 peak latency 反應、POV 時對悲傷音調的 M100 peak latency、MENS 時對開心音調的 M100 peak latency。



圖：PDM 組及 CON 組在月經期(Vossen et al.)及排卵期(POV)對情緒音調的 peak latency 差異，PDM 組的 peak latency 一致比 CON 組短(早)。

非常有趣的是，當我們比對各組於 MENS 期及 POV 期之臨床量表(心理測量問卷)和情緒誘發腦磁波訊號的組內差異時，發現 PDM 組及 CON 組呈現相反的 pattern(下圖)：整體而言，在臨床量表(心理測量問卷)上(下圖左)，PDM 於 MENS 期的負向量表分數均顯著高於 POV 期之分數，但在 CON 組卻無發現此組內差異，其負向心理特質的順序為 PDMs MENS > PDMs POV > CONs MENS \approx CONs POV。而在情緒誘發腦磁波上(下圖右)，CON 於 MENS 期的 peak amplitude 及 peak latency 顯著比 POV 期時高，但在 PDM 組卻無發現此組內差異。這顯示了 PDM 歷經長期疼痛，腦部的功能性處理可能已改變。

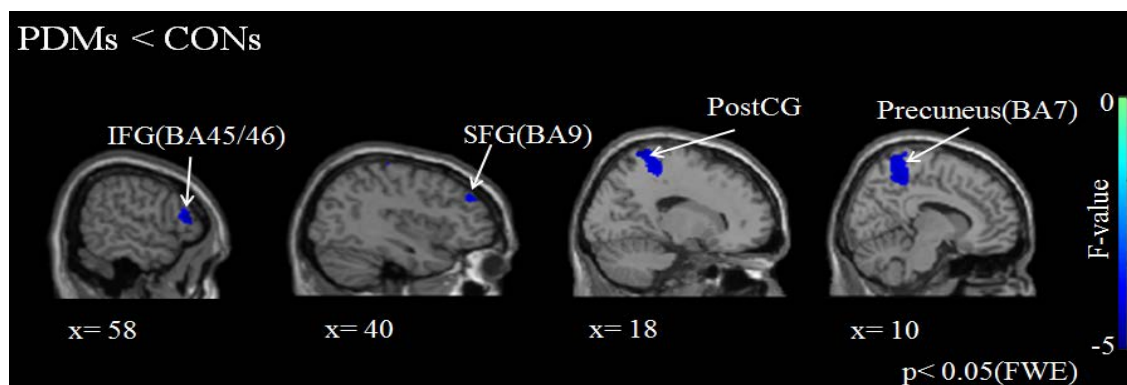


圖：比較各組於 MENS 期及 POV 期之臨床量表(心理測量問卷)和情緒誘發腦磁波訊號的組內差異時，發現 PDM 組及 CON 組呈現相反的 pattern。(* $p < .00001$, ‡ $p < .0005$, † $p < .05$)

5.2 不同基因型之情緒性音調誘發腦磁波腦神經訊號源分析

為了研究長期疼痛對於不同 BDNF 基因型的影響，我們主要集中在排卵期(OV phase)的結果上。此外在感應器部分的分析，M50 在統計上皆無顯著差異(無論是在時間點和幅度)，因此我們主要會專注於 M100 的訊號源分析上。另外我們的受試者人數有下降，因為數據及分析上的問題，所以我們結果是 48 位原發性痛經女性(PDM)及 48 名健康對照組女性(Dick et al.)進入訊號源分析後的結果。

在 *BDNF^{Met/Met}* 組的部分，我們發現 PDM 組的整體訊號皆小於 CON 組，當與 PDM 組與 CON 組相比後，PDM 組在右側額下回(inferior frontal gyrus, IFG)，右側楔前(precuneus)，右側額上回(superior frontal gyrus, SFG)和右側中央後回(postcentral gyrus, PostCG)被情感音調所引起的活化較低(下圖和表 8)。

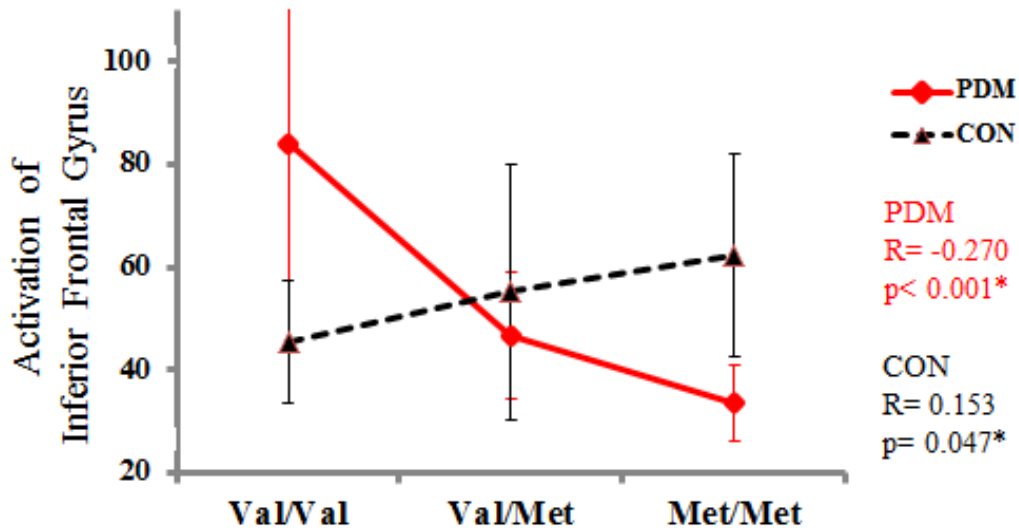


圖：在排卵期時分成不同情緒音調時，Met/Met組有顯著差異的腦區。(FWE. $p < 0.05$). 註明：PostCG: postcentral gyrus; IFG: inferior frontal gyrus; SFG: superior frontal gyrus; BA: brodamann area.

表 8. 在排卵期時不分情緒，Met/Met 組有顯著差異的腦區 (PDMs < CONs)

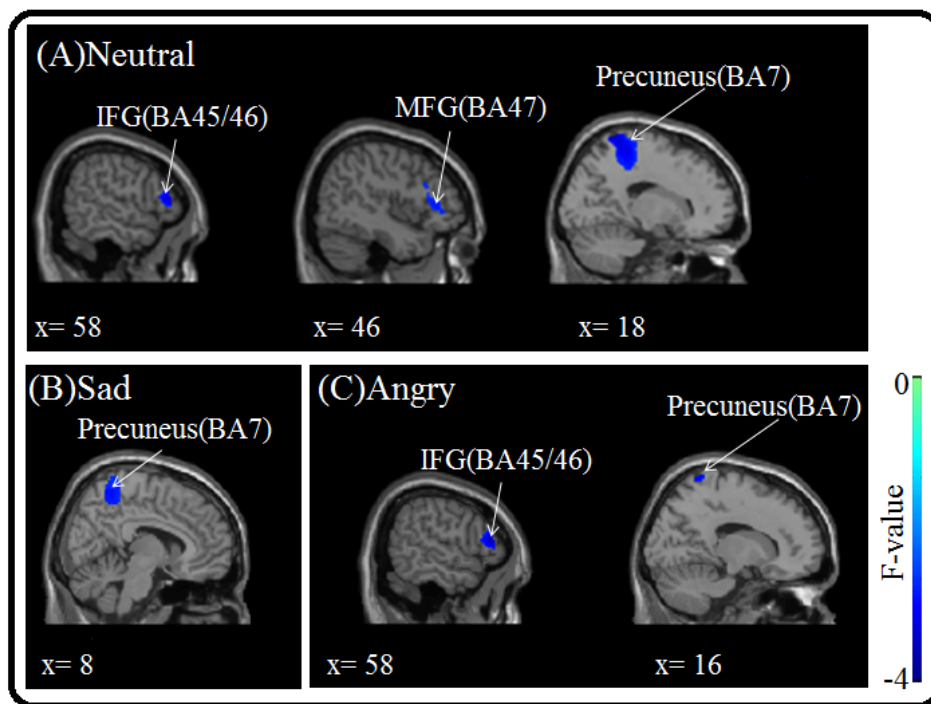
Region	Side	BA	peak MNI coordinates (mm)			t-score	p-value (FWE)	Cluster size
			x	y	z			
Postcentral Gyrus	R	7	18	-52	76	4.87	0.003	482
Inferior Frontal Gyrus	R	45/46	58	34	12	4.51	0.004	338
Precuneus	R	7	10	-46	52	4.28	0.010	172
Superior Frontal Gyrus	R	9	40	44	36	4.17	0.015	21

我們發現在右側額下回有 BDNF 基因的劑量效應，PDM 組呈現負相關關係，而 CON 組則是相反方向(下圖)。



圖：BDNF-基因劑量效應發生在右側 IFG (PDM 組和 CON 組都觀察到此效應)。

而在情緒反應的部分，在中性音調所引起的大腦反應發現在右側額下回(BA45/46)，右側額中回(middle frontal gyrus, MFG, BA47)，右側楔前葉(BA7)PDM 組顯著小於 CON 組；悲傷音調則是在右側楔前葉(BA7)有差異；生氣音調則是在右側額下回(BA45/46)和右側楔前葉(BA7)，PDM 組的反應顯著小於 CON 組(下圖和表 9)。

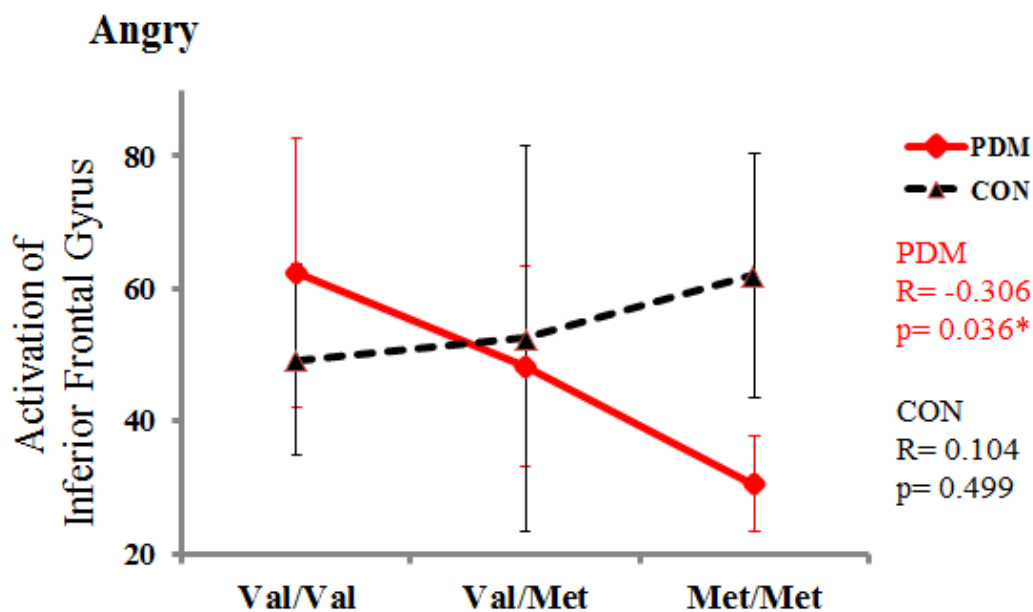


圖：分成不同情緒音調時，Met/Met組有顯著差異的腦區 (PDMs < CONs)。 (A)中性；(B)悲傷；(C)生氣音調 (unc-p<0.01)。註明：IFG: inferior frontal gyrus; MFG: middle frontal gyrus; PostCG: postcentral gyrus; BA: brodamann area.

表 9. 在排卵期時分成不同情緒音調時，Met/Met 組有顯著差異的腦區 (PDMs < CONs)

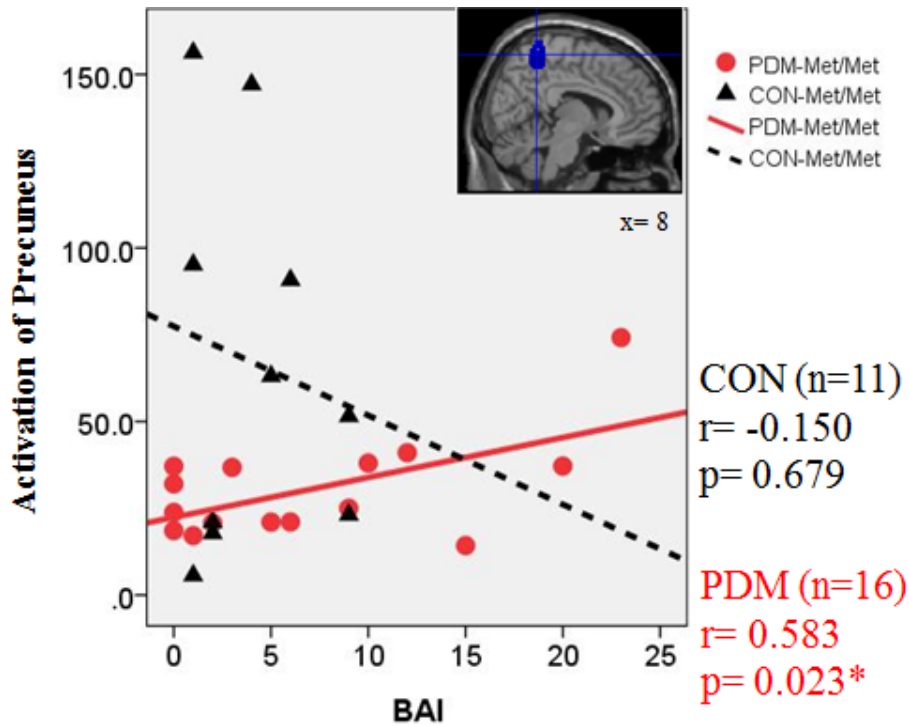
Emotion	Region	Side	BA	peak MNI coordinates			t-score	p-value	Cluster size
				(mm)					
				x	y	z			
Neutral	Postcentral Gyrus	R	7	18	-48	78	3.19	<0.001	822
	Inferior Frontal Gyrus	R	45/46	58	34	10	2.89	0.002	424
	Middle Frontal Gyrus	R	47	46	38	-2	2.44	0.007	39
Sad	Precuneus	R	7	8	-50	62	2.63	0.005	299
	Postcentral Gyrus	R	5	4	-44	74	2.56	0.006	99
Angry	Inferior Frontal Gyrus	R	46	58	32	14	3.06	0.001	402
	Precuneus	R	7	16	-50	78	2.74	0.004	106

我們發現在右側額下回對於生氣音調所產生的反應有BDNF基因的劑量效應，PDM組呈現負相關關係(下圖)。



圖：當大腦處理生氣音調時，BDNF-基因劑量效應發生在右側 IFG (PDM組有此效應)。

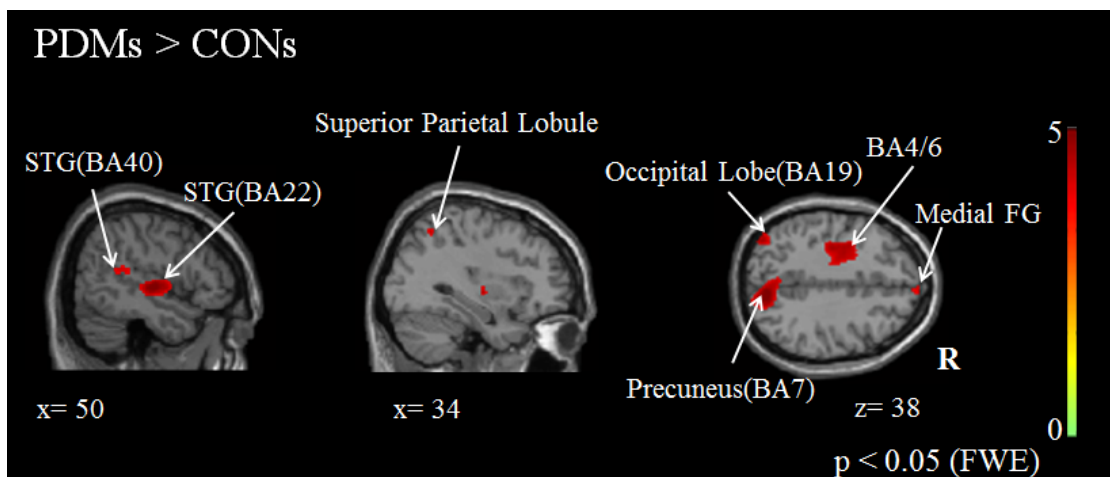
另外我們發現貝式焦慮量表分數與右側楔前葉的反映在 PDM 組有正相關，但在 CON 組沒有看到這個現象(下圖)。



圖：當PDM組的大腦處理悲傷音調時，右側Precuneus (BA7)的反應與貝氏焦慮量表有正相關的現象。

在 $BDNF^{Val/Met}$ 組的部分，我們發現 PDM 組與 CON 組沒有任何的顯著差異的部分。

最後在 $BDNF^{Val/Val}$ 組的部分，我們發現 PDM 組的整體訊號皆大於 CON 組，當與 PDM 組與 CON 組相比後發現在右側顳上回(superior temporal gyrus, STG)，右側頂上小葉(superior parietal lobule)，右側中央前回(medial frontal gyrus, Medial FG)，右側中央前回(precentral gyrus, PreCG)，左側布羅德曼區(brodmann area, BA)4/6 區和雙邊楔前葉，PDM 組的反應顯著大於 CON 組(下圖與表 10)。



圖：在排卵期時分成不同情緒音調時，Val/Val組有顯著差異的腦區。(FWE. $p < 0.05$).

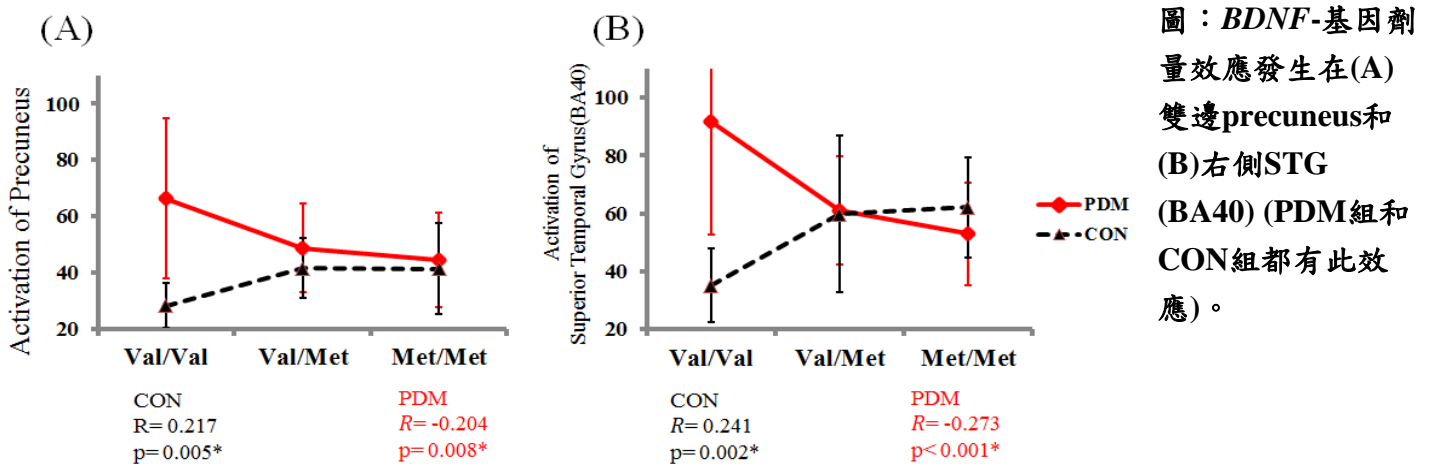
註明：Medial FG: medial frontal gyrus; STG: superior temporal gyrus; BA: brodamann area.

表10. 在排卵期時不分情緒，Val/Val組有顯著差異的腦區 (PDMs > CONs)。

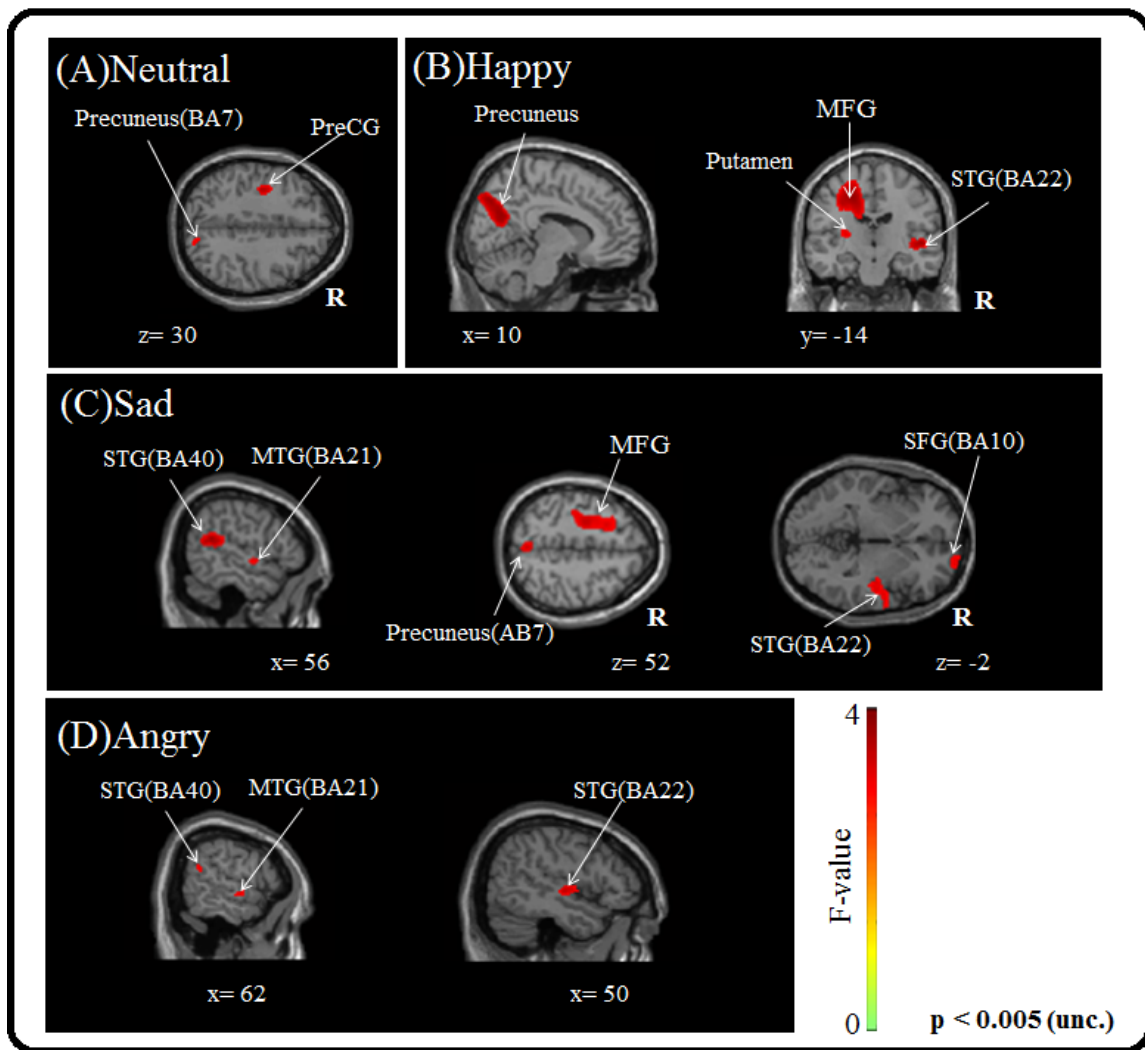
Region	Side	BA	peak MNI coordinates (mm)			t-score	p-value (FWE)	Cluster size
			x	y	z			

Superior Temporal Gyrus	R	22	50	-16	0	5.16	0.001	441
Superior Temporal Gyrus	R	40	56	-48	18	5.12	0.001	371
Precuneus	R	7	10	-76	38	5.11	0.001	1039
Middle Frontal Gyrus	L	4/6	-32	-8	44	4.92	0.002	1275
Precuneus	L	9	-40	-80	36	4.54	0.008	67
Medial Frontal Gyrus	R	10	4	64	30	4.42	0.012	130
Superior Parietal Lobule	R	7	34	-58	52	4.21	0.022	27

我們發現在右側楔前葉和右側顳上回有 BDNF 基因的劑量效應，PDM 組呈現負相關關係，而 CON 組則是相反方向(下圖)。



而在情緒反應的部分，中性音調識別的反應顯示在右側楔前葉(BA7)和左中央前回有顯著差異；而在開心音調識別則是在右楔前葉(BA7)、右側顳上回(BA22)、左側殼核(putamen)和左側額中回(middle frontal gyrus, MFG)的大腦反應有顯著差異；悲傷音調則是在右側顳上回(BA22, BA40)、右側顳中回(middle temporal gyrus, MTG, BA21)、右側額上回、左側額中回和左楔前葉(BA7)有顯著差異；最後在生氣音調識別則是在右側顳上回(BA22, BA40)和右側顳中回(BA21)PDM組的訊號大於CON組(下圖與表11)。



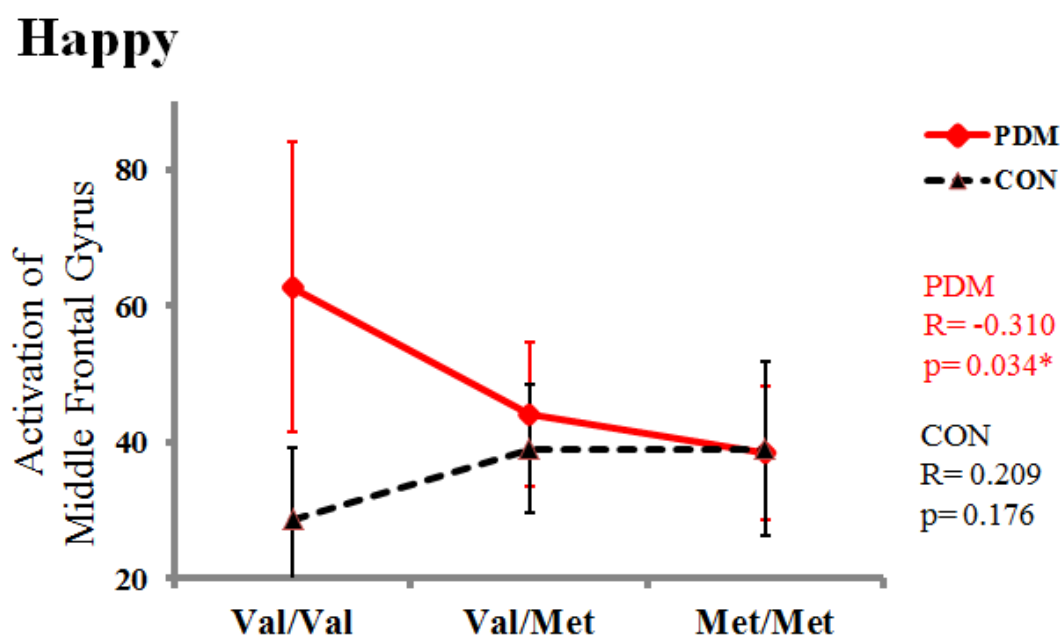
圖：分成不同情緒音調時，Met/Met組有顯著差異的腦區 (PDMs < CONs)。 (A)中性；(B)開心；(C)悲傷；(D)生氣音調 (unc-p<0.005)。註明：PreCG: precentral gyrus; MFG: middle frontal gyrus; STG: superior temporal gyrus; MTG: middle temporal gyrus; SFG: superior frontal gyrus; BA: brodamann area.

表 11. 在排卵期時分成不同情緒音調時，Val/Val 組有顯著差異的腦區 (PDMs > CONs)。

Emotion	Region	Side	BA	peak MNI coordinates (mm)			t-score	p-value	Cluster size
				x	y	z			
Neutral	Precentral Gyrus	L	6	-36	-10	42	3.05	0.001	96
	Precuneus	R	7	14	-70	30	2.91	0.002	128
Happy	Middle Frontal Gyrus	L		-22	-20	50	3.33	<0.001	1078
	Superior Temporal Gyrus	R	22	50	-14	0	3.19	<0.001	241
	Precuneus	R	7	10	-66	26	3.18	<0.001	1411
	Putamen	L		-28	-16	8	2.73	0.003	24
Sad	Superior Frontal Gyrus	R	10	12	70	20	3.25	<0.001	634

	Superior Temporal Gyrus	R	40	56	-48	18	3.12	<0.001	347
	Middle Frontal Gyrus	L	6	-28	-8	48	3.01	0.002	526
	Precuneus	L	7	-2	-70	52	2.97	0.002	259
	Precentral Gyrus	L	4	-34	-20	46	2.87	0.003	192
	Middle Temporal Gyrus	R	21	58	-4	-4	2.85	0.003	69
	Superior Temporal Gyrus	R	22	46	-22	-2	2.84	0.003	159
Angry	Superior Temporal Gyrus	R	22	50	-14	0	3.00	0.002	182
	Middle Temporal Gyrus	R	21	58	-6	-4	2.78	0.003	65
	Superior Temporal Gyrus	R	40	62	-48	22	2.76	0.003	29

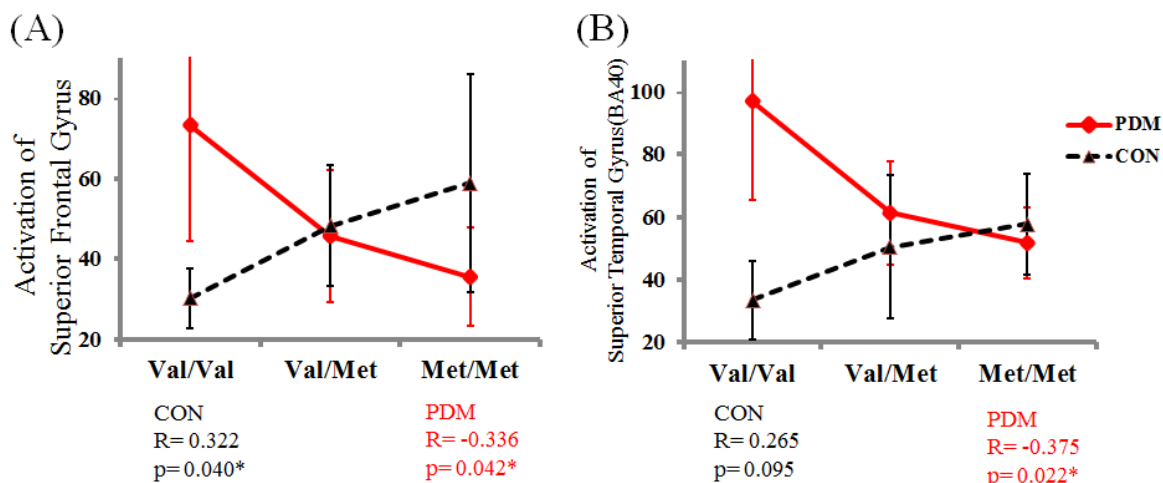
我們發現在左側額中回對於開心音調所產生的反應有BDNF基因的劑量效應，PDM組呈現負相關關係(下圖)。



圖：當大腦處理悲傷音調時，BDNF-基因劑量效應發生在右側MFG，PDM組有此效應。

另外我們也發現在右側顳上回(BA40)和右側額上回(BA21)對於悲傷音調所產生的反應有BDNF基因的劑量效應，PDM組一樣呈現負相關關係(下圖)。

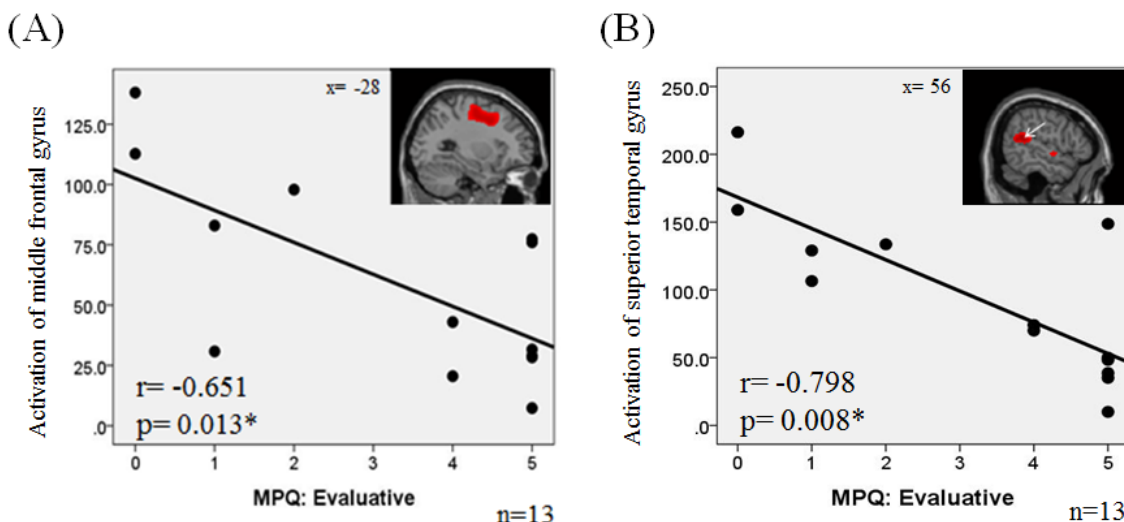
Sad



圖：當大腦處理悲傷音調時，*BDNF*-基因劑量效應發生在 (A)右側SFG和(B)右側 STG (BA40)，PDM組有此效應。

最後我們發現麥氏疼痛經驗量表(評價性面向)與PDM組的右側顛上回(BA40)和左側額中回的反應呈現負相關(下圖)。

Sad



圖：當PDM組的大腦處理悲傷音調時，(A)左側的MFG和(B)右側STG(BA40)的反應與麥氏疼痛經驗量表的評價性面向有負相關的現象。

本研究主要探討 *BDNF* Val66Met 多態性是否會影響原發性痛經女性對情緒感知的過程。腦源性神經滋養因子(*BDNF*)對於神經元的存活、遷移、突觸生長和突觸可塑性有著關鍵作用。近期研究發現 *BDNF* 與慢性疼痛病症有關，如大腸急躁症(IFS)(Y.-B. Yu et al., 2012)和纖維肌痛症(FM)(Nugraha, Karst, Engeli, & Gutenbrunner, 2012)。目前 *BDNF* 已經被假定為一種增強對於疼痛調節神經可塑性有關並且有助於降低內臟疼痛劑過敏症的蛋白。

本研究發現在原發性痛經女性族群的 Met 等位基因呈現劑量效應(dosage effect)，IFG 和 STG 主要在對於情緒感知做處理的腦區，而 MFG 在生理構造上與聽覺區有連結，推測 MFG、IFG 和 STG 有這種效應的原因是 Met 等位基因對於實驗中所使用的有此效應存在。這些效果可能是 Met 等位基因會影響細胞內 pro-*BDNF* 的運輸與包裝，進而影響後續成熟肽的分泌與調節(Z. Y. Chen et al., 2004; Egan, 2003)；也有研究說明 Met 等位基因並不影響 *BDNF* 的分泌，但會影響其所分泌出的 *BDNF* 的活性

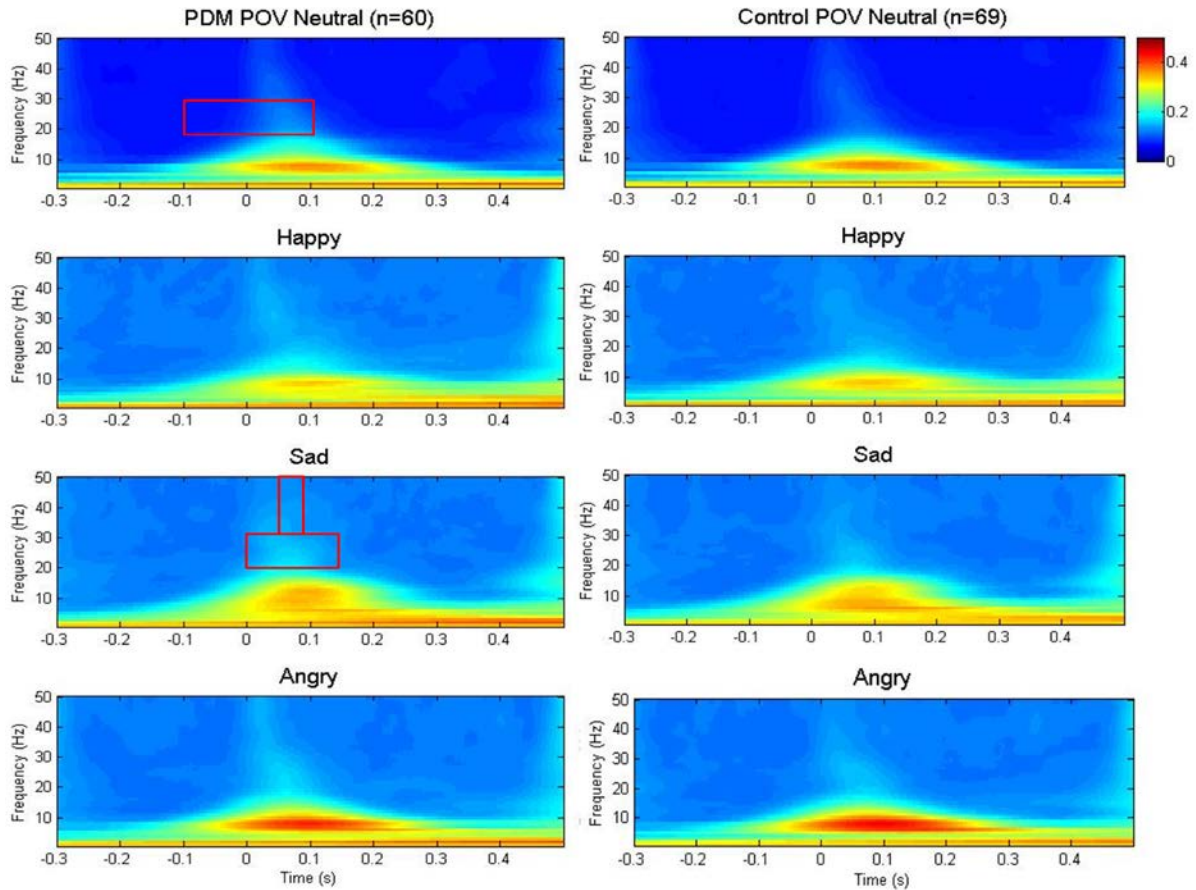
(Tramontina et al., 2007)。而這些的不正常會影響到與 BDNF 活性相關的腦區的神經可塑性。

我們主要探討原發性痛經女性在有長期疼痛經驗的狀況下對於處理情緒音調大腦可塑性的影響，實驗設計上使用了請受試者將注意力放在無聲無字幕的影片上並被動聆聽情緒音調的設計，故情緒知覺處理基本上是自動且無意識的情緒音調處理。而在 Met 純合子(homozygotes) 組的比較中，我們發現 PDM 組的整體訊號皆小於 CON 組，並且在過去文獻中，楔前葉、IFG 和 SFG 都與注意力和音調處理有關係。在本研究中，原發性痛經組的焦慮相關量表分數皆高於控制組，即使在 Met 純合子組間沒有顯著的差異。過去文獻中提到創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder, PTSD)的患者會有認知功能上的異常，像是注意力或是記憶喪失等，並且注意力系統上的異常與 PTSD 患者的焦慮和憂鬱症狀是有相關的。此外，也有研究指出前額葉的皮質活化程度與焦慮呈現負相關現象。本研究結果中，痛經組楔前葉的活化程度與焦慮量表分數示有關係的。我們認為原發性痛經女性 BDNF 基因為 Met 純合子這組因為長期經痛經驗讓他們注意力系統功能異常，進而導致他們更容易表現出焦慮的症狀。

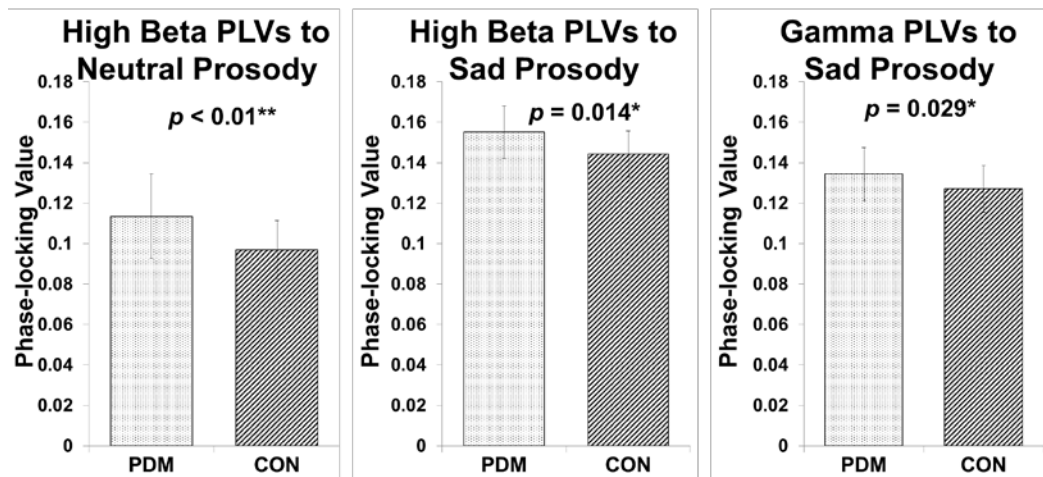
在 Val 純合子組的比較中，本研究發現 PDM 組的整體訊號皆大於 CON 組。BDNF 是我們腦內多巴胺路徑的關鍵調節因子，可以調節我們對於環境中刺激的識別和應對；也有文獻提到 BDNF 的 Val 純合子會增加神經質的特質，對於刺激更加敏感。我們將經痛視為一種環境刺激會長期影響原發性痛經的女性，使他們對於情緒刺激更加敏感。過去的 fMRI 研究中提到，楔前葉與 STG 間有對於認知處理的功能性連結(Margulies et al., 2009)，而 MedialFG 與 STG 主要也有在處理認知、行為與心智的整合等功能。楔前葉是中性和開心情緒共通的腦區，有文獻提出楔前葉作認知的處理，但並非特定在處理情緒刺激；STG(BA40)悲傷和生氣情緒(負面情緒)共通的腦區，BA40 為緣上回(supramarginal gyrus)的一部分，主要是在管理同理他人情感的區域，而原發性痛經的女性因為受到長期經痛經驗的影響，會對於負向情緒較為敏感，故 STG(BA40)的活化程度才會比控制組大；STG(BA22) 是開心、悲傷和生氣情緒(情緒刺激)共通的腦區，對於中性刺激沒有差異，我們認為 STG(BA22)對於情緒的感知、識別和處理扮演了一個重要的角色，無論是正向或負向情緒，痛經組 Val 純合子組的女性對於情緒都較為敏感，故 STG(BA22)的活化程度較控制組大。

5.3 痛經組與控制組在感應器層面(sensor-level)之時頻域分析(temporal-frequency domain)

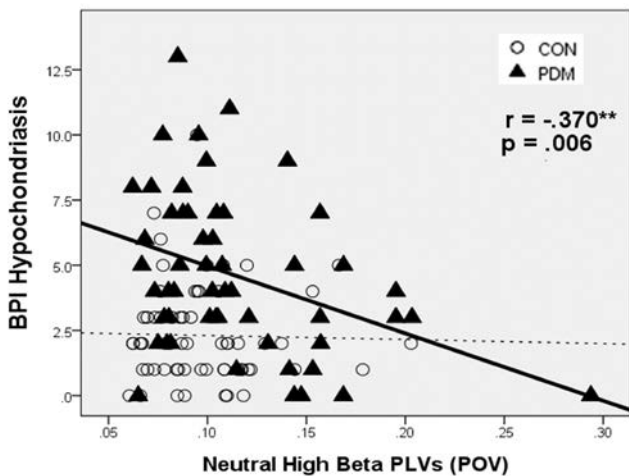
此節呈現的結果納入了 60 位原發性痛經女性(PDM)及 69 名健康對照組女性。我們比較了痛經組及控制組在月經期及排卵期時，對所有情緒音調的相位同步反應，觀察的時間段為情緒性音調出現前 300 毫秒至出現後 500 毫秒，計算的頻率為 1 Hz 至 50 Hz。從排卵期(OV phase)的結果，我們發現長期經痛對於大腦神經振盪的影響(下圖)：在較高頻帶下(beta band 及 gamma band)，痛經組對悲傷音調的神經振盪比控制組強，可能顯示了在系統記憶的 context 及更高的反應性(responsiveness)下，PDM 組的聽覺系統傾向負向的語音刺激或事件。



圖：排卵期(POV)時，痛經組(PDM)和控制組(Dick et al.)在右側聽覺區的神經振盪相位鎖定值。時間軸為情緒性音調出現前 300 毫秒至出現後 500 毫秒，縱軸為頻率(1-50 Hz)，colorbar 為相位鎖定值(0 到 0.4)。



圖：在較高頻帶下(beta band 及 gamma band)，痛經組對悲傷音調的相位同步程度比控制組強。



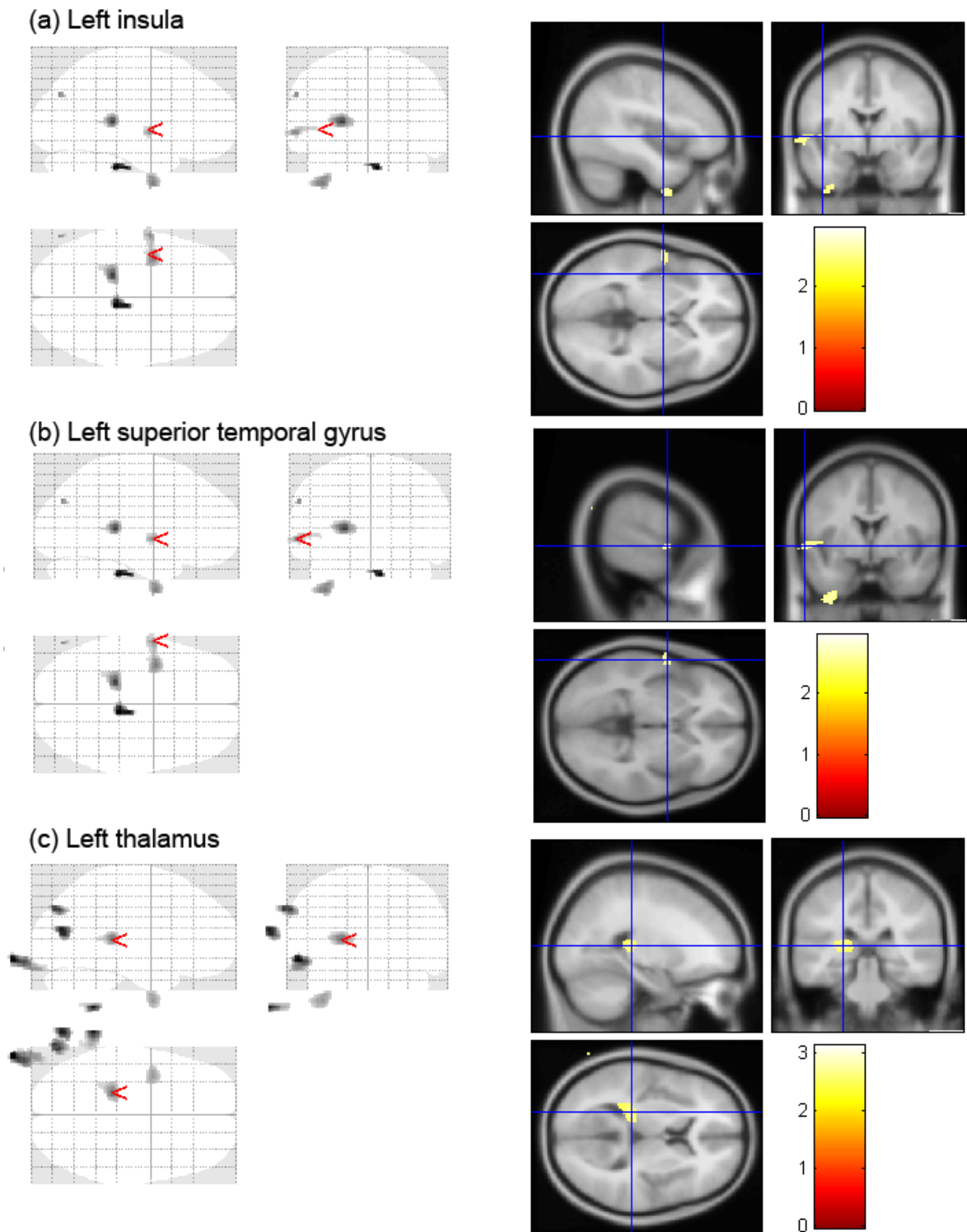
圖：排卵期時，High beta 頻帶的相位同步程度與基本人格量表中的 Hypochondriasis 向度之間呈現負相關的現象，只出現在 PDM 組。

5.4 靜息態腦神經網路之跨頻率耦合分析及功能性連結神經網路分佈圖分析

本計畫之前的研究結果，從感應器(sensor)上及結構上的確有觀察到 PDM 患者與正常健康受試者在休息狀態時的大腦網路有所不同，主要是在前額葉、頂葉及枕葉。接著我們想從 source imaging 上，去建構休息狀態的大腦網路，由 oscillation 及 cross-frequency coupling 的角度去觀察 PDM 組與控制組的差異。

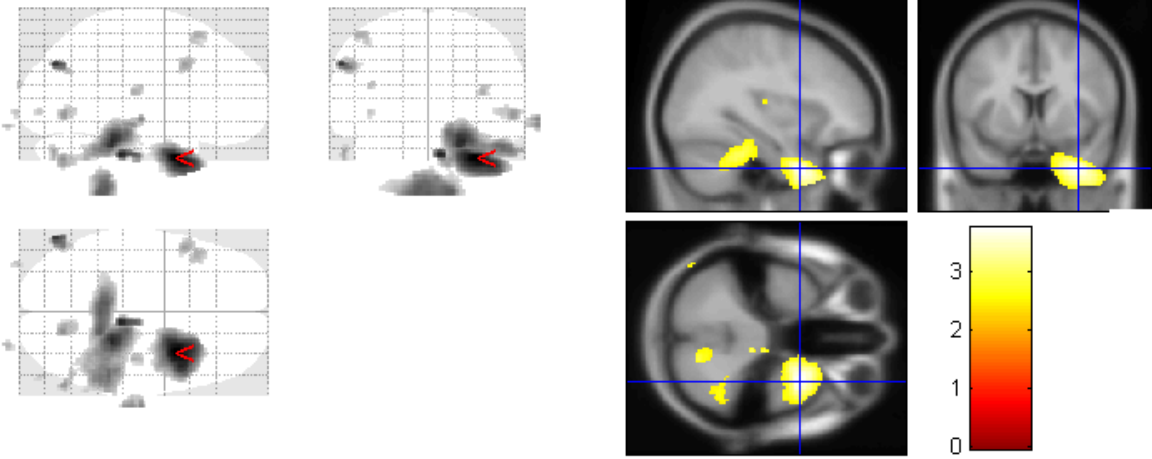
首先先各自計算 wide band (2-48 Hz)、theta (4-7 Hz)、alpha (8-12 Hz)、beta (13-30 Hz)及 gamma (30-48 Hz)五個頻帶的訊號源，結果分別呈現在下面五張圖中：

1. PDM 與控制組在 MENS 期，休息狀態下 wide band 頻帶下群組差異較大的區域。PDM 顯著大於控制組主要是在左側腦島(insula)、顳葉上迴(superior temporal gyrus)及丘腦(thalamus)。
2. 在 theta band，PDM 顯著大於控制組主要是在右側顳葉中極(middle temporal pole)、腦島及左側額葉中迴(middle frontal gyrus)。
3. 在 alpha band，PDM 顯著大於控制組主要是在左側顳葉上迴(superior temporal gyrus)及右側枕葉上迴(superior occipital gyrus)。
4. 在 beta band，控制組與 PDM 患者在 MENS 期，大腦活化有差異的區域在左側額葉中迴(middle frontal gyrus)、前扣帶迴(anterior cingulate gyrus)、中央溝前側腦迴(precentral gyrus)、右側顳葉上迴(inferior temporal gyrus)、頂葉上迴(inferior parietal gyrus)及額葉上內迴(superior and medial frontal gyrus)。
5. 在 gamma band，可以觀察到 PDM 顯著大於控制組主要是在左側腦島。

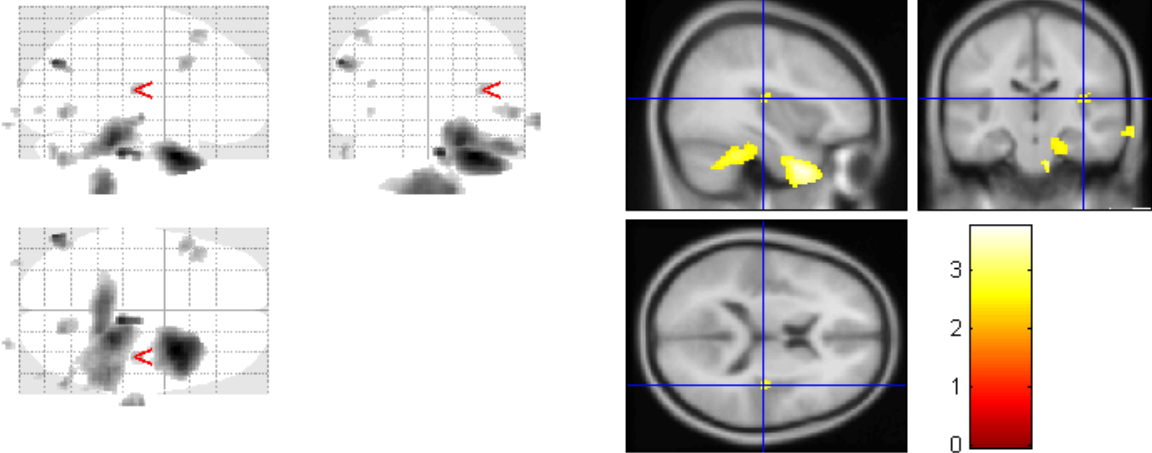


圖：MENS 期的 wide band (2-48 Hz) 休息狀態大腦情況下，PDM 顯著大於 CON 有差異的 Voxels 所在區域。(a)左側腦島；(b)左側顳葉上迴；(c)左側丘腦。Color bar 代表 t-statistic ($p < 0.01$)。

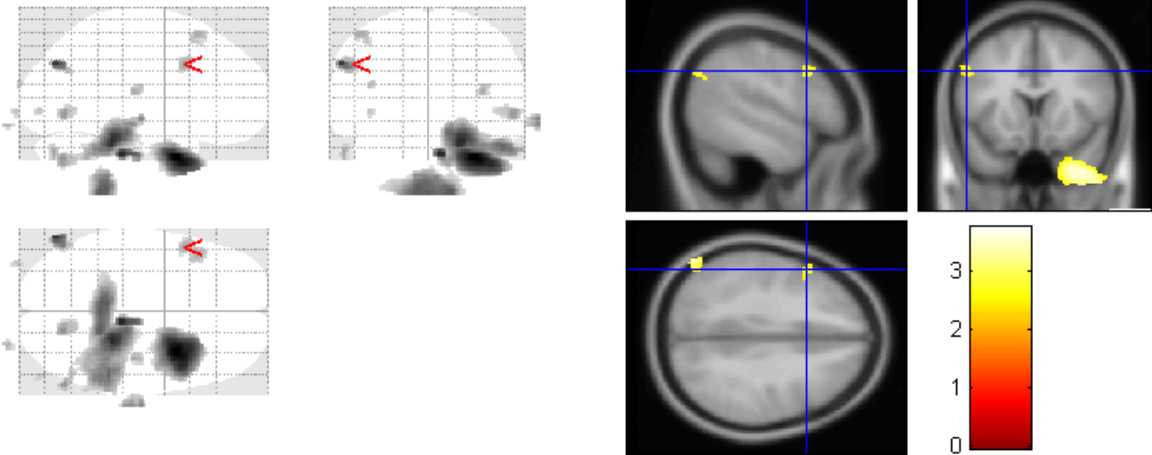
(a) Right middle temporal pole



(b) Right insula

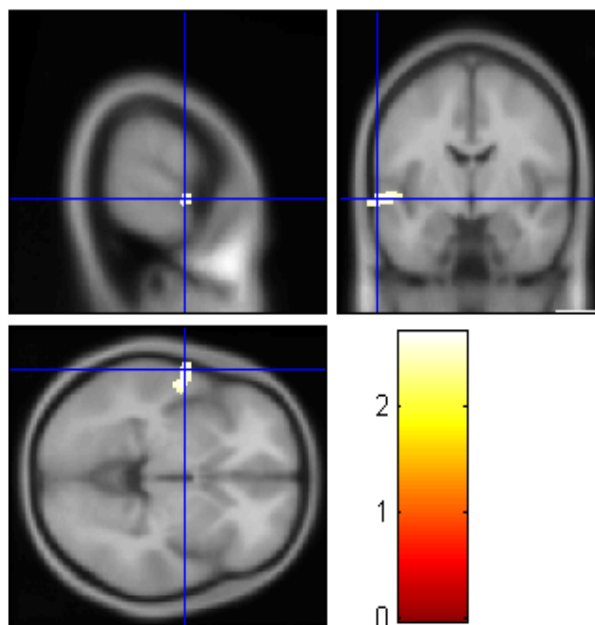
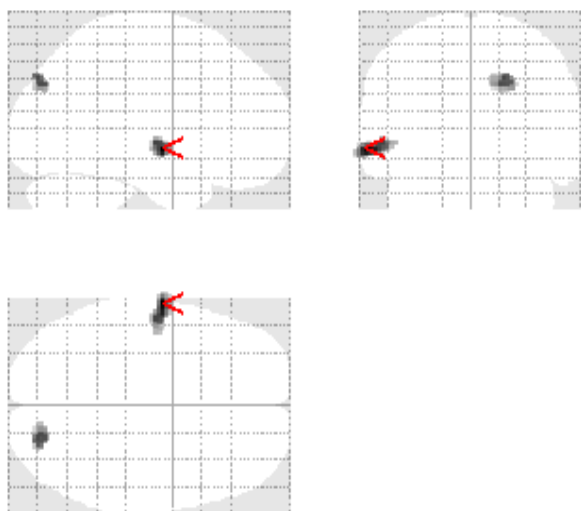


(c) Left middle frontal gyrus

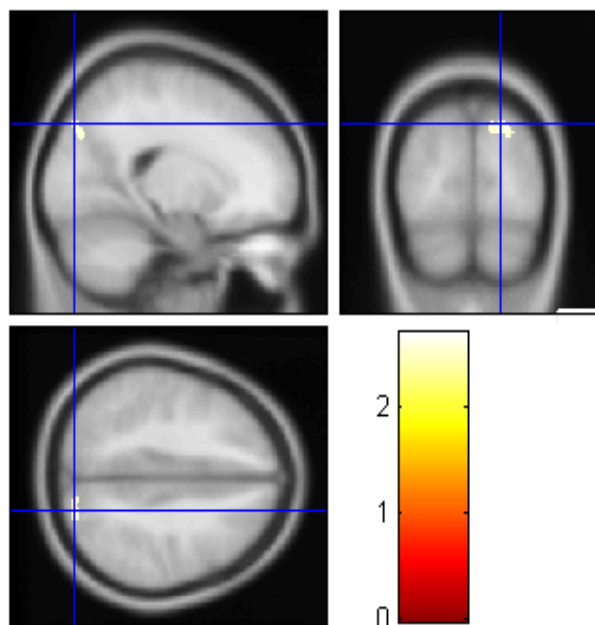
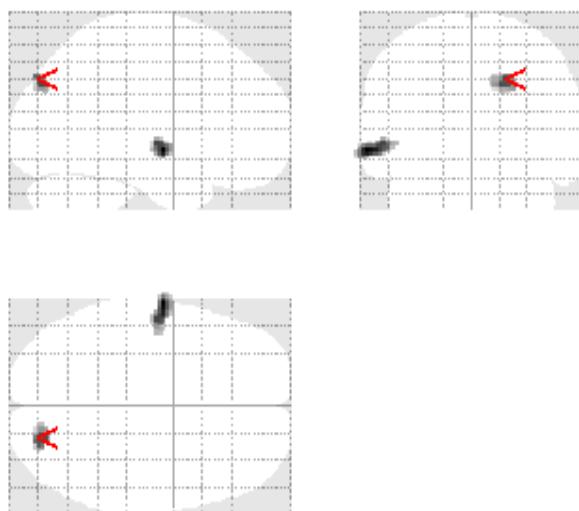


圖：MENS 期的 theta band (4-7 Hz) 休息狀態大腦情況下，PDM 顯著大於 CON 有差異的 Voxels 所在區域。(a)右側顳葉中極；(b)右側腦島；(c)左側額葉中迴。Color bar 代表 t-statistic ($p < 0.01$)。

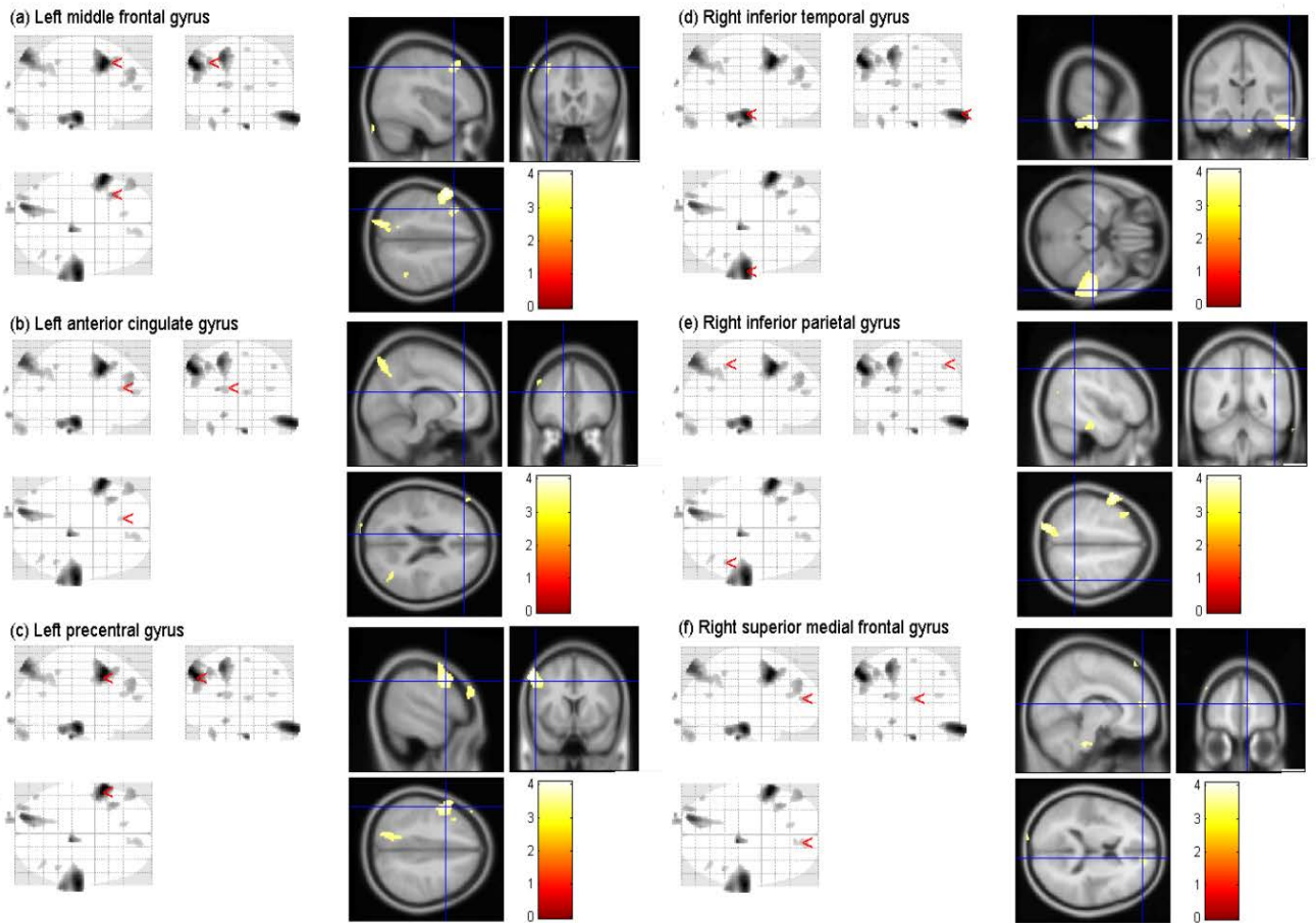
(a) Left superior temporal gyrus



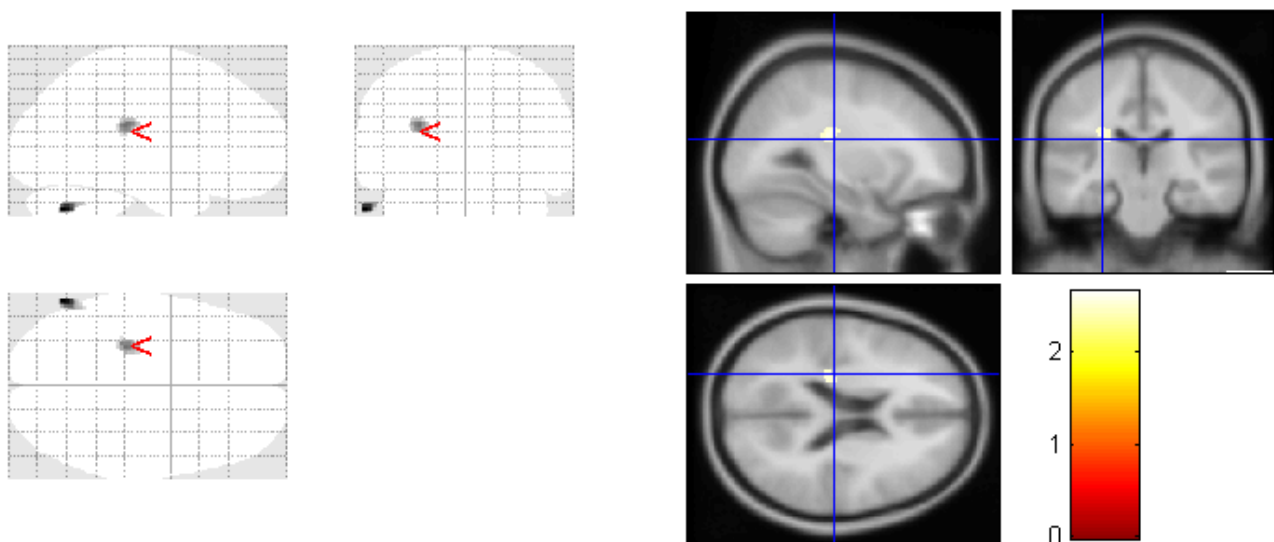
(a) Right superior occipital gyrus



圖：MENS 期的 alpha band (8-12 Hz) 休息狀態大腦情況下，PDM 顯著大於 CON 有差異的 Voxels 所在區域。(a) 左側顳葉上迴；(b) 右側枕葉上迴。Color bar 代表 t-statistic ($p < 0.01$)。



圖：在 MENS 期的 beta band (13-30Hz) 休息狀態大腦情況下，PDM 顯著大於 CON 有差異的 Voxels 所在區域。(a)左側額葉中迴；(b)左側前扣帶迴；(c)左側中央溝前側腦迴 (d) 右側顳葉上迴 (e) 右側頂葉上迴 (f) 右側額葉上內迴。Color bar 代表 t-statistic ($p < 0.01$)。



圖：在 MENS 期的 gamma band (30-48Hz) 休息狀態大腦情況下，PDM 顯著大於 CON 有差異的 Voxels 所在區域位在左側腦島。Color bar 代表 t-statistic ($p < 0.01$)。

本研究在 theta 與 gamma band 都有看到顯著差異在 insula，在過去很多研究都有看到當遇到外在痛覺刺激時，insula cortex 活化會增加。insula cortex 主要的功能是處理身體內在狀態資訊，有助於自動回應痛覺反應。這暗示著 insula 整合身體感覺、情感性及認知相關的功能以能夠正常地回應痛(Kandel,

Schwartz, & Jessell, 2000)。在過去一些長期疼痛或受過重大創傷的患者上，有看到不正常的腦島活動(Baliki et al., 2012; Malinen et al., 2010; Nagai, Kishi, & Kato, 2007)。

Thalamus 主要的功能是傳遞來自周邊神經到可以分辨感覺的大腦區域(包含 SII)的痛覺輸入。過去 PDM 研究指出，來自周邊神經周期性的痛覺輸入會導致在 MENS 期的 thalamus 重新調整活動以降低生理痛所造成的影響(Craig, 2003; C.-H. Tu et al., 2013)。所以從我們的研究結果上，也看到 PDM 病人在 wide band 的休息狀態下，thalamus 有過於活化的現象。從過去長期疼痛相關文獻上，不管是功能性造影還是結構性造影，都可以觀察到病人 thalamus 的改變(A Vania Apkarian et al., 2004; Gustin et al., 2011; Iadarola et al., 1995)。

不同頻帶的神經活動被認為反映了不同的神經機制，從丘腦-皮質區(thalamo-cortical)交互作用主要是發生在 alpha band 頻帶上，正常的 alpha 活動和抑制神經活化有關。過去文獻上，alpha power 活化越增加，則神經功能性連結則會下降(de Munck, Gonçalves, Mammoliti, Heethaar, & Lopes da Silva, 2009; Hindriks & van Putten, 2013; Scheeringa, Petersson, Kleinschmidt, Jensen, & Bastiaansen, 2012)。而 beta 主要是各腦區之間的溝通，gamma 則是有助於腦區內小範圍的神經計算(local computation)(Kopell, Ermentrout, Whittington, & Traub, 2000)。Theta band 主要是和 task-activated 的反應有關(Niedermeyer & da Silva, 2005)。在痛覺研究當中，當給予重覆地外在痛覺刺激，使得 gamma power 會隨著痛覺感知而改變(Gross, Schnitzler, Timmermann, & Ploner, 2007; Hauck, Lorenz, & Engel, 2007; Hauck, Metzner, Rohlffs, Lorenz, & Engel, 2013)。而 beta band 主要是出現在感覺運動區的抑制(suppression)作用，反應一種防禦性的準備以面臨即將要來的痛覺(Raij, Forss, Stancák, & Hari, 2004)。Beta 痛覺抑制會伴隨著抑制 alpha 出現。抑制 alpha 作用會增加感覺運動區的興奮性，例如當遇到非痛覺刺激出現，alpha 抑制作用會與主要體感覺區呈現正相關(Ploner, Gross, Timmermann, Pollok, & Schnitzler, 2006)。但在我們的結果上，PDM 與控制組在體感覺區並沒有明顯差異，但在有出現在痛覺區域 insula，gamma band 的差異也遇過去研究相吻合，週期性的痛經作用就像重覆性疼痛刺激一樣，影響著 gamma power 的變化。接著後續會針對這些有差異的區域，做為種子區域對全腦建立各個 frequency band 的休息狀態網路，並將這些網路去和行為量表做相關性檢驗，以明瞭經痛是如何影響我們大腦功能(認知、情感、運動、感知)的變化。

參考文獻

本計畫期間(2013/8 至 2014/07)研究成果豐碩(如下)，總計國際論文發表 2 篇、國際研討會海報發表 11 篇、國內研討會海報發表 1 篇，以及學生碩士畢業論文 2 篇。

1. Lin-Chien Lee, Cheng-Hao Tu, Li-Fen Chen, Horng-Der Shen, Hsiang-Tai Chao, Ming-Wei Lin, Jen-Chuen Hsieh (2014). Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrhea. PLoS ONE.
2. Po-Chih Kuo, Yong-Sheng Chen, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh (2014). Decoding and encoding of visual patterns using magnetoencephalographic data represented in manifolds. Neuroimage. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.046.
3. Shih-Yen Lin, Yong-Sheng Chen, Li-Fen Chen (2014). A fast and accurate algorithm for diffeomorphic and symmetric non-rigid registration of brain magnetic resonance images. Student paper presented at *1st Global Conference on Biomedical Engineering & 9th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering*, Tainan, Taiwan, October 9-12, 2014.
4. Wei-Chi Li, Cheng-Hao Tu, Hsiang-Tai Chao, Tzu-Chen Yeh, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh (2014) High Prevalence of Normal Variant and Abnormality in Magnetic Resonance Imaging of the Brains of Young Primary Dysmenorrhic Females. Poster presented at *15th World Congress on Pain*, Buenos Aires, Argentina, Oct 6-11, 2014.
5. Shyh-Yuh Wei, Cheng-Hao Tu, Chih-Ying Chuang, Hsiang-Tai Chao, Li-Fen Chen and Jen-Chuen Hsieh (2014) Primary dysmenorrhea is associated with altered intrinsic functional connectivity in periaqueductal grey matter. Poster presented at *15th World Congress on Pain*, Buenos Aires, Argentina, Oct 6-11, 2014.
6. Intan Low, Yu-Hsiang Liu, Cheng-Hao Tu, Hsiang-Tai Chao, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen (2014) Long-term cyclic menstrual pain changes emotional prosody processing in primary dysmenorrhea females. Poster presented at *the 19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Nova Scotia, Canada, August 24-28, 2014.
7. Pin-Shiuan Lee, Yong-Sheng Chen, Cheng-Hao Tu, Hsiang-Tai Chao, Ming-Wei Lin, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen (2014) Effect of BDNF Val66Met polymorphism on low-alpha/gamma coupling of spontaneous oscillations in primary dysmenorrhea. Poster presented at *the 19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Nova Scotia, Canada, August 24-28, 2014.
8. Pei-Chi Hu, Po-Chih Kuo, Li-Fen Chen, Yong-Sheng Chen (2014) Objective assessment of menstrual pain scale from resting brain signals. *Consumer Electronics - Taiwan (ICCE-TW), 2014 IEEE International Conference on*, pp.167-168, May 26-28, 2014. doi: 10.1109/ICCE-TW.2014.6904040.
9. Li-Fen Chen, Yu-Hsiang Liu, Intan Low, Cheng-Hao Tu, Hsiang Tai Chao, Ming Wei Lin, Jen Chuen Hsieh (2014) Effects of BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to emotional prosody in dysmenorrhea: a MEG study. Poster presented at the *11th International Imaging Genetics Conference*, UC Irvine, CA, USA, Jan 19-20, 2014.
10. Li-Kai Cheng, Cheng-Hao Tu, Chia-Shu Lin, Li-Fen Chen, Hsiang-Tai Chao, Jen-Chuen Hsieh (2013) Altered Brain Structural Connectivity in Primary Dysmenorrhea. Poster presented at *43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience*, San Diego, CA, USA, Nov 9-13, 2013.
11. Wei-Chi Li, Cheng-Hao Tu, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen (2013) Effect of BDNF Val66Met polymorphism on gray matter volume in primary dysmenorrhea. Poster presented at *43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience*, San Diego, CA, USA, Nov 9-13, 2013.
12. Li-Fen Chen, Yu-Hsiang Liu, Intan Low, Cheng-Hao Tu, Hsiang-Tai Chao, Ming-Wei Lin, Jen-Chuen Hsieh (2014). Effects of BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to emotional prosody in dysmenorrhea: a MEG study. Poster presented at *2014 Annual Meeting of Taiwan Society of Cognitive Neuroscience*, Jhongli, Taiwan, Jan 18, 2014.
13. Lin-Chien Lee (2014) Association Between the Brain-derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism and Primary Dysmenorrhea. Master thesis. National Yang-Ming University.
14. Ian-Ting Chu (2013) Primary Dysmenorrhea Alters the Perceptual Processing of Emotional Prosody: A MEG Study. Master thesis. National Yang-Ming University.

- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibáñez, M. I., . . . Fañanás, L. (2008). 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*, *147B*(6), 898-902. doi: 10.1002/ajmg.b.30705
- Alba-Ferrara, L., Hausmann, M., Mitchell, R. L., & Weis, S. (2011). The neural correlates of emotional prosody comprehension: disentangling simple from complex emotion. *PLoS One*, *6*(12), e28701. doi: 10.1371/journal.pone.0028701
- Alonso, C., & Coe, C. L. (2001). Disruptions of social relationships accentuate the association between emotional distress and menstrual pain in young women. *Health Psychol*, *20*(6), 411-416.
- Amodei, N., & Nelson-Gray, R. O. (1989). Reactions of dysmenorrheic and nondysmenorrheic women to experimentally induced pain throughout the menstrual cycle. *J Behav Med*, *12*(4), 373-385.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, *9*(4), 463-484. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *The Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10410-10415.
- Bach, D. R., Grandjean, D., Sander, D., Herdener, M., Strik, W. K., & Seifritz, E. (2008). The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech. *Neuroimage*, *42*(2), 919-927. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.034
- Baig, B. J., Whalley, H. C., Hall, J., McIntosh, A. M., Job, D. E., Cunningham-Owens, D. G., . . . Lawrie, S. M. (2010). Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia performing a verbal memory task. *Psychiatry Res*, *183*(3), 195-201. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.06.009
- Bajaj, P., Bajaj, P., Madsen, H., & Arendt-Nielsen, L. (2002). A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin J Pain*, *18*(3), 180-190.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., . . . Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience*, *15*(8), 1117-1119.
- Bath, K. G., Chuang, J., Spencer-Segal, J. L., Amso, D., Altemus, M., McEwen, B. S., & Lee, F. S. (2012). Variant brain-derived neurotrophic factor (Valine66Methionine) polymorphism contributes to developmental and estrous stage-specific expression of anxiety-like behavior in female mice. *Biol Psychiatry*, *72*(6), 499-504. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.032
- Belin, P., Fecteau, S., & Bedard, C. (2004). Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends Cogn Sci*, *8*(3), 129-135. doi: 10.1016/j.tics.2004.01.008
- Bidlack, J. M., Khimich, M., Parkhill, A. L., Sumagin, S., Sun, B., & Tipton, C. M. (2006). Opioid receptors and signaling on cells from the immune system. *J Neuroimmune Pharmacol*, *1*(3), 260-269. doi: 10.1007/s11481-006-9026-2
- Blakely, R. D., De Felice, L. J., & Hartzell, H. C. (1994). Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*, *196*, 263-281.
- Bond, C., LaForge, K. S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L., . . . Yu, L. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity:

- possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(16), 9608-9613.
- Brett, M., Anton, J. L., Valabregue, R., & Poline, J. B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage*, 16, S497., 16(2), 1.
- Brinkert, W., Dimcevski, G., Arendt-Nielsen, L., Drewes, A. M., & Wilder-Smith, O. H. (2007). Dysmenorrhoea is associated with hypersensitivity in the sigmoid colon and rectum. *Pain*, 132 Suppl 1, S46-51. doi: 10.1016/j.pain.2006.12.011
- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 59(9), 812-815. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.022
- Burnett, M. A., Antao, V., Black, A., Feldman, K., Grenville, A., Lea, R., . . . Robert, M. (2005). Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*, 27(8), 765-770.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Tarantino, P., Labate, A., Arabia, G., Annesi, G., . . . Quattrone, A. (2009). The DRD2 TaqIA polymorphism associated with changed midbrain volumes in healthy individuals. *Genes Brain Behav*, 8(4), 459-463. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00492.x
- Chen, Y.-S., Cheng, C.-Y., Hsieh, J.-C., & Chen, L.-F. (2006). Maximum contrast beamformer for electromagnetic mapping of brain activity. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 53(9), 1765-1774.
- Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., . . . Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796), 140-143. doi: 10.1126/science.1129663
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*, 24(18), 4401-4411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004
- Chou, W. Y., Wang, C. H., Liu, P. H., Liu, C. C., Tseng, C. C., & Jawan, B. (2006). Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 105(2), 334-337.
- Craig, A. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current opinion in neurobiology*, 13(4), 500-505.
- Dawood, M. Y. (1988). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med*, 84(5A), 23-29.
- de Munck, J. C., Gonçalves, S. I., Mammoliti, R., Heethaar, R. M., & Lopes da Silva, F. (2009). Interactions between different EEG frequency bands and their effect on alpha-fMRI correlations. *Neuroimage*, 47(1), 69-76.
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B., . . . Maixner, W. (2006). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125(3), 216-224. doi: 10.1016/j.pain.2006.05.024
- Dick, B. D., Connolly, J. F., McGrath, P. J., Finley, G. A., Stroink, G., Houlihan, M. E., & Clark, A. J. (2003). The disruptive effect of chronic pain on mismatch negativity. *Clin Neurophysiol*, 114(8), 1497-1506.
- Dorn, L. D., Negri, S., Huang, B., Pabst, S., Hillman, J., Braverman, P., & Susman, E. J. (2009). Menstrual symptoms in adolescent girls: association with smoking, depressive symptoms, and anxiety. *J Adolesc Health*, 44(3), 237-243. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.07.018
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., . . .

- Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(12), 1396-1406. doi: 10.1001/archpsyc.63.12.1396
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, *59*(12), 1116-1127. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013
- Duric, V., & McCarron, K. E. (2006). Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J Pain*, *7*(8), 544-555. doi: 10.1016/j.jpain.2006.01.458
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 13.
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., . . . Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(17), 7209-7214. doi: 10.1073/pnas.0811879106
- Frustaci, A., Pozzi, G., Gianfagna, F., Manzoli, L., & Boccia, S. (2008). Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*, *58*(3-4), 163-170. doi: 10.1159/000182892
- Gallinat, J., Schubert, F., Bruhl, R., Hellweg, R., Klar, A. A., Kehrer, C., . . . Lang, U. E. (2010). Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, *49*(1), 767-771. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.018
- Giamberardino, M. A., Berkley, K. J., Iezzi, S., de Bigontina, P., & Vecchiet, L. (1997). Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrhic women, dysmenorrhic women and men. *Pain*, *71*(2), 187-197.
- Granot, M., Yarnitsky, D., Itskovitz-Eldor, J., Granovsky, Y., Peer, E., & Zimmer, E. Z. (2001). Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*, *98*(3), 407-411.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology*, *5*(5), e133.
- Gustin, S. M., Peck, C. C., Wilcox, S. L., Nash, P. G., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2011). Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *The Journal of Neuroscience*, *31*(16), 5956-5964.
- Hariri, A. R., Drabant, E. M., & Weinberger, D. R. (2006). Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry*, *59*(10), 888-897. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.005
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, *23*(17), 6690-6694.
- Harris, R. E., Napadow, V., Huggins, J. P., Pauer, L., Kim, J., Hampson, J., . . . Schmidt-Wilcke, T. (2013). Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*, *119*(6), 1453-1464.
- Hauck, M., Lorenz, J., & Engel, A. K. (2007). Attention to painful stimulation enhances γ -band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of Neuroscience*, *27*(35), 9270-9277.
- Hauck, M., Metzner, S., Rohlfs, F., Lorenz, J., & Engel, A. K. (2013). The influence of music and music therapy on pain-induced neuronal oscillations measured by magnetencephalography. *Pain*, *154*(4), 539-547.

- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, *66*(6), 2621-2624.
- Hindriks, R., & van Putten, M. J. (2013). Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human alpha oscillations. *Neuroimage*, *70*, 150-163.
- Hwang, J. P., Tsai, S. J., Hong, C. J., Yang, C. H., Lirng, J. F., & Yang, Y. M. (2006). The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*, *27*(12), 1834-1837. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.013
- Hwang, R., Chen, L., Yeh, T., Tu, P., Tu, C., & Hsieh, J. (2008). The resting frontal alpha asymmetry across the menstrual cycle: A magnetoencephalographic study☆. *Hormones and Behavior*, *54*(1), 28-33. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.11.007
- Hwang, R. J., Wu, C. H., Chen, L. F., Yeh, T. C., & Hsieh, J. C. (2009). Female menstrual phases modulate human prefrontal asymmetry: a magnetoencephalographic study. *Horm Behav*, *55*(1), 203-209. doi: 10.1016/j.yhbeh.2008.10.008
- Iadarola, M. J., Max, M. B., Berman, K. F., Byas-Smith, M. G., Coghill, R. C., Gracely, R. H., & Bennett, G. J. (1995). Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, *63*(1), 55-64.
- Ichesco, E., Quintero, A., Clauw, D. J., Peltier, S., Sundgren, P. M., Gerstner, G. E., & Schmidt-Wilcke, T. (2012). Altered functional connectivity between the insula and the cingulate cortex in patients with temporomandibular disorder: a pilot study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *52*(3), 441-454.
- Jarcho, J. M., Mayer, E. A., Jiang, Z. K., Feier, N. A., & London, E. D. (2012). Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*, *153*(4), 744-754. doi: 10.1016/j.pain.2012.01.002
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4): McGraw-Hill New York.
- Kopell, N., Ermentrout, G., Whittington, M., & Traub, R. (2000). Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(4), 1867-1872.
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*, *8*(4), 194-208.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Liu, B., Song, M., Li, J., Liu, Y., Li, K., Yu, C., & Jiang, T. (2010). Prefrontal-Related Functional Connectivities within the Default Network Are Modulated by COMT val158met in Healthy Young Adults. *Journal of Neuroscience*, *30*(1), 64-69. doi: 10.1523/jneurosci.3941-09.2010
- Malinen, S., Vartiainen, N., Hlushchuk, Y., Koskinen, M., Ramkumar, P., Forss, N., . . . Hari, R. (2010). Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(14), 6493-6497.
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(32), 13170-13175. doi: 10.1073/pnas.0700668104
- Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., . . . Petrides, M. (2009).

- Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(47), 20069-20074. doi: 10.1073/pnas.0905314106
- Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*, 10(9), 1089-1093. doi: 10.1038/nn1971
- McQuay, H. (1999). Opioids in pain management. *Lancet*, 353(9171), 2229-2232. doi: 10.1016/S0140-6736(99)03528-X
- Merighi, A., Salio, C., Ghirri, A., Lossi, L., Ferrini, F., Betelli, C., & Bardoni, R. (2008). BDNF as a pain modulator. *Progress in Neurobiology*, 85(3), 297-317. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004
- Meyer-Lindenberg, A., Nicodemus, K. K., Egan, M. F., Callicott, J. H., Mattay, V., & Weinberger, D. R. (2008). False positives in imaging genetics. *Neuroimage*, 40(2), 655-661. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.058
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7(10), 818-827. doi: 10.1038/nrn1993
- Mitchell RLC, E. R., Barry M, Cruttenden A, Woodruff PWR. (2003). The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 41, 1410-1421.
- Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Thiele, H., Toliat, M. R., Steffens, M., Warbrick, T., . . . Winterer, G. (2010). The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. *Molecular Pain*, 6(1), 32. doi: 10.1186/1744-8069-6-32
- Montag, C., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C. J., & Reuter, M. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism and anxiety: support for animal knock-in studies from a genetic association study in humans. *Psychiatry Res*, 179(1), 86-90. doi: 10.1016/j.psychres.2008.08.005
- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C., & Weber, B. (2008). The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*, 42(4), 1554-1559. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.008
- Mukherjee, P., Whalley, H. C., McKirdy, J. W., McIntosh, A. M., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Hall, J. (2011). Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion. *Psychiatry Res*, 191(3), 182-188. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.10.001
- Mukherjee, P., Whalley, H. C., McKirdy, J. W., McIntosh, A. M., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Hall, J. (2011). Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 191(3), 182-188. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.10.001
- Nagai, M., Kishi, K., & Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *European Psychiatry*, 22(6), 387-394.
- Napadow, V., Kim, J., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2012). Brief Report: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 64(7), 2398-2403.
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis & Rheumatism*, 62(8), 2545-2555.
- Nemoto, K., Ohnishi, T., Mori, T., Moriguchi, Y., Hashimoto, R., Asada, T., & Kunugi, H. (2006). The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*, 397(1-2), 25-29. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.067
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C., & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*,

- Niedermeyer, E., & da Silva, F. L. (2005). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Noble, E. P., Gottschalk, L. A., Fallon, J. H., Ritchie, T. L., & Wu, J. C. (1997). D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet*, 74(2), 162-166.
- Nugraha, B., Karst, M., Engeli, S., & Gutenbrunner, C. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. *Rheumatol Int*, 32(9), 2593-2599. doi: 10.1007/s00296-011-2348-2
- Oertel, B. G., Kettner, M., Scholich, K., Renne, C., Roskam, B., Geisslinger, G., . . . Lotsch, J. (2009). A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem*, 284(10), 6530-6535. doi: 10.1074/jbc.M807030200
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Kruger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42(11), 2482-2488. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2482::AID-ANR27>3.0.CO;2-B
- Pata, C., Erdal, E., Yazc, K., Camdeviren, H., Ozkaya, M., & Ulu, O. (2004). Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-Ht2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-Ht2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 38(7), 561-566.
- Petryshen, T. L., Sabeti, P. C., Aldinger, K. A., Fry, B., Fan, J. B., Schaffner, S. F., . . . Sklar, P. (2010). Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry*, 15(8), 810-815. doi: 10.1038/mp.2009.24
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., & Schnitzler, A. (2006). Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system. *Neuroimage*, 32(3), 1231-1236.
- Poo, M. M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2(1), 24-32. doi: 10.1038/35049004
- Raij, T. T., Forss, N., Stancák, A., & Hari, R. (2004). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful A δ -and C-fiber stimuli. *Neuroimage*, 23(2), 569-573.
- Ren, K., & Dubner, R. (2007). Pain Facilitation and Activity-Dependent Plasticity in Pain Modulatory Circuitry: Role of BDNF-TrkB Signaling and NMDA Receptors. *Mol Neurobiol*, 35(3), 224-235. doi: 10.1007/s12035-007-0028-8
- Ritter, C., & Bingel, U. (2009). Neuroimaging the genomics of pain processing—a perspective. *Neuroscience*, 164(1), 141-155. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.039
- Satoh, M., & Minami, M. (1995). Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol Ther*, 68(3), 343-364.
- Scheeringa, R., Petersson, K. M., Kleinschmidt, A., Jensen, O., & Bastiaansen, M. C. (2012). EEG alpha power modulation of fMRI resting-state connectivity. *Brain connectivity*, 2(5), 254-264.
- Sia, A. T., Lim, Y., Lim, E. C., Goh, R. W., Law, H. Y., Landau, R., . . . Tan, E. C. (2008). A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 109(3), 520-526. doi: 10.1097/ALN.0b013e318182af21
- Spencer, J. L., Waters, E. M., Milner, T. A., Lee, F. S., & McEwen, B. S. (2010). BDNF variant Val66Met interacts with estrous cycle in the control of hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(9),

4395-4400. doi: 10.1073/pnas.0915105107

- Stein, C. (1993). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg*, 76(1), 182-191.
- Straub, R., & Weinberger, D. (2006). Schizophrenia Genes - Famine to Feast. *Biological Psychiatry*, 60(2), 81-83. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.002
- Straub, R. E., & Weinberger, D. R. (2006). Schizophrenia genes - famine to feast. *Biol Psychiatry*, 60(2), 81-83. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.002
- Suzuki, A., Matsumoto, Y., Shibuya, N., Sadahiro, R., Kamata, M., Goto, K., & Otani, K. (2011). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism modulates the effects of parental rearing on personality traits in healthy subjects. *Genes Brain Behav*, 10(4), 385-391. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00673.x
- Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2007). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J Neurosci*, 27(49), 13393-13401. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4041-07.2007
- Thönnessen, H., Boers, F., Dammers, J., Chen, Y.-H., Norra, C., & Mathiak, K. (2010). Early sensory encoding of affective prosody: Neuromagnetic tomography of emotional category changes. *Neuroimage*, 50(1), 250-259. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.082
- Tramontina, J., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Zandona, M., Santin, A., & Kapczinski, F. (2007). Val66met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 12(3), 230-231. doi: 10.1038/sj.mp.4001941
- Tu, C.-H., Niddam, D. M., Chao, H.-T., Liu, R.-S., Hwang, R.-J., Yeh, T.-C., & Hsieh, J.-C. (2009). Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage*, 47(1), 28-35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.080
- Tu, C.-H., Niddam, D. M., Yeh, T.-C., Lirng, J.-F., Cheng, C.-M., Chou, C.-C., . . . Hsieh, J.-C. (2013). Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. *Pain*, 154(9), 1718-1724.
- Tu, C. H., Niddam, D. M., Chao, H. T., Chen, L. F., Chen, Y. S., Wu, Y. T., . . . Hsieh, J. C. (2010). Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain*, 150(3), 462-468. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.026
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. A., Janzing, J. G., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry*, 15(3), 260-271. doi: 10.1038/mp.2008.109
- Vincent, K., Warnaby, C., Stagg, C. J., Moore, J., Kennedy, S., & Tracey, I. (2011). Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*, 152(9), 1966-1975. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.029
- Vossen, H., Kenis, G., Rutten, B., van Os, J., Hermens, H., & Lousberg, R. (2010). The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One*, 5(10), e13641. doi: 10.1371/journal.pone.0013641
- Walton, K. D., Dubois, M., & Llinas, R. R. (2010). Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. *Pain*, 150(1), 41-51. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.023
- Wang, L., Wang, X., Wang, W., Chen, C., Ronnenberg, A. G., Guang, W., . . . Xu, X. (2004). Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occup Environ Med*, 61(12), 1021-1026. doi: 10.1136/oem.2003.012302

- Yu, H., Wang, D. D., Wang, Y., Liu, T., Lee, F. S., & Chen, Z. Y. (2012). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *J Neurosci*, 32(12), 4092-4101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5048-11.2012
- Yu, Y.-B., Zuo, X.-L., Zhao, Q.-J., Chen, F.-X., Yang, J., Dong, Y.-Y., . . . Li, Y.-Q. (2012). Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gut*, 61(5), 685-694.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., . . . Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299(5610), 1240-1243. doi: 10.1126/science.1078546
- 柯惠玲. (2004). 青少年運動行為與痛經現況及其相關因素之研究. 國立台北護理學院.

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2014/09/25

科技部補助計畫	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 (GM08) (3/3)
	計畫主持人: 謝仁俊
	計畫編號: 102-2629-B-010-001- 學門領域: 性別主流科技計畫
無研發成果推廣資料	

102 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：102-2629-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 (GM08) (3/3)							
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	學生碩士畢業論文
		研究報告/技術報告	2	2	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	1	1	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	2	2	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	11	11	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 (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>本計畫期間(2013/8 至 2014/07)研究成果豐碩(列於附件一報告內容中參考文獻)，總計國際論文發表 2 篇、國際研討會海報發表 11 篇、國內研討會海報發表 1 篇，以及學生碩士畢業論文 2 篇。</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	

科技部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）

本計畫期間(2013/8 至 2014/07)研究成果豐碩(列於附件一報告內容中參考文獻)，總計國際論文發表 2 篇、國際研討會海報發表 11 篇、國內研討會海報發表 1 篇，以及學生碩士畢業論文 2 篇。

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）

本研究發現原發性痛經(PDM)組 BDNF 之基因型分布與健康無經痛控制組的分布不同。PDM 組不僅在負向情緒心理評量上現煮高於控制組，同時其腦部亦對情緒性音調偵測網路產生功能性變化。本計畫研究成果豐碩，以國際上全新且領先的角度呈現 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，未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。