

科技部補助專題研究計畫報告

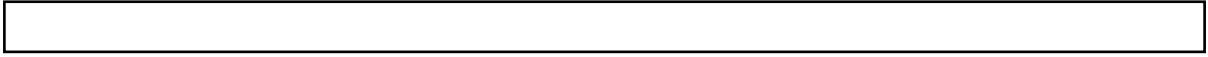
以腦波為基礎之神經振盪同步化對經痛之神經調控 (K03)(第3年)

報告類別：成果報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 106-2629-B-010-001-MY3
執行期間：108年08月01日至110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：陳麗芬

計畫參與人員：
碩士級-專任助理：黃秋蓉
碩士級-專任助理：林子富
碩士班研究生-兼任助理：林子富
碩士班研究生-兼任助理：何立邦
碩士班研究生-兼任助理：李欣諭
碩士班研究生-兼任助理：伍芳誼
碩士班研究生-兼任助理：虞唯揚
博士班研究生-兼任助理：李品萱
博士班研究生-兼任助理：洪慈憶
博士班研究生-兼任助理：鄭吏凱
博士班研究生-兼任助理：廖尹君
博士班研究生-兼任助理：李瑋淇
博士班研究生-兼任助理：洪瑞君
博士後研究-博士後研究：劉盈丹
博士後研究-博士後研究：周志哲

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是



中 華 民 國 110 年 10 月 31 日

中文摘要：本性別與科技研究計畫延續我們之前執行的痛經之腦部神經可塑性之腦科學機轉性研究，整合了腦科學、臨床婦女醫學、疼痛科學與醫學、及工程等跨領域之科研知識與經驗。臨床上發現中年以後才進入高峰期的諸多功能性疼痛疾病(無明確的器官結構性異常致病原因)，其女性的罹病比例皆遠高於男性；若追溯其病史，則女性患者有非常高的比例曾有長期的經痛。因此困擾著全球五至九成育齡女性的原發性痛經(primary dysmenorrhea, PDM)極可能是女性中年後發展慢性功能性疼痛疾病的重要前因之一。疼痛是一種包含感覺、情緒與認知的多維度主觀經驗。疼痛感受源自腦，腦部訊號可作為客觀的疼痛生理指標，因此觀察腦部訊號的改變在疼痛評估上有其必要性。本計畫利用腦電圖儀(electroencephalography, EEG)及非侵入式疼痛神經調控技術，透過三個階段性實驗與四個延續型研究，測試不同感官刺激型態與不同頻率之神經振盪同步化(neural entrainment, NE)技術，對疼痛緩解之效果以及其改變大腦狀態之神經調控機轉。研究一建置能與腦波同步之可調式非侵入性神經振盪同步化刺激系統，透過實驗一進行多型態神經調控腦波測試，以決定適當之神經振盪同步化刺激型態。研究一發現在不同感官刺激型態(視覺、聽覺、觸覺)以及兩種聽覺刺激類型中(單耳節拍、雙耳節拍)中，10 Hz雙耳節拍(binaural beats)對於誘發alpha 功率有較佳的效果，因此作為後續實驗二之基礎。接著，透過實驗二健康男女受試者實驗性壓痛調節腦電波實驗，研究二探討alpha頻帶雙耳節拍聽覺神經振盪同步化對持續性疼痛之調節效果、神經調控前—後之規律性(線性)腦波振盪、疼痛變化與腦波振盪之相關性，以及性別差異。研究二發現持續性壓痛之疼痛模型具有疼痛敏感化特性及性別差異，但alpha雙耳節拍實驗情境並無顯著降低疼痛敏感化，亦無顯著改變alpha神經振盪功率及頻率峰值。研究三進一步探討alpha雙耳節拍聽覺神經振盪同步化時，神經調控當下隨調控時間改變之非線性神經動態指標—大腦複雜度(brain complexity)，疼痛變化與大腦複雜度之相關性，以及性別差異。研究三發現alpha雙耳節拍成功誘發受試者大腦複雜度增加，且隨調控時間呈現累積效應。此外，神經振盪同步化提高的大腦複雜度與疼痛分數之間的負相關，也表明大腦適應性與疼痛之間的關聯性。研究四則綜合前述階段性實驗及延續型研究發現，於實驗三進一步結合聽覺及觸覺調整為多型態神經振盪同步化，以期延續探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉。研究四初步發現多型態神經振盪同步化協同刺激，成功誘發受試者軀體感覺區beta頻帶之同步現象。期待發展出發揮人體自有生理機制之低價易用的個人化神經調控方式，作為日後疼痛控制的產學研發計畫與臨床應用基礎，達成日常居家疼痛減緩。

中文關鍵詞：實驗疼痛、慢性疼痛、原發性痛經、腦電圖、神經振盪同步化、神經調控、疼痛調節、大腦複雜度

英文摘要：Pain is a multi-dimensional subjective experience that includes sensory, affective, and cognitive aspects. Primary dysmenorrhea (PDM), menstrual pain without organic abnormalities, is likely to be one of the leading causes of the development of many chronic functional pain syndromes

in middle-aged women. This project aimed to investigate the mechanisms and efficacy of neural entrainment (NE) for pain modulation by integrating multidisciplinary knowledge, including brain science, pain science, medicine, engineering, and our previous know-how in neuromodulation techniques.

We conducted three electroencephalography (EEG) experiments and four studies to investigate the efficacy and neural mechanisms of neural entrainment for pain modulation. In Experiment 1 (Study 1), we developed NE-pain modulation devices to examine the efficacy and efficiency of different NE modalities (visual, auditory, and vibrotactile stimulation) and stimuli (monaural beats, binaural beats). We found that 10-Hz binaural beats (BB) successfully increased alpha power. In Experiment 2, we used tonic pressure pain as the pain model and 10-Hz BB as NE tool to elucidate the neural mechanism of alpha NE-based pain modulation. Study II used the linear analysis method (spectral analysis) but did not find significant NE effects on pain intensity, alpha power, or peak alpha frequency. However, gender differences in the neural mechanism underlying pressure pain modulation were revealed. Study III further explored the effects of NE on brain complexity and adaptability using the non-linear analysis method (entropic analysis). We observed the effect of ANE on brain complexity and the cumulative effect of ANE on modulating brain complexity. Brain complexity in BB condition was negatively correlated with pain ratings, indicating that individuals with higher brain complexity might better adapt to or are more resistant to external stimuli, including pain stimuli. Experiment 3 (Study 4) combined multimodal sensory stimulation (auditory and haptic) to modulate menstrual pain. Preliminary results indicated that high beta (26 Hz) auditory-haptic stimulation successfully induced EEG beta synchronization. We hope that this project will pave the way for the application of NE in clinical settings in the future.

英文關鍵詞： experimental pain, chronic pain, primary dysmenorrhea (PDM), electroencephalography (EEG), neural entrainment (NE), neuromodulation, pain modulation, brain complexity

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)

以腦波為基礎之神經振盪同步化對經痛之神經調控

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：MOST 106-2629-B-010-001-MY3

執行機構及系所：國立陽明交通大學腦科學研究所

計畫主持人：謝仁俊

共同主持人：陳麗芬、趙湘台

計畫參與人員：博士班研究生-兼任助理 李品萱、洪慈憶、鄭吏凱

碩士級-專任助理 黃秋蓉

碩士班研究生-兼任助理 林子富

博士班研究生 洪瑞君、廖尹君、李瑋淇

碩士班研究生 虞唯揚、何立邦、李欣諭、伍芳誼

博士後研究 劉盈丹、周志哲

中華民國 110 年 10 月 31 日

目錄

中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
1. 前言.....	1
2. 研究目的.....	1
3. 文獻探討.....	2
4. 研究方法.....	6
5. 結果與討論.....	15
6. 結論.....	25
7. 參考文獻.....	26

中文摘要

本性別與科技研究計畫延續我們之前執行的痛經之腦部神經可塑性之腦科學機轉性研究，整合了腦科學、臨床婦女醫學、疼痛科學與醫學、及工程等跨領域之科研知識與經驗。臨床上發現中年以後才進入高峰期的諸多功能性疼痛疾病(無明確的器官結構性異常致病原因)，其女性的罹病比例皆遠高於男性；若追溯其病史，則女性患者有非常高的比例曾有長期的經痛。因此困擾著全球五至九成育齡女性的原發性痛經(primary dysmenorrhea, PDM)極可能是女性中年後發展慢性功能性疼痛疾病的重要前因之一。疼痛是一種包含感覺、情緒與認知的多維度主觀經驗。疼痛感受源自腦，腦部訊號可作為客觀的疼痛生理指標，因此觀察腦部訊號的改變在疼痛評估上有其必要性。本計畫利用腦電圖儀(electroencephalography, EEG)及非侵入式疼痛神經調控技術，透過三個階段性實驗與四個延續型研究，測試不同感官刺激型態與不同頻率之神經振盪同步化(neural entrainment, NE)技術，對疼痛緩解之效果以及其改變大腦狀態之神經調控機轉。研究一建置能與腦波同步之可調式非侵入性神經振盪同步化刺激系統，透過實驗一進行多型態神經調控腦波測試，以決定適當之神經振盪同步化刺激型態。研究一發現在不同感官刺激型態(視覺、聽覺、觸覺)以及兩種聽覺刺激類型中(單耳節拍、雙耳節拍)中，10 Hz 雙耳節拍(binaural beats)對於誘發 alpha 功率有較佳的效果，因此作為後續實驗二之基礎。接著，透過實驗二健康男女受試者實驗性壓痛調節腦電波實驗，研究二探討 alpha 頻帶雙耳節拍聽覺神經振盪同步化對持續性疼痛之調節效果、神經調控前—後之規律性(線性)腦波振盪、疼痛變化與腦波振盪之相關性，以及性別差異。研究二發現持續性壓痛之疼痛模型具有疼痛敏感化特性及性別差異，但 alpha 雙耳節拍實驗情境並無顯著降低疼痛敏感化，亦無顯著改變 alpha 神經振盪功率及頻率峰值。研究三進一步探討 alpha 雙耳節拍聽覺神經振盪同步化時，神經調控當下隨調控時間改變之非線性神經動態指標—大腦複雜度(brain complexity)，疼痛變化與大腦複雜度之相關性，以及性別差異。研究三發現 alpha 雙耳節拍成功誘發受試者大腦複雜度增加，且隨調控時間呈現累積效應。此外，神經振盪同步化提高的大腦複雜度與疼痛分數之間的負相關，也表明大腦適應性與疼痛之間的關聯性。研究四則綜合前述階段性實驗及延續型研究發現，於實驗三進一步結合聽覺及觸覺調整為多型態神經振盪同步化，以期延續探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉。研究四初步發現多型態神經振盪同步化協同刺激，成功誘發受試者軀體感覺區 beta 頻帶之同步現象。期待發展出發揮人體自有生理機制之低價易用的個人化神經調控方式，作為日後疼痛控制的產學研發計畫與臨床應用基礎，達成日常居家疼痛減緩。

關鍵詞：實驗疼痛、慢性疼痛、原發性痛經、腦電圖、神經振盪同步化、神經調控、疼痛調節、大腦複雜度

英文摘要

Pain is a multi-dimensional subjective experience that includes sensory, affective, and cognitive aspects. Primary dysmenorrhea (PDM), menstrual pain without organic abnormalities, is likely to be one of the leading causes of the development of many chronic functional pain syndromes in middle-aged women. This project aimed to investigate the mechanisms and efficacy of neural entrainment (NE) for pain modulation by integrating multidisciplinary knowledge, including brain science, pain science, medicine, engineering, and our previous know-how in neuromodulation techniques.

We conducted three electroencephalography (EEG) experiments and four studies to investigate the efficacy and neural mechanisms of neural entrainment for pain modulation. In Experiment 1 (Study 1), we developed NE-pain modulation devices to examine the efficacy and efficiency of different NE modalities (visual, auditory, and vibrotactile stimulation) and stimuli (monaural beats, binaural beats). We found that 10-Hz binaural beats (BB) successfully increased alpha power. In Experiment 2, we used tonic pressure pain as the pain model and 10-Hz BB as NE tool to elucidate the neural mechanism of alpha NE-based pain modulation. Study II used the linear analysis method (spectral analysis) but did not find significant NE effects on pain intensity, alpha power, or peak alpha frequency. However, gender differences in the neural mechanism underlying pressure pain modulation were revealed. Study III further explored the effects of NE on brain complexity and adaptability using the non-linear analysis method (entropic analysis). We observed the effect of ANE on brain complexity and the cumulative effect of ANE on modulating brain complexity. Brain complexity in BB condition was negatively correlated with pain ratings, indicating that individuals with higher brain complexity might better adapt to or are more resistant to external stimuli, including pain stimuli. Experiment 3 (Study 4) combined multimodal sensory stimulation (auditory and haptic) to modulate menstrual pain. Preliminary results indicated that high beta (26 Hz) auditory-haptic stimulation successfully induced EEG beta synchronization. We hope that this project will pave the way for the application of NE in clinical settings in the future.

Key words: experimental pain, chronic pain, primary dysmenorrhea (PDM), electroencephalography (EEG), neural entrainment (NE), neuromodulation, pain modulation, brain complexity

1. 前言

疼痛(pain)是一種多維且高度主觀之經驗，包含了感覺、情緒與認知面向；疼痛經驗產生於腦。國際疼痛研究協會將慢性疼痛定義為「持續超過正常組織痊癒時間之疼痛」，普遍認為發生超過三個月以上的疼痛即為慢性疼痛(IASP, 2011)。長期或反覆的不正常疼痛輸入常會演變為不可逆之腦部變化，可被視為疼痛經驗之大腦印記(Baliki et al., 2008)，固化為有問題之大腦狀態，最終發展成嚴重的醫療問題。臨床上發現中年以後才進入高峰期的諸多功能性疼痛疾病(指無明確的器官結構性異常致病原因)，如纖維肌痛症、腸燥症、偏頭痛、原因不明之下背痛、顳顎障礙症等，其女性的罹病比例皆遠高於男性；若追溯其病史，則女性患者有非常高的比例曾有長期的經痛。因此原發性痛經(primary dysmenorrhea, PDM)極可能是女性中年以後發展慢性功能性疼痛疾病的重要前因之一(Berkley, 2013)。PDM困擾著九成以上女性青少年，研究證實長期經痛會影響疼痛與情緒之大腦結構及功能性的改變，故本團隊長期致力於經痛調控的研究(Tu et al., 2009; Tu et al., 2010; Tu et al., 2013; Lee et al., 2014; Wei et al., 2016a; Wei et al., 2016b; Wu et al., 2016; Lee et al., 2017; Low et al., 2017; Wei et al., 2017; Low et al., 2018a; Low et al., 2018b)。大腦狀態(brain state)可被視為疼痛經驗的重要內生表現型(endophenotype)，而腦部訊號可作為客觀的疼痛生理指標，因此觀察腦部訊號的改變在疼痛評估上有其必要性。

腦部自然內生的電生理活動—腦電波，其規律活動即為神經振盪，會表現在不同的振盪頻帶。神經調控(neuromodulation)即透過給予不同的刺激頻率，主動調節腦部的自然電生理活動，改變腦部的頻率，進而改變個體之主觀感受及行為表現。經頭顱磁刺激術(transcranial magnetic stimulation, TMS)、經頭顱直流電刺激術(transcranial direct current stimulation, tDCS)等均為常見之神經調控方式，研究顯示其對疼痛減緩有一定程度的效果。然而這些神經調控器材均屬昂貴的醫療儀器，且操作必須有專門的醫護或技術人員，無法由患者或消費者自行使用。如何透過完全非侵入式且可近性高之神經調控技術以達到疼痛緩解之目的，一直都是待探討或解決之重要問題。

神經振盪同步化(neural entrainment)則是其中一種完全非侵入式且較易執行之神經調控方式。藉由外在規則化/節律性的感官刺激(如聲音、光、電流等)引發腦波規律化的隨頻反應，即腦波會受到給定感官刺激影響並逐漸與該頻率同步或相位鎖定，常見於認知科學基礎研究與臨床常規神經電生理的檢查，為無傷害性的神經功能研究方法學。研究發現透過各種方法如聽覺、視覺、體感覺刺激型態，或同時結合兩種或以上的協同感官刺激型態的神經振盪同步化，可達到疼痛緩解、壓力減輕、記憶力提升等效果。除了各種感官刺激型態，研究亦嘗試透過影響腦部神經振盪的各種頻率/頻帶以達到疼痛調節效果。因此我們進一步透過調控人體自然神經振盪之神經振盪同步化，希望提供方便操作使用且完全非侵入式的神經調控選項。

2. 研究目的

本計畫利用腦電圖儀(electroencephalography, EEG)及非侵入式疼痛神經調控(pain neuromodulation)技術，透過三個階段性實驗與四個延續型研究，測試不同感官刺激型態(視覺、聽覺、體感震動)與不同頻帶(alpha, beta 頻帶)之神經振盪同步化方式對疼痛緩解之效果，並探討其改變大腦狀態之神經調控機轉。研究一目的為建置能與腦波同步之可調式非侵入性神經

振盪同步化刺激系統(刺激器及控制軟體)，透過實驗一進行多型態神經調控腦波測試，以決定適當之神經振盪同步化刺激型態及類型。接著，透過實驗二健康男女受試者實驗性壓痛調節腦電波實驗，研究二開發及測試與腦波同步之 alpha 頻帶雙耳節拍(BB)聽覺神經振盪同步化(auditory neural entrainment, ANE)系統，目的為探討聽覺神經振盪同步化對持續性疼痛之調節效果、神經調控前-後之大腦規律性振盪活動表現，以及其性別差異，以釐清能達到最佳疼痛調節效果的刺激程序。研究三進一步探討 alpha 頻帶雙耳節拍聽覺神經振盪同步化時，神經調控當下與隨調控時間改變之大腦複雜度(brain complexity)動態表現，疼痛變化與大腦複雜度之相關性，以及性別差異。研究四研究四則綜合研究二、三之發現以及本團隊這幾年疼痛神經調控相關研究與國際研究新知後，於實驗三進一步結合聽覺及觸覺兩種不同感官刺激型態，將神經振盪同步化方式調整為多型態神經振盪同步化協同刺激，以期延續探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對疼痛調節效果與相關神經機轉。期待發展出發揮人體自有生理機制之低價易用的個人化神經調控方式，未來應用在其他臨床疼痛之調控，作為日後疼痛控制的產學研發計畫與臨床應用基礎，達成慢性疼痛之日常居家疼痛減緩。

3. 文獻探討

3.1. 疼痛相關神經振盪(pain-related neural oscillations)

根據國際疼痛研究協會(International Association for the Study of Pain , IASP)，疼痛被定義為「與實際或潛在的組織損傷相關或相似的不愉快感覺和情緒體驗」(IASP, 2020)。疼痛感受源自於腦，大腦狀態(brain state)可被視為疼痛經驗的重要內在表現型(endophenotype)，而大腦活動可作為客觀的疼痛生理指標。大腦自然內生的電生理活動—腦電波，即神經元叢節律性的興奮性或抑制性活動，會以不同的頻率在進行週期性振盪，最常見的為 delta (4 Hz 以下), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) 及 gamma (30 Hz 以上)頻帶之神經振盪，各頻帶有各自常被觀察到的腦區及功能(Uhlhaas and Singer, 2010)。了解神經振盪與疼痛感知的關係，有助於疼痛評估臨牀和床應用，在個體化疼痛管理上有其必要性(Lee and Tracey, 2013)。

疼痛經驗與不同頻帶的大腦神經振盪有關(Peng and Tang, 2016;Ploner et al., 2016;Kim and Davis, 2021)，各對疼痛訊息的傳遞扮演不同角色。例如 alpha 活動與疼痛警覺、疼痛敏感度、疼痛調控有關(Babiloni et al., 2006;Plattner et al., 2014;Furman et al., 2018;Furman et al., 2020a;Hassaan et al., 2020)；體感覺皮質區的 gamma 頻帶與疼痛感知、主觀疼痛強度有關(Gross et al., 2007;Hauck et al., 2007;Tiemann et al., 2010;Senkowski et al., 2011;Peng et al., 2014;Peng and Tang, 2016)；動作區的 beta 頻帶與預防傷害動作準備的防衛反應有關(Raij et al., 2004;Ploner et al., 2006;Senkowski et al., 2011;Peng and Tang, 2016)。此外，除了對急性疼痛或實驗性疼痛的事件相關神經振盪活動，靜息態自發性的神經振盪活動可用以探討長時間的疼痛或已轉變為慢性疼痛相關症狀之神經機轉。慢性疼痛患者亦出現靜息態腦部活動頻率之改變(Tagliazucchi et al., 2010;de Vries et al., 2013b;Otti et al., 2013;Hemington et al., 2016;Rogachov et al., 2018;Kim et al., 2019;Pfanmüller and Lotze, 2019;Ta Dinh et al., 2019;Spisak et al., 2020)。例如本團隊發現原發性痛經患者之大腦靜息態功能性 theta 振盪，參與了腦部對痛經的感覺與情緒的編碼(encoding) (Lee et al., 2017)。因此，結合個體疼痛經驗以及大腦活動，有助於我們了解疼痛個體差異之神經機制，進而客觀的預測個體的疼痛感受。若要調控疼痛感知或長期

疼痛狀態之神經生物標記，藉由調控大腦之神經振盪活動為一重要的可能標的。

Alpha 頻帶的神經振盪(8-12 Hz)為人腦最主要的頻帶活動之一，目前認為其源自丘腦(thalamus)，通過丘腦—皮質束傳遞到大腦皮質。因此，alpha 振盪受輸入到丘腦的同步(synchronization)或去同步(desynchronization)振盪活動的影響。傳統上 alpha 活動被認為與閒置(“idling”)和低訊息處理量有關，而與任務相關的功能處理(如注意力)有著反比關係(Ohmoto et al., 1978;Pfurtscheller, 1992;Pfurtscheller et al., 1996;Cantero et al., 2002;Babiloni et al., 2006)。隨著科學的演進，研究發現 alpha 活動在大腦中起著更重要的作用，被認為參與了感覺處理的調節，透過功能性抑制(functional inhibition)進行由上而下(top-down)的感官訊息處理(Ruchkin et al., 2003;Palva et al., 2005;Klimesch et al., 2007;Mathersul et al., 2008;Foxe and Snyder, 2011;de Graaf et al., 2013;Tu et al., 2016;Hassaan et al., 2020)。

在疼痛處理上，諸多研究顯示 alpha 活動與疼痛之間有著反比關係(Hassaan et al., 2020)，例如高 alpha 活動與高鎮痛效果有關，反之亦然(García et al., 2021)；對側感覺運動區 alpha 功率的抑制與疼痛刺激強度呈負相關(Ohara et al., 2004;Peng et al., 2014)。實驗性疼痛刺激出現前，大腦皮質特別是感覺運動區域若出現較高的 alpha 活動，隨後疼痛強度則較低(Babiloni et al., 2006;Tu et al., 2016;Ecsy et al., 2017a;Ecsy et al., 2018)。除了 alpha 強度(功率)的改變，過去文獻亦發現個人 alpha 峰值頻率(peak alpha frequency, PAF)可反映個體的疼痛敏感度，若為對疼痛越不敏感的群體，其 PAF 越高(de Vries et al., 2013a;Furman et al., 2018)。研究發現與健康對照相比，慢性疼痛患者的靜息狀態 alpha 活動降低、alpha 活動變慢(alpha slowing)、alpha 峰值頻率(peak alpha frequency, PAF)亦轉移到較低頻帶(de Vries et al., 2013b;Huneke et al., 2013;Jensen et al., 2013;Pinheiro et al., 2016;Ahn et al., 2019;Kim et al., 2019;Ta Dinh et al., 2019;Kim, 2021)。例如慢性疼痛強度與額葉和頂葉的 alpha 活動降低相關(Camfferman et al., 2017)。此外，慢性胰臟炎的病人有長期腹部痛的症狀，其頂葉—視覺區的頻率峰值從 alpha 頻率轉移到較低頻的頻率上(deVries et al. 2013)。這些研究發現支持了疼痛與大腦 alpha 活動存在的反比關係，且可作為評估疼痛感知的指標。因此，本計畫將觀察 alpha 強度及 alpha 峰值 PAF 作為疼痛感受的中樞神經生理指標。

3.2. 疼痛與大腦複雜度

傷害感受的神經表徵分佈在許多不同腦區，各在疼痛感知中扮演著獨特的角色，使得解碼疼痛經驗有其難度。許多功能性神經影像技術已被用於研究疼痛處理機制，以在大腦中建立疼痛表徵(Tracey and Mantyh, 2007;Brodersen et al., 2012;Spisak et al., 2020)。本團隊亦使用高時間解析度之腦電磁圖儀探討原發性痛經女性之神經振盪及神經動力學暨大腦複雜度改變(Kuo et al., 2017;Lee et al., 2017;Low et al., 2017;Low et al., 2018a;Low et al., 2018b;Chan et al., 2021)。更重要的是，大腦為一複雜系統，腦波訊號中除了包含前述穩態、節律性之腦波振盪，亦包含非線性、非穩態之神經動力學活動—大腦複雜度(brain complexity) (Stam, 2005;Garrett et al., 2013;Yang and Tsai, 2013;Hager et al., 2017;Humeau-Heurtier, 2018;Garcia-Martinez et al., 2019)。臨床手術上，有研究使用大腦複雜度作為麻醉劑量指引，以減少患者對傷害性刺激的反應，發現相較於鎮靜程度低(Ramsay Sedation Scale, RSS < 5)的患者，鎮靜程度越高(RSS=6)的患者表現出更複雜的 EEG 活動(Valencia et al., 2016a)。利用 Costa 等人所提出之「多尺度樣本熵」(multiscale sample entropy, MSE)(Richman and Moorman, 2000;Costa et al., 2002;2005)，本研究團

隊分析痛經女性在痛經時之靜息態(resting-state)腦波活動，成功利用計算出的大腦複雜度解碼中度至重度經痛的疼痛強度(Kuo et al., 2017)。我們進一步發現痛經女性即使在非痛經時，其疼痛相關大腦區域—包含預設網路、情緒網路、運動感覺網路、突顯網路—的靜息態大腦複雜度，亦顯著較健康女性對照組低，且與憂鬱及焦慮心理狀態相關，反映了長期經痛經驗對大腦之烙印(Low et al., 2017)。因此，本計畫將同時納入神經振盪及神經動力學暨大腦複雜度之計算，以探討神經振盪同步化於疼痛之影響。

3.3. 神經振盪同步化於疼痛調控之應用

神經振盪同步化(neural entrainment, NE)亦稱腦波振盪同步化(brainwave entrainment, BWE)，是一種完全非侵入式且較易執行之神經調控方式。藉由外在節律性的感官刺激(如聲音、光、電流、磁場、震動等)引發腦波產生規律的隨頻反應(frequency-following response)，即腦波會受到給定感官刺激影響並逐漸與該頻率同步(synchronization)或相位鎖定(phase-locking) (Will and Berg, 2007; Thut et al., 2011; Chauvigne et al., 2014; Zhou et al., 2016; Henao et al., 2020)。神經振盪同步化常見於認知科學基礎研究與臨床常規神經電生理的檢查，如各種穩態觸發電位(steady-state evoked potential, SSEPs)，為無傷害性的神經功能研究方法學。透過不同的感官刺激型態(sensory modality)，如聽覺、視覺、體感覺，或同時結合兩種或以上的協同感官刺激型態的神經振盪同步化(Power et al., 2012)，可改變大腦的狀態，達到疼痛緩解、壓力減輕、記憶力提升等神經調控效果(Calderone et al., 2014; Chauvigne et al., 2014; Thut et al., 2014; Ecsy et al., 2018; Schmid et al., 2020; Engelbregt et al., 2021; Lopez-Diaz et al., 2021)。

聽覺振盪同步化(auditory entrainment, AE)涵蓋音樂振盪同步化，為日常中最易於取得之神經調控方式。聽覺振盪同步化可透過兩種途徑來誘發：相對直接的單耳節拍(monaural beats, MB)以及相對間接的雙耳節拍(binaural beats, BB) (Lehmann et al., 2016; Gourevitch et al., 2020; Henao et al., 2020; Orozco Perez et al., 2020; Engelbregt et al., 2021)。雙耳節拍現象發生於聽者左右耳分別輸入兩種頻率稍微不同的聽覺刺激，此兩頻率間的差值即為該頻帶雙耳節拍，例如左耳輸入 395 Hz 的單音而右耳輸入 405 Hz 的單音，即會在腦中自動整合並感受到約 10 Hz 的聲波，稱為 alpha 雙耳節拍(alpha BB)。單耳節拍則是先將兩種不同頻率的聲音進行疊合，此兩頻率間的差值即為該頻帶單耳節拍，再播放疊合後之聲音予聽者。Ecsy 等人(Ecsy, 2014; Ecsy et al., 2017a)發現使用雙耳節拍可有效提高 alpha 強度，並降低受試者的疼痛感受強度。Ross 等人(Ross and Balasubramaniam, 2014)則發現使用單耳節拍進行聽覺振盪神經同步化效果優於使用雙耳節拍。但亦有研究持反對立場，發現雙耳節拍無法成功增強 EEG 強度及情緒強度(López-Caballero and Escera, 2017)。

此外，從單一神經元活動紀錄研究已知使用一定頻率的振動觸覺刺激(vibrotactile stimulation)刺激初級體感覺皮質區神經元的接受域時，會引發腦波的隨頻反應(Whitsel et al., 2001)。有研究結合振動觸覺刺激和聽覺刺激，發現兩種感官各有相位鎖定的振盪反應，但彼此間無多重感官的整合效果(Budd and Timora, 2013)。穩態體感覺觸發電位(steady-state somatosensory evoked potential, SSSEP)常被運用在腦機介面，且可改善穩態視覺觸發電位(steady-state visual evoked potential, SSVEP)的缺點，例如訓練時間長和視覺長時間使用視覺刺激後的疲乏。Ahn 等人(Ahn et al., 2016)回顧了 1992-2014 年間的 14 篇論文，發現利用 20-30

Hz (beta 頻帶)的觸覺刺激施於指尖，可觀察到明顯的穩態體感覺觸發電位。而 Muller-Putz 等人(Muller-Putz et al., 2006)利用相差 5 Hz 的觸覺刺激分別刺激左右手食指指尖，利用監督式機器學習演算法將左右手的穩態體感覺觸發電位進行分類，正確率約 55%-90%，且與受試者對刺激的注意力有正相關，意味觸覺刺激的標準化有助於改善其在人機介面的應用可靠性。在疼痛的應用方面，有研究將體感覺刺激與心理治療結合應用於臨床上，有效地緩解子宮內膜組織異位症所造成的慢性疼痛(Meissner et al., 2016)。綜上所述，聽覺振盪同步化與體感震動振盪同步化在疼痛緩解的可能性，值得我們進一步探究。

3.4. 神經振盪同步化與大腦複雜度

過去文獻指出神經振盪同步化可能會增加大腦的複雜性，從而進一步影響神經振盪同步化過程中的神經可塑性(neuroplasticity)與大腦適應性(brain adaptability)之間的關係。大腦複雜度可能反映抑制控制(inhibitory control)歷程中神經處理的效率與認知處理的適應性，藉由前述章節提到的多尺度熵(MSE)分析技術，有助於我們了解神經振盪同步化對人類認知的影響(Juan and Muggleton, 2012;Liang and Juan, 2015)。視覺和聽覺神經振盪同步化的潛在神經機制相似。Takahashi 等人(Takahashi et al., 2009)發現在接受視覺神經振盪同步化後，年輕人的 EEG 複雜度增加，在老年人則沒有出現此現象，可能表示年輕、健康的大腦系統對神經振盪同步化的適應性更佳。此外，觀察大腦複雜度因應外界刺激而產生的變化，有助於我們了解健康大腦系統適應外部刺激的能力。例如健康受試者的 EEG 相對複雜度(relative complexity)會隨著長期視覺刺激而逐漸增加(Cao et al., 2020)，此大腦適應能力可能反映了大腦複雜系統的穩定性(robustness)或較強的耐受擾動能力(perturbation tolerance)。因此，本計畫亦將探討神經振盪同步化前-後以及當下的大腦複雜度變化。

3.5. 利用非侵入式實驗性疼痛研究模型貼近臨床疼痛經驗

給予健康受試者實驗性疼痛的研究模型(experimental pain model)，可排除由非疼痛特異性(pain-nonspecific)症狀如焦慮、憂鬱等情緒對慢性疼痛患者整體疼痛經驗的影響，因而有助於探討藥物、神經調控或其它治療的止痛效果及作用機轉。實驗性疼痛模型的基本原則在於藉由縝密的控制疼痛刺激的參數，如刺激的強度、時間長短、頻率及位置，以精準量化並監測由周邊神經傳入中樞神經系統之痛覺訊息量。目前被廣泛使用的實驗性疼痛模型依施予疼痛刺激的組織與型態之不同作分類(Stahl et al., 2009)：疼痛刺激可施予皮膚、肌肉、骨頭或內臟等組織；為了模擬不同的臨床疼痛也可分為機械力(mechanical)、電刺激(electrical)、溫度刺激(thermal)及化學物質刺激(chemical)型態。施予皮膚上的疼痛模型因容易執行而最常被使用，但施予肌肉、骨頭或內臟的深層疼痛，更符合臨床慢性疼痛。

疼痛可用視覺類比量表(visual analog scale, VAS)或其它量表做定量定性的評估。壓痛閾值指的是當逐漸增加給予肌肉或骨頭的壓力使受試者由壓覺(non-painful pressure)轉變為壓痛(painful pressure)時的壓力值。壓痛閾值可代表對疼痛的敏感度(pain sensitivity)，此閾值有很大的個體間差異，並受到很多因素的共同影響，如感覺訊息的處理歷程、內分泌功能的失調、過度發炎狀態及心理與情緒因素等(Lautenbacher et al., 1994)。中樞神經敏感化(central sensitization)指中樞神經對痛覺訊息處理的放大而造成疼痛過度敏感，被認為是造成慢性疼痛

的神經生理機轉之一(Woolf, 2011)。例如顛顎關節障礙症這類慢性疼痛的病患，因中樞神經敏感化其壓痛閾值低於健康受試者(Reid et al., 1994)，而壓痛閾值可作為慢性疼痛發病的預測指標(Greenspan et al., 2011)。有別於持續性熱刺激(tonic heat pain)屬於皮膚表層疼痛(cutaneous pain)，持續性壓痛(tonic pressure pain)是一個可定量且方便操作的具深度疼痛(deep pain)性質之實驗性疼痛研究模型，相較於執行難度高致使受試者意願低的持續性直腸疼痛刺激(rectal distention pain)，持續性壓痛也曾被使用原發性痛經患者進行疼痛敏感度的研究，因此本計畫採用持續性壓痛研究模型來誘發疼痛，以貼近經痛經驗。

4. 研究方法

本計畫之三大主軸為疼痛、神經振盪同步化，以及腦波表徵(神經振盪與大腦複雜度)；主要的研究工具包含壓痛刺激系統、神經振盪同步化刺激系統、腦電波同步系統，並結合臨床及心理問卷。為達到本計畫研究目的，本計畫利用腦電圖儀(EEG)及非侵入式疼痛神經調控技術，透過三個階段性實驗與四個延續型研究，測試不同感官刺激型態(視覺、聽覺、體感震動)與不同頻帶(alpha, beta 頻帶)之神經振盪同步化方式對疼痛緩解之效果，並探討其改變大腦狀態之神經調控機轉。

研究一：建置與腦波同步之可調式非侵入性神經振盪同步化刺激系統(刺激器及控制軟體)。透過實驗一進行多型態神經調控腦波測試，決定適當之神經振盪同步化刺激型態及類型。

研究二：開發及測試與腦波同步之 alpha 頻帶雙耳節拍(BB)聽覺神經振盪同步化(auditory neural entrainment, ANE)系統。透過實驗二健康男女受試者實驗性壓痛調節腦電波實驗，探討聽覺神經振盪同步化對持續性疼痛之調節效果、神經調控前-後之大腦規律性振盪活動表現，以及其性別差異，以釐清能達到最佳疼痛調節效果的刺激程序。

研究三：進一步探討 alpha 頻帶雙耳節拍聽覺神經振盪同步化時，神經調控當下與隨調控時間改變之大腦複雜度動態表現，疼痛變化與大腦複雜度之相關性，以及性別差異。

研究四：經階段性之實驗一及實驗二以及研究一、二、三之延續型發現，再結合本團隊這幾年疼痛神經調控相關研究與國際研究新知，於實驗三進一步結合聽覺及觸覺兩種不同感官刺激型態，將神經振盪同步化方式調整為多型態神經振盪同步化協同刺激(因疫情嚴峻嚴重影響痛經女性至醫院參與實驗之意願，故目前仍進行中)，以探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉。

4.1. 受試者

4.1.1. 納入條件

健康女性受試者條件如下：(1)年齡 20 至 35 歲；(2)月經週期規律，且週期在 27-32 天之間；(3)以愛丁堡慣用手問卷評估受試者慣用手為右手。原發性痛經女性受試者尚需符合過去六個月內平均經痛程度以十分之數字評量表評估高於四分。本計畫所納入之健康男性受試者在年齡、慣用手皆與健康女性匹配。

4.1.2. 排除條件

受試者排除條如下：(1)正患有或曾患有腦下垂體病變、器質性骨盆病變、重大精神方面

疾病(如精神分裂症、重度憂鬱症、雙極性情感疾病、自閉症等)、腦外傷、癲癇或其他神經性病變；(2)已知曾患顱內腫瘤或血管病變者及顱部手術者；(3)曾因頭部外傷而喪失意識；(4)有物質濫用病史或自殺病史；(5)刺激部位有皮膚病灶者；(6)體內有金屬植入物，如心律調節器、人工耳蝸、血管支架、神經刺激器等。除上述項目，原發性痛經女性受試者排除條件尚包括(1)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；(2)實驗前六個月內曾使用口服避孕藥或荷爾蒙製劑，但針對痛經之常規使用藥物不在此限。

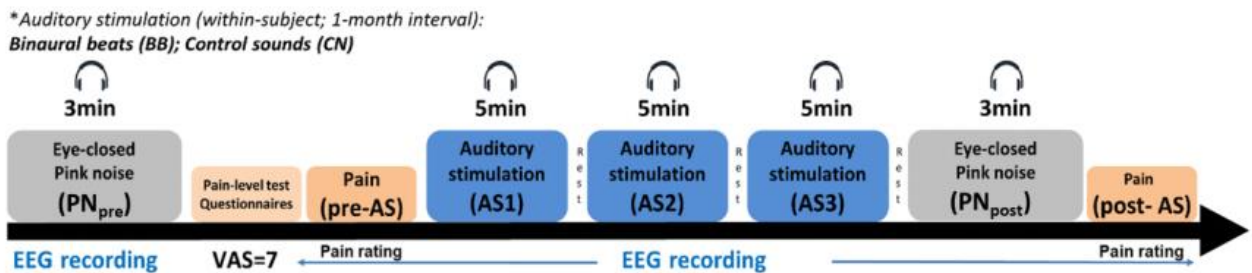
4.2. 心理問卷、臨床量表與疼痛量表

本計畫會先以愛丁堡慣用手問卷來確定受試者的慣用手。實驗時受試者須填寫的量表包括史氏焦慮量表、貝式焦慮量表、貝式憂鬱量表、疼痛崩離量表、生活品質量表、匹茲堡睡眠品質量表、失眠嚴重度量表。

4.3. 實驗設計

實驗一測試不同感官(聽覺、視覺、觸覺)之神經調控效果，探討可調控疼痛最有效的刺激型態。實驗結果發現聽覺神經振盪同步化效果最佳。

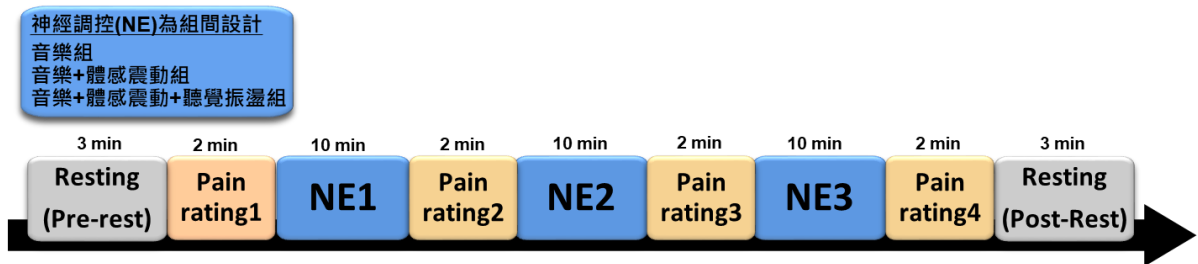
實驗二進行健康男女受試者之疼痛調節腦電波實驗，利用實驗一之最佳的 NE 刺激型態(聽覺)及頻率(alpha 10 Hz)，測試能達到最佳疼痛調節效果的 NE 刺激程序。實驗採受試者內設計，每位受試者經歷兩種聽覺刺激(auditory stimulation, AS)情境—雙耳節拍(binaural beats, BB)實驗情境與控制情境(control condition, CN)。為確保女性受試者生理週期一致，兩次實驗間隔一個月。實驗流程如下圖所示。



圖：實驗二之實驗流程

受試者將於實驗中先進行閉眼聆聽粉紅噪音作為中性狀態腦電波前測(pink noise_{pre}, PN_{pre})，而後依次進行疼痛定量感覺測試、疼痛前測、聽覺刺激階段(Auditory Stimulation: AS1, AS2, AS3)、閉眼聆聽粉紅噪音後測(Pink noise_{post}, PN_{post})、疼痛後測。疼痛定量感覺測試階段，受試者接受壓痛刺激，並被告知當壓痛刺激強度增加至疼痛程度 7 分(0 分：完全沒有感覺；10 分：可想像的最大疼痛程度)時，按鍵停止壓痛刺激。此測試將重複進行數次以找出疼痛前後測之疼痛刺激壓力值。疼痛前後測階段，受試者將接受壓痛刺激，並在壓痛過程中進行疼痛程度評分(0 分：完全沒有感覺；10 分：可想像的最大疼痛程度)。AS 階段，受試者將聆聽左右耳頻率差為實驗情境(BB; 10 Hz)或控制情境(CN; 0 Hz)之聲音刺激，每段聆聽時間為 5 分鐘，共聆聽三段，段落間隔約休息 1 分鐘，以避免受試者睡著。

實驗三進行多型態協同刺激神經振盪同步化之經痛緩解腦電波實驗，探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉。實驗採組間與組內之混合設計 (mixed design)：神經調控刺激型態(音樂、音樂+體感震動、或音樂+體感震動+聽覺神經振盪)為組間設計；而每位痛經患者於經痛時連續 3 天接受同一刺激型態之神經調控。實驗流程如下圖所示。受試者將於排卵期(無痛期)以及經期(疼痛期)各進行一次腦電波實驗，先進行第一次閉眼靜息態紀錄，接著依次進行三段神經調控、第二次閉眼靜息態紀錄，每段調控段落之間進行簡易疼痛及身心狀態評量。



圖：實驗三之實驗流程

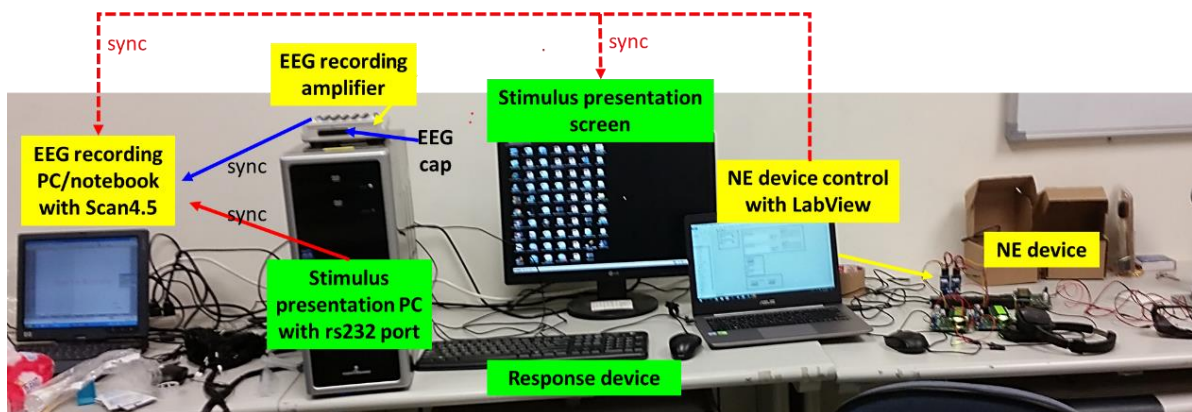
4.4. 材料與設備

4.4.1. 實驗一：建置符合本計畫研究需求而能與腦波同步之可調式非侵入性神經振盪同步化刺激器及控制軟體，進行多型態神經調控測試

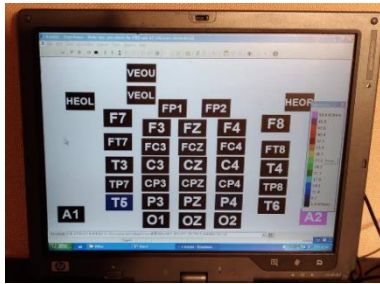
實驗一著重於建置設備、確立刺激型態及頻率，並測試三種感官刺激型態神經振盪同步化之神經調控效果，作為本計畫後續研究(研究二、三、四)之基礎。研究測試初期，我們與工業技術研究院電子與光電系統研究所傅瀚葵博士合作開發一神經調控與腦波同步系統。

(1) 神經調控與腦波同步系統開發(初期)

本實驗以一頻率可調式聽覺振盪同步化裝置(NE device control with LabView、NE device)、腦電圖系統(EEG recording、EEG recording amplifier)及刺激材料系統(stimulus presentation screen、stimulus presentation PC with rs232port)，整合為一神經調控與腦波同步系統。如下圖，紅色虛線表示與頻率可調式聽覺振盪同步化裝置(LabView)同步設備。

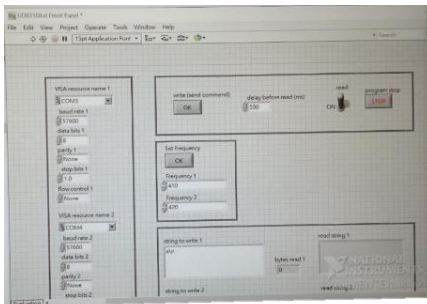


● 腦電圖儀系統



本實驗使用 32 頻道之腦電圖儀(Neuroscan)記錄受試者於休息狀態、接受疼痛狀態與接受神經振盪同步化刺激時之腦波訊號，並同時收錄眼動(EOG)與心跳(EKG)訊號。

● 可調頻率式聽覺振盪同步化軟體



本實驗使用 LabView 自行開發之可調頻率式聽覺振盪同步化軟體，提供使用者介面進行多個設備同步功能之控制與刺激頻率調整，並結合硬體設備產生該頻率之振盪同步化刺激材料。

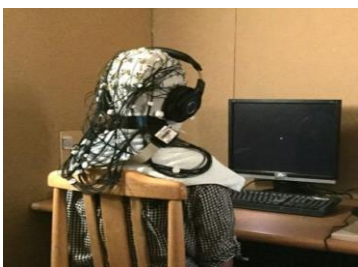
(2) 聽覺振盪同步化、視覺振盪同步化、觸覺振盪同步化測試



本實驗之聽覺振盪同步化刺激測試，採用 10 Hz 雙耳節拍 (binaural beats, BB)及單耳節拍(monaural beats, MB)；視覺振盪同步化刺激測試，採用 10 Hz 之 LED 燈光刺激；觸覺振盪同步化測試，採用雙手環握式馬達。經測試發現，由於觸覺振盪同步化刺激材料產生 10 Hz 震動時亦同時伴隨馬達震動聲音，不符合單一感官的實驗需求，故研究一以視覺及聽覺振盪同步化刺激材料作為後續測試方向。

4.4.2. 實驗二：健康男女受試者的疼痛調節腦電波實驗，探討能達到最佳疼痛調節效果的 NE 刺激程序

(1) 腦電圖儀系統



本實驗使用 64 頻道之腦電圖儀(actiCAP, Brain Products)記錄受試者於休息狀態、接受疼痛狀態與接受 AS 刺激狀態時之腦波訊號，並同時收錄眼動(EOG)與心跳(EKG)訊號。

(2) 壓力疼痛測試系統開發

本實驗以壓力計(Medoc, Ramat Yishai, Israel)、壓力率反饋軟體(Medoc, Ramat Yishai, Israel)、壓痛雷射感測器、壓力疼痛輔助架以及動態疼痛評分應用程式，整合開發一壓力疼痛測試系統，以改善壓痛給予過程之穩定度、壓力施加速度、移除時間，並實時監測受試者壓力數值及個體疼痛感受分數。

● 壓力計(Medoc, Ramat Yishai, Israel)



壓痛計(pressure algometry)是用來客觀測量壓痛閾值的工具，使用簡單、不具侵入性，可有效且可靠的誘發實驗性壓痛。本實驗使用壓痛計(Medoc)，受試者受測手平放於桌面，加壓部位為第三、第四手指遠端指節背側(非指甲處)，壓力由 0 kPa 以恆定速率連續增加施加，至受試者感受到 7 分壓痛(VAS: 0-10 分)為止。往復三次(測試點均需維持在同一位置)後取平均值定為個人壓痛閾值。

● 壓力反饋軟體(Medoc, Ramat Yishai, Israel)



本實驗使用之壓力反饋軟體(Medoc)，提供實時視覺和聽覺反饋，以控制和監測施加的壓力率，其中算法，已被用於臨床實時檢測不同身體部位的壓力疼痛閾值，包括骨骼、肌肉和肌腱。

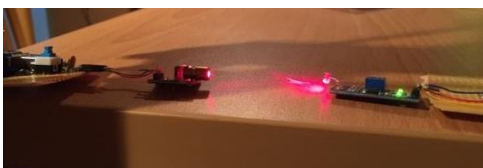
<https://www.medoc-web.com/algomed>

● 壓力疼痛輔助架



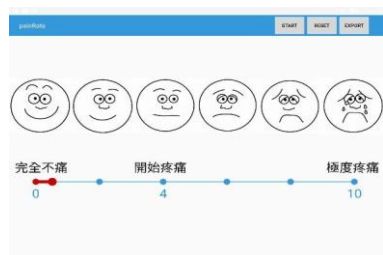
本實驗自行開發壓力疼痛輔助架以提高壓痛過程之穩定度。以一可上下移動式之滑軌裝置，結合一固定裝置及可調式定位板。滑軌裝置提供壓力計在 Z 軸空間中移動，施加穩定壓力給受測者，可調式定位板能提供壓力計再多個 X 軸空間中移動，以方便更換受測者接受壓力之身體部位。

● 壓痛雷射感測器



本實驗自行開發雷射光束感測器，利用光束遮斷方式探測壓痛時間點。以自行開發之雷射感測器搭配雷射二極體，在壓力計向下移動時，紀錄光束遮斷時間點作為疼痛開始時間，並同時發出一訊號，傳入腦電圖紀錄儀紀錄，並將此資訊與腦波訊號同步。

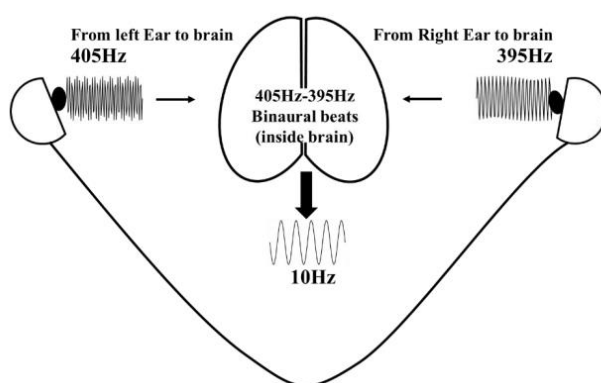
● 動態疼痛評分應用程式



本實驗以視覺類比量表(Visual Analogue Scale, VAS)為基礎，自行開發平板電腦之應用程式，以取樣頻率 5 Hz 動態紀錄受試者接受疼痛刺激時的主觀評分，並將此行為回饋與壓力計軟體同步化。

(3) 聽覺神經振盪同步化刺激材料

本實驗以雙耳節拍(AS 階段聆聽左右耳頻率差為 10 Hz 雙耳節拍)與控制情境(AS 階段聆聽左右耳頻率差為 0 Hz 之聲音)



圖：雙耳節拍示意圖(林子富, MS thesis, 2021)。

4.4.3. 實驗三：探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉

如 4.3 所述，每位受試者將接受三種神經振盪同步化感官刺激的其中一種：音樂、音樂+體感震動，或音樂+體感震動+聽覺神經振盪。音樂採用本團隊前期研究中使用之具減緩焦慮與疼痛之無歌詞音樂，透過一般左右通道耳機播放。體感震動使用市售體感震動椅，透過傳感器將該音樂聲波轉成體感震動。而聽覺神經振盪則將使用經 pilot 測試可感覺之 high beta 頻帶 (26 Hz) 單耳節拍(monaural beats, MB)，將音樂合併體感震動混入聽覺神經振盪。

4.5. 資料分析

4.5.1. 研究一資料分析

研究一的獨立變項為三種不同的刺激型態：兩種聽覺調控情境(BB、MB)以及一種視覺調控情境。研究一採用 Alpha 相對功率(relative power, RP)分析每位受試者不同感官刺激型態(聽覺、視覺)之神經調控效果，並分析 Central (C3, Cz, C4)、Parietal (P3, Pz, P4)、Occipital (O1, Oz, O2) 感應器訊號。Alpha 頻帶為 8-12 Hz，wide-band 頻帶為 1-50 Hz。RP 計算公式如下：

$$RP(j) = \frac{PSD(j)_{\alpha}}{PSD(j)_{\text{wide-band}}}$$

其中， j 代表聽覺、視覺兩種感官刺激型態， RP_j 代表在不同感官刺激型態的相對功率。

(1) 視覺與聽覺振盪同步化測試

此次測試記錄每位受試者靜息態閉眼(3 分鐘)，以及接受視覺振盪同步化(5 分鐘) 與聽覺振盪同步化(5 分鐘雙耳節拍)時腦電波資料。

(2) 雙耳節拍與單耳節拍測試

此次測試記錄每位受試者靜息態閉眼(3 分鐘)，以及聆聽雙耳節拍(5 分鐘) 與單耳節拍(5 分鐘) 時腦電波資料。

4.5.2. 研究二資料分析

研究二有三個獨立變項：兩個受試者內因子—聽覺調控情境(實驗情境、控制情境)與聽覺調控時間(PN_{pre}、AS1、AS2、AS3、PN_{post})，以及一個受試者間因子—性別(男性、女性)。研究二的依變項為疼痛及心理量表評分、Alpha 相對功率(RP)，以及 Alpha 峰值頻率(PAF)。

(1) 疼痛評分、心理量表評分

本實驗記錄每位受試者在疼痛前、後測階段之行為評分。由於疼痛刺激以每秒 20 kPa 速度逐漸增加，直到受試者於疼痛定量感覺測試中評分為 7 分之壓力值，並維持加壓 5 秒。本研究以該 5 秒內之平均疼痛主觀評分作為分析依據。此外，本研究以 VAS_{change} 作為疼痛變化指標，公式如下：

$$VAS_{\text{change}} = \frac{\text{post-AS}}{\text{pre-AS}}$$

其中，pre-AS 是神經調控前，受試者第一次接受壓痛刺激的主觀疼痛分數；post-AS 是經過神經調控後，受試者第二次接受壓痛刺激的主觀疼痛分數。

疼痛評分、心理量表評分首先使用三因子重複測量變異數分析(three-way repeated-measured ANOVA)，以檢查 ANE 對疼痛調節的整體影響。隨後使用成對樣本 *t* 檢定(paired-*t* test)，測試受試者在 AS 階段前、後，其疼痛是否有顯著下降，以及心理狀態是否受 AS 影響。

(2) Alpha 相對功率(relative power, RP)

Alpha 功率分析採用每位受試者於實驗情境與控制情境中，PN 閉眼聆聽粉紅噪音(3 分鐘) 腦電波資料。分析 Fz 及 Cz 感應器之 RP，alpha 頻帶為 8-12 Hz，wide-band 頻帶為 1-50 Hz。RP 計算方式參考公式如下：

$$RP(i,j) = \frac{PSD(i,j)_{\text{alpha}}}{PSD(i,j)_{\text{wide-band}}}$$

其中，*i* 為兩種情境(實驗情境與控制情境)，*j* 為前、後閉眼聆聽粉紅噪音時間點(PN_{pre} 以及 PN_{post})。

RP 分析主要採用 Fz 及 Cz 感應器，以探討疼痛感知和調控效果，在所有受試者以及將受試者按性別分組(男、女)後，分別對兩種情境(實驗情境與控制情境)和兩階段閉眼聆聽粉紅噪音(PN_{pre} 與 PN_{post})進行成對樣本 *t* 檢定(paired-*t* test)，觀察其 RP 是否有顯著提升。此外，將 RP 與疼痛分數進行相關性分析(Pearson's correlation coefficient 或 Spearman's rank correlation coefficient)。

(3) Alpha 峰值頻率(peak alpha frequency, PAF)

Alpha 峰值頻率分析每位受試者於實驗情境與控制情境中，閉眼聆聽粉紅噪音(3 分鐘)腦電波資料，並分析 Fz 與 Cz 感應器之 PAF，alpha 頻帶限制為 9-11 Hz。PAF 計算方式參考 Furman 等人 2017 年發表於 NeuroImage 之 center of gravity (CoG)方法(Klimesch et al., 1993;Furman et al., 2018;Furman et al., 2019;Furman et al., 2020b)，公式如下：

$$\text{CoG} = \frac{\sum_{i=1}^n f_i * a_i}{\sum_{i=1}^n a_i}$$

其中， f_i 是第 i 個頻率， a_i 是 f_i 的功率。

參考過去文獻，PAF 分析主要採用 Fz 及 Cz 感應器，以探討疼痛調控(pain modulation)和感知(pain perception)的效果(Hassaan et al., 2020)。以所有受試者及依性別分組後，分別對兩種情境(實驗情境與控制情境)和兩階段閉眼聆聽粉紅噪音(PN_{pre} 與 PN_{post})進行成對樣本 t 檢定(paired- t test)，以比較 ANE 對男性和女性神經活動的影響。此外，將 PAF 與疼痛分數進行相關性分析(Pearson's correlation coefficient 或 Spearman's rank correlation coefficient)。

4.5.3. 研究三資料分析

研究三有三個獨立變項：兩個受試者內因子—聽覺調控情境(實驗情境、控制情境)與聽覺調控時間(PN_{pre}、AS1、AS2、AS3、PN_{post})，以及一個受試者間因子—性別(男性、女性)。研究三的依變項為 Alpha 相對功率變化(cRP)以及相對多尺度樣本熵(rMSE)。

(1) Alpha 功率：相對功率變化 (change of relative power, cRP)

Alpha 功率分析採用每位受試者於實驗情境(BB)與控制情境(CN)中，聽覺刺激當下(各 5 分鐘)與閉眼聆聽粉紅噪音(各 3 分鐘)的腦電波資料，並分析 frontal (F3, Fz, F4)、central (C3, Cz, C4)區域之 RP 及 cRP，alpha 頻帶為 8-12 Hz，wide-band 頻帶為 1-50 Hz。cRP 計算方式參考 Gao 等人 2014 年發表之 change of relative power (cRP)方法(Gao et al., 2014)，公式如下：

$$\text{RP}(i,j) = \frac{\text{PSD}(i,j)_{\text{alpha}}}{\text{PSD}(i,j)_{\text{wide-band}}} \quad (1)$$

$$\text{cRP}(i) = \frac{\text{RP}(i)_{\text{during}} - \text{RP}(i)_{\text{pre}}}{\text{RP}(i)_{\text{pre}}} \quad (2)$$

其中， i 為兩種情境(實驗情境與控制情境)， j 為 5 段時間(PN_{pre}, AS1, AS2, AS3, PN_{post})，during 為除了 PN_{pre} 的 4 段時間(AS1, AS2, AS3, PN_{post})。

為了最小化個體間差異，我們採用 cRP 分析，觀察 frontal (F3, Fz, F4)及 central (C3, Cz, C4)區域感應器，以探討受試者不同情境及實驗階段相對於實驗開始時(PN_{pre})的變化。在所有受試者以及將受試者按性別分組(男、女)後，分別對兩種情境(實驗情境與控制情境)和 4 段時間(AS1, AS2, AS3, PN_{post})進行成對樣本 t 檢定(paired- t test)，測試 AS 聆聽及 PN 聆聽階段對大腦 alpha power 的累積效應(accumulative effect)。

(2) 相對多尺度樣本熵(relative multiscale entropy, rMSE)

多尺度樣本熵(multiscale sample entropy, MSE) (Costa et al., 2002;2005)，是一種測量在一

段時間內資料複雜性的分析方法。基於本團隊之前研究成果(Low et al., 2017; Low et al., 2018a)，本實驗採用 MSE 作為大腦複雜度特徵，採用計算參數 matched pattern m 為 2，similarity threshold r 為 0.2，time scale factor τ 為 1~50，公式如下：

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau} \quad (1)$$

$$SE(m, r, N) = -\log \frac{A^m(r)}{B^m(r)} \quad (2)$$

$$rMSE(i) = \frac{MSE(i)_{\text{during}} - MSE(i)_{\text{pre}}}{MSE(i)_{\text{pre}}} \quad (3)$$

其中， x_i 為原始訊號、 $y_j^{(\tau)}$ 為重新建構後連續的時間序列訊號， N 為所有樣本點數目，during 為除了 PN_{pre} 的 4 段時間(AS1, AS2, AS3, PN_{post})， i 為兩種情境(實驗情境與控制情境)。

為了探討聽覺振盪同步化的累積效應(cumulative effect)，我們觀察 frontal (F3, Fz, F4) 及 central (C3, Cz, C4) 感應器之腦波訊號，採用 rMSE 分析受試者不同情境及實驗階段相對於實驗開始時(PN_{pre})的 MSE 變化，rMSE 數值若大於零，表示大腦複雜度相對於實驗開始時增加，若小於零則相反。後以所有受試者及將受試者按性別分組(男、女)後，分別對兩種情境(實驗情境與控制情境)和 4 段時間(AS1, AS2, AS3, PN_{post})進行成對樣本 t 檢定(paired- t test)，測試 AS 聆聽及 PN 聆聽階段對大腦複雜度累積效應。

4.5.4. 研究四初步資料分析

研究四的腦訊號指標上有三個獨立變項：一個受試者內因子—疼痛狀態(經痛期、排卵期)與調控時間(Block 1、2、3 各五分鐘)，以及一個受試者間因子—神經振盪同步化刺激型態(音樂、音樂+體感震動、音樂+體感震動+聽覺神經振盪)。研究四初步觀察的腦訊號指標依變項為功率頻譜密度(PSD)。

功率頻譜密度(power spectral density, PSD)

使用 multi-taper 方式執行傅立葉轉換(fourier transformation)，來計算所有生理頻率範圍內之功率值，此一方法已被證實可提供變異值較小的功率值估計。以 4 秒為一區段來分析休息狀態的腦電波訊號，每次視窗重疊 50%(即 2 秒)往下推移，計算出每個視窗內的頻率功率值，再做平均，可得到較穩定的功率值估計，再將每位受試者的在每個感應器的全部功率值做標準化(normalization)的動作，以去除每位受試者腦部與腦電圖感應器距離不同所造成的干擾。在腦電圖感應器的分析中，為了確認 26 Hz 體感神經振盪同步化產生的運動感覺功能相關信息，我們從 64 通道中，共選取 8 個和運動感覺功能有關的通道(即 FC1、FC3、C1、Cz、C3、CP2、CPz 和 CP2)。

誘發電流的大小(dipole strength)則是利用寬鬆方向限制的最小範數估計(minimum norm estimate, MNE)來計算，後再計算出 26 Hz 體感神經振盪同步化在大腦中所誘發的高 β 波(high beta band, 24-28 Hz)功率值。

5. 結果與討論

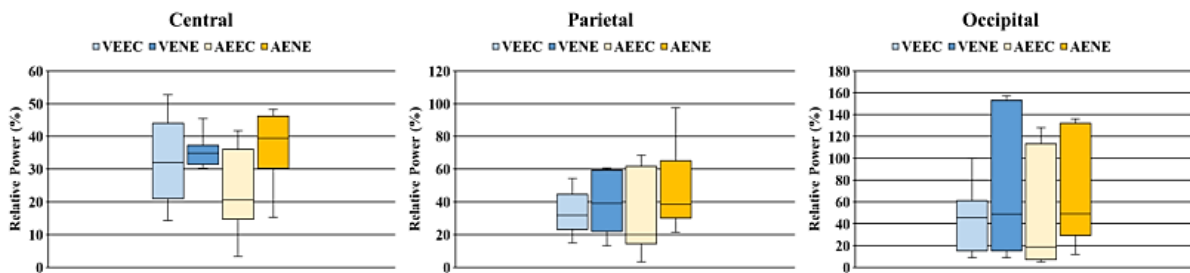
5.1. 研究一：多型態(modality) NE 神經調控測試結果

研究一實驗參與之受試者共有 44 人次：參與視覺振盪同步化為 10 人次，參與聽覺振盪同步化為 34 人次，其中雙耳節拍組為 16 人次，單耳節拍組為 18 人次。

人數	視覺振盪同步化	聽覺振盪同步化	
		雙耳節拍	單耳節拍
	10	16	18

5.1.1. 視覺與聽覺振盪同步化

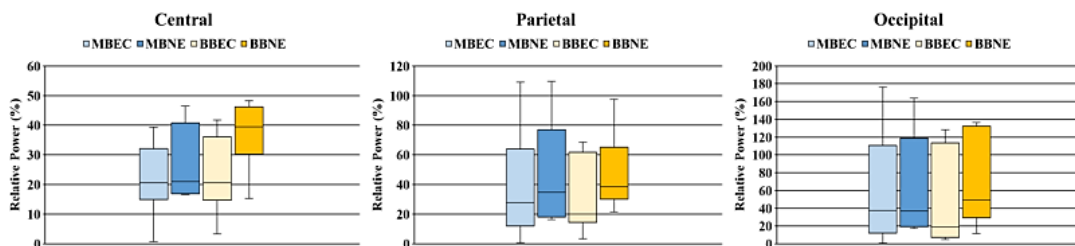
聽覺振盪同步化在 Central ($p=0.028$)、Parietal ($p=0.018$) 與 Occipital ($p=0.018$) 區域皆引發 alpha 波顯著上升，然而視覺振盪同步化在三個區域皆未引發 alpha 波顯著上升。因此，我們初步推論聽覺振盪同步化優於視覺振盪同步化之效果。此外，視覺振盪同步化測試中，受試者反應對視覺振盪同步化之閃爍感受不適，因此，本計畫研究二與研究三實驗，延續採用聽覺振盪同步化作為神經振盪同步化工具。



圖：視覺振盪同步化與聽覺振盪同步化效果。(VEEC：視覺振盪同步化前之閉眼階段；VENE：閉眼接受視覺振盪同步化階段；AEEC：聽覺振盪同步化前之閉眼階段；AENE：閉眼接受聽覺振盪同步化階段)

5.1.2. 雙耳節拍與單耳節拍

雙耳節拍在 Central ($p=0.028$)、Parietal ($p=0.018$) 與 Occipital ($p=0.018$) 區域皆引發 alpha 波顯著上升，然而單耳節拍皆未有此效果。過去研究顯示單耳節拍影響相位差(phase)效果較雙耳節拍佳但並未在能量強度(power)觀察到差異，顯示觀察指標可能為結果不同的原因(Ross et al., 2014)。因此，實驗二(研究二與研究三)採用雙耳節拍模式作為神經振盪同步化工具，以穩定誘發 alpha 頻率。



圖：雙耳節拍與單耳節拍效果。(MBEC：聆聽單耳節拍前之閉眼階段；MBNE：閉眼聆聽單耳節拍階段；BBEC：聆聽雙耳節拍前之閉眼階段；BBNE：閉眼聆聽雙耳節拍階段)

5.2. 研究二：健康男女受試者疼痛調節前後之神經表現

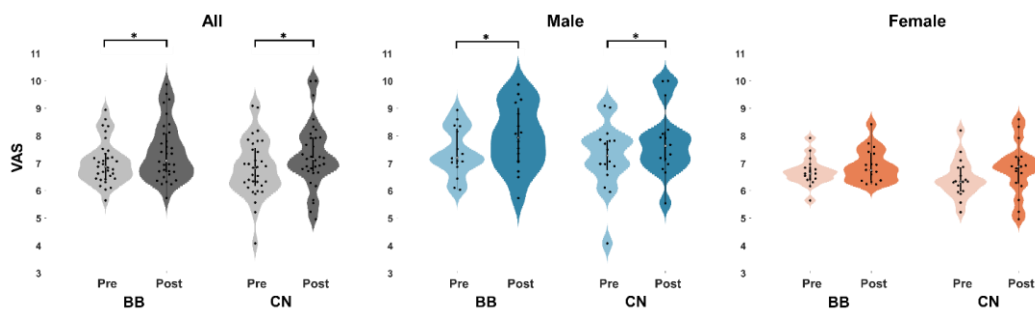
實驗二共招募 38 位受試者，研究二將完成完整實驗(實驗情境及控制情境)的 33 名受試者(男性 16 人，女性 17 人)腦波資料納入資料分析。

5.2.1. 行為結果評估

(1) 疼痛量表分數

分析結果顯示，多數受試者無論在實驗情境(BB)或控制情境(CN)中，其疼痛後測之主觀疼痛分數皆高於前測，顯示急性持續性壓痛之疼痛模型可能具有疼痛敏感化特性。

ANOVA 分析結果顯示，存在時間($F = 31.916, p < 0.001$)及性別($F = 9.790, p = 0.004$)之主要效應。然而，情境($F = 1.664, p = 0.207$)主要效應、時間 \times 性別交互作用($F = 3.271, p = 0.080$)和情境 \times 性別交互作用($F = 0.006, p = 0.938$)均未達統計顯著差異，因此，隨後針對男性和女性受試者的數據單獨進行分析。在實驗 ($t(15) = -4.006, p = 0.001$) 和控制 ($t(15) = -3.708, p = 0.002$) 情境下，男性組第二次疼痛測量的疼痛強度水平高於第一次，這是疼痛敏感化的表現。女性組在實驗 ($t(16) = -1.884, p = 0.078$) 和控制 ($t(16) = -2.082, p = 0.054$) 情境下呈現相同的模式，但未達統計顯著差異。



圖：實驗(BB)和控制(CN)情境下的VAS分數。受試者在接受雙耳節拍實驗情境或控制情境聲音之前(淺色)和之後(深色)使用視覺模擬量表(VAS)測量疼痛強度：(左)包含整個研究中所有受試者；(中)男性；(右)女性。

研究二結果顯示，AS 階段對男性和女性組疼痛調節的影響在神經機制方面存在差異。幾十年來，疼痛處理研究中的性別差異一直是一個令人感興趣的議題(Bartley and Fillingim, 2013; Melchior et al., 2016)。過去研究指出疼痛敏感度(pain sensitivity)方面存在性別差異，尤其與靜息狀態神經網絡(resting-state neural networks)相關，包括上行傷害感受通路(ascending nociceptive pathway)、下行傷害感受通路(descending nociceptive pathway)、顯著性網絡(salience network)和默認模式網絡(default mode network)。研究發現男性對疼痛處理更偏向於突顯網路和注意力網路，而女性對疼痛處理更偏向下行傷害感受路徑，可能解釋了為什麼女性對疼痛的適應和習慣化比男性更明顯(Hashmi and Davis, 2009)。Kim 等人(Kim et al., 2021)研究發現，男性的疼痛處理更偏向於 beta 和 low gamma 頻帶間的動態功能性耦合(dynamic functional coupling)與網絡內連接(within-network connections)，而女性的疼痛處理更偏向於 theta 和 alpha 頻帶間的靜態功能性耦合(static functional coupling)與跨網絡連接(cross-network connections)，表示不同神經振盪的網路連結可能反映了男性和女性在疼痛處理上的神經機制差異。

(2) 臨床量表分數

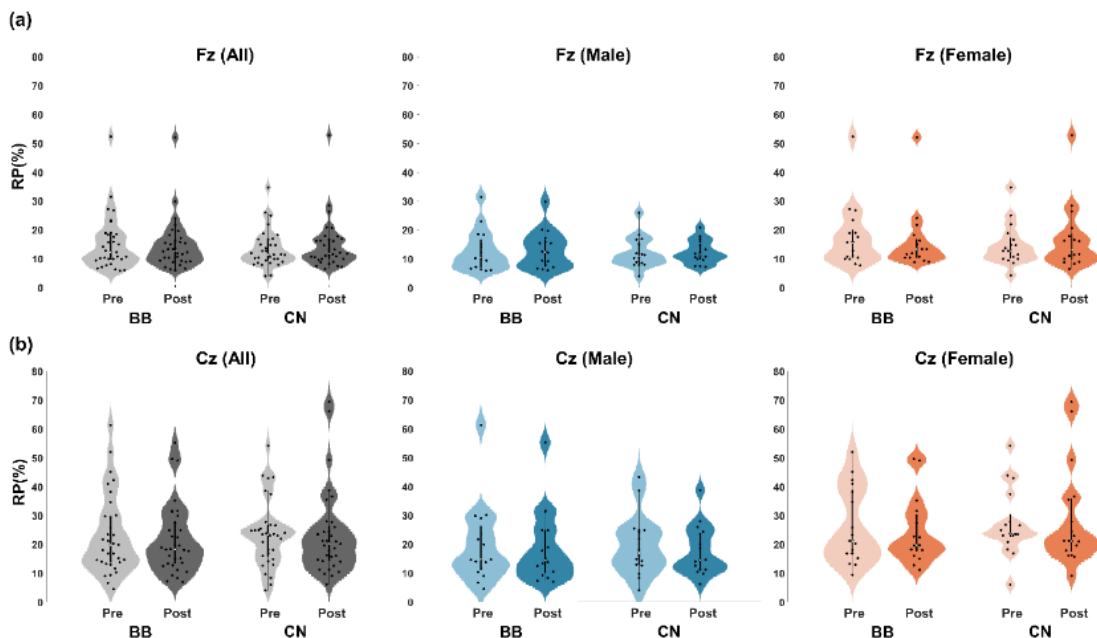
表一、心理問卷與臨床量表分數

	CN (n=33)	BB (n=33)	Between-condition (<i>p</i>)
BAI	4.00 (3.31)	3.24 (3.96)	0.262
PCS-H	4.06 (4.09)	4.18 (4.14)	0.886
PCS-M	2.33 (2.17)	2.27 (2.42)	0.891
PCS-R	3.72 (3.48)	3.69 (3.70)	0.961
PCS-Total	10.78 (10.17)	9.90 (9.46)	0.449
STAI-S	36.75 (8.87)	36.84 (9.88)	0.959
STAI-T	42.72 (8.39)	40.87 (9.72)	0.045*
STAI_Total	79.48 (14.46)	77.72 (18.45)	0.420
SF36-PCS	48.69 (8.29)	49.93 (10.23)	0.383
SF36-MCS	50.69 (9.48)	50.90 (11.52)	0.838

CN, Control condition; BB, Binaural beats condition; BAI, Beck Anxiety Inventory; PCS, Pain Catastrophizing Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; STAI, Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory; SF36, Short Form-36; ISI, Insomnia Severity Index; BDI, Beck Depression Inventory. *表示顯著統計差異 ($p < .05$, paired sample *t*-test).

5.2.2. Alpha relative power (RP)

分析結果顯示，實驗情境(BB)或控制情境(CN)前後的 alpha 功率。男性組在 Fz ($Z = -0.207, p = 0.836; t(15) = -0.239, p = 0.815$) 或 Cz ($Z = -0.517, p = 0.605; t(15) = 1.210, p = 0.245$) 在實驗或控制情境皆未達統計顯著差異。女性組在 Fz ($Z = -1.065, p = 0.287; Z = -0.686, p = 0.492$) 或 Cz ($Z = -0.166, p = 0.868; Z = 0.071, p = 0.943$) 在實驗或控制情境皆未達統計顯著差異。

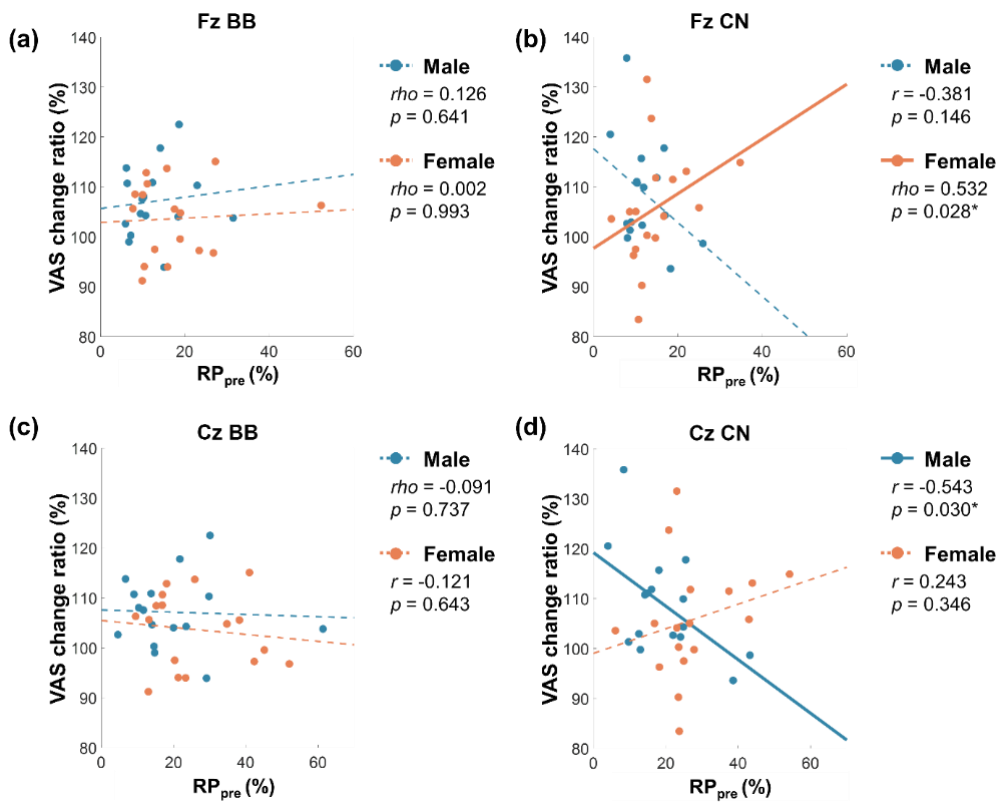


圖：實驗(BB)和控制(CN)情境下的 RP 分數。受試者在接受雙耳節拍情境或控制情境聲音之前(淺色)和之後(深色) RP 的變化：(左)包含整個研究中所有受試者；(中)男性；(右)女性。

雖然在 RP 分析中我們沒有觀察到兩種情境(BB、CN)間的顯著差異，但使用雙耳節拍刺激(BB) 來控制疼痛可能仍然有效，雖然受試者疼痛感受沒有降低，且實驗情境(BB)與控制情境(CN)都報告了相似的疼痛反應。我們的結果與過去研究結果不同，可能是由於實驗性疼痛模型對於疼痛處理和相關介入方法不同導致 BB 效應的不顯著(Stahl and Drewes, 2004)。在過去研究中，建立熱痛模型(thermal pain model)的研究中，Ecsy 等人研究結果顯示，alpha 頻率的視覺、聽覺神經振盪同步化降低了疼痛感受(Ecsy et al., 2017b)。這種與我們研究相悖的結果，可能受實驗中使用的疼痛模型的性質所影響，肌肉疼痛(muscular pain)的位置通常比皮膚疼痛(cutaneous pain)的位置更深，且機械刺激更可能誘發致敏(sensitization) (Stahl and Drewes, 2004)。

本研究結果顯示 15 分鐘的 BB 刺激可能不足以明顯減輕疼痛。過去研究指出，在慢性疼痛的情況下，給予 NE 降低了壓力程度和疼痛治療所需的止痛藥劑量(Kliempt et al., 1999; Lewis et al., 2004; Dabu-Bondoc et al., 2010; Gkolias et al., 2020)，表示介入治療對慢性疼痛患者可能會更有效，可協助患者恢復到健康的自發性狀態(spontaneous states)。換言之，BB 的影響在臨床應用中可能會比在實驗疼痛模型中更明顯。

當我們檢視性別之間的差異，發現在控制情境(BB)中，男性組在 Cz ($r = -0.543, p = 0.030$)感應器的 RP(PNpre)與 VAS_{change} 數值呈現顯著負相關。女性組在 Fz ($\rho = 0.532, p = 0.028$)感應器的 RP(PNpre)與 VAS_{change} 數值呈現顯著正相關。在實驗情境中，兩組在 Fz 及 Cz 感應器的 RP 與 VAS_{change} 數值均無顯著相關。

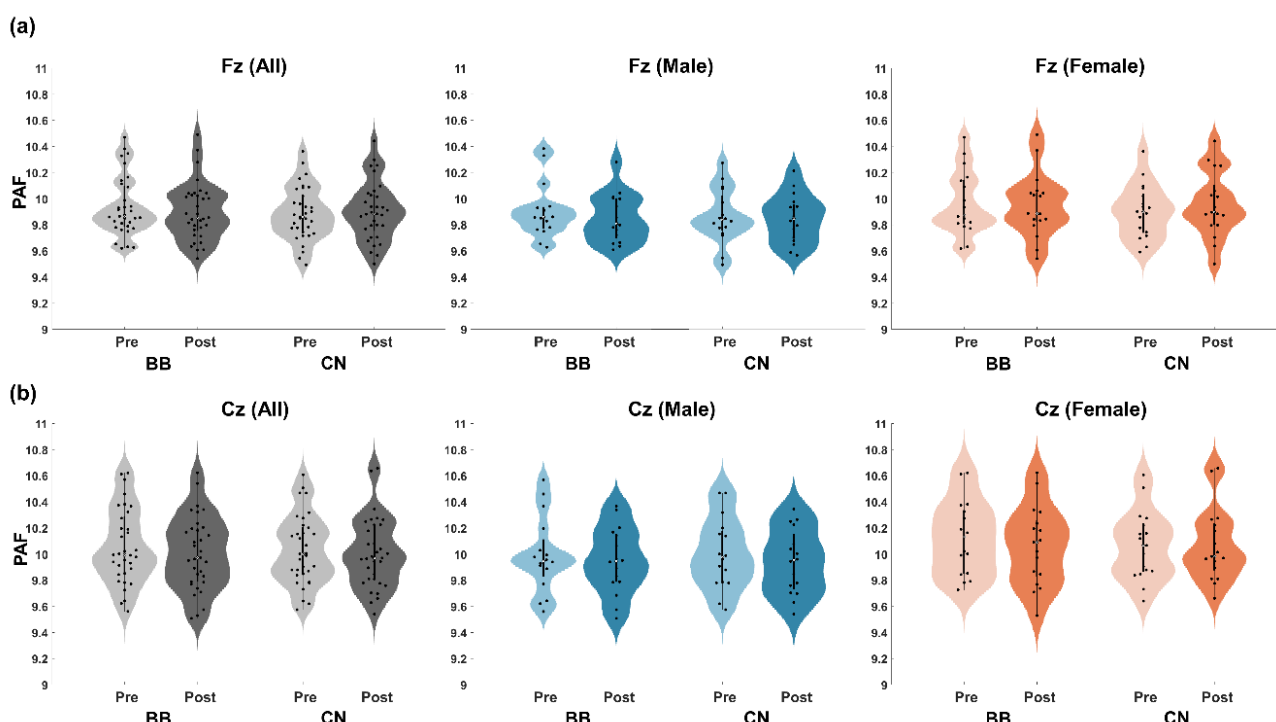


圖：Alpha 功率與 AS 後疼痛強度變化(VAS_{change})之間的相關性。男性(藍色)和女性(橙色)在 Fz (a 和 b)以及 Cz (c 和 d)感應器之 Alpha 功率與 AS 後疼痛強度變化相關性。在控制情境下，男性的 Cz 和女性的 Fz 感應器觀察到顯著的相關性。實線為顯著相關，虛線為無顯著相關。

過去研究提出，Central (Cz 感應器所在區域)與痛覺處理有關，而 Frontal (Fz 所在的區域)與情緒疼痛調節處理有關(Bushnell et al., 2013)。因此，我們推測男性在接受壓痛時，大腦更多的透過感覺信息處理疼痛感受，而女性則更多的透過於情緒調節處理疼痛感受。另外，我們的研究結果顯示，在控制情境(CN)中，無論在男性和女性組中都觀察到，PN_{pre}階段中 RP 和疼痛變化之間的關係，但在實驗情境(BB)中並未觀察這種相關性。這意味在控制情境中，男性、女性組在未有 ANE 效果介入狀態下大腦對於處理疼痛方式的原始差異，但在實驗情境中這種性別差異與疼痛的原始關係已被 ANE 效果打亂。過去研究發現，男性與女性對於疼痛介入治療的反應不同，女性服用的鴉片類止痛藥物(opioidergic analgesics)劑量低於男性(Craft, 2003 年)，這表明藥物介入治療對女性更有效。研究表明，女性接受的疼痛介入治療反應更有效，而男性在專注感受傷害性刺激時疼痛感受降低(Keogh and Herdenfeldt, 2002;Keogh et al., 2005)。我們的結果表明，男性和女性透過不同途徑(pathway)影響疼痛調控的神經機制。因此未來研究 ANE 對疼痛調節的影響時，應考慮性別差異。

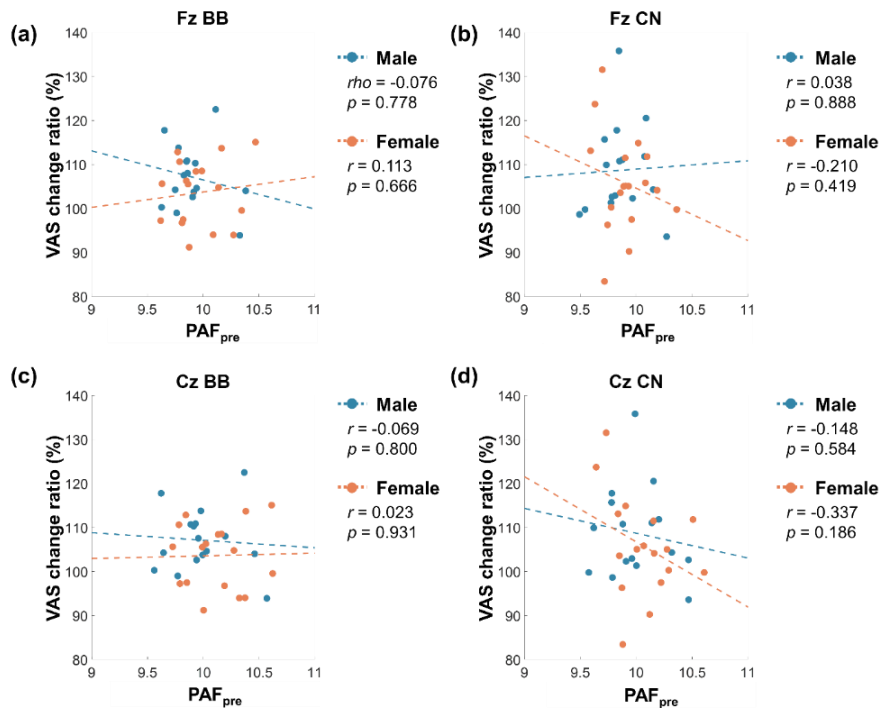
5.2.3. Peak Alpha Frequency (PAF)

在 PAF 分析中，測試了實驗情境(BB)或控制情境(CN)中，閉眼聆聽粉紅噪音前(PN_{pre})、後(PN_{post})的結果。分析結果顯示，男性組在 Fz ($Z = -1.500, p = 0.134; t(15) = 0.567, p = 0.579$) 以及 Cz ($t(15) = 0.978, p = 0.343; t(15) = 1.788, p = 0.094$)感應器，並無顯著統計差異。女性組在 Fz ($t(16) = 0.468, p = 0.646; t(16) = -1.456, p = 0.165$) 以及 Cz ($t(16) = 1.235, p = 0.235; t(16) = -0.031, p = 0.975$)亦無顯著統計差異。



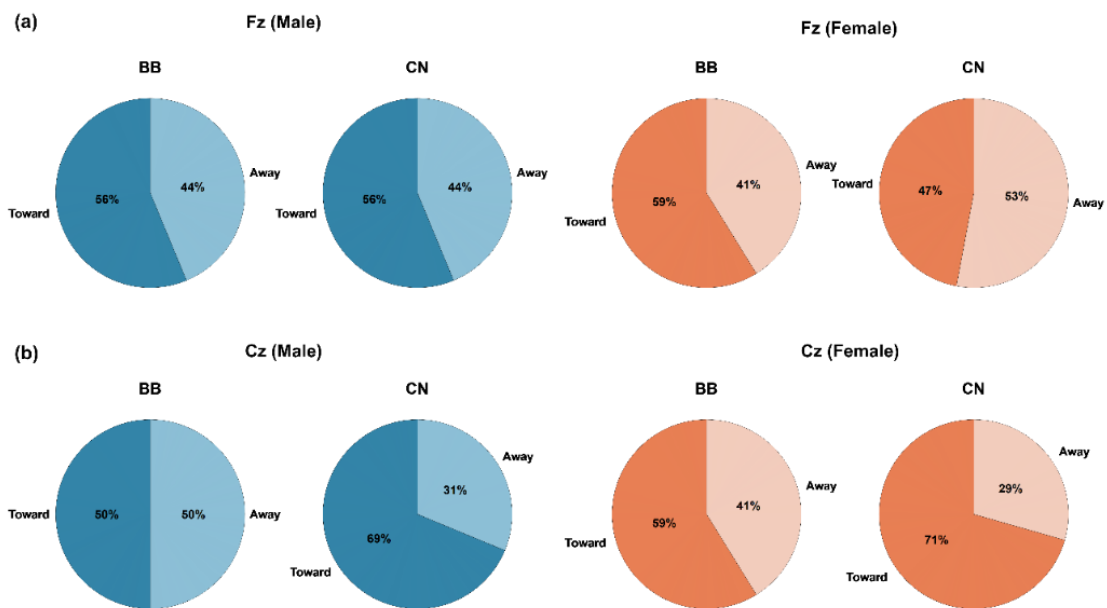
圖：實驗(BB)和控制(CN)情境下的 PAF 分數。受試者在接受雙耳節拍情境或控制情境聲音之前(淺色)和之後(深色) PAF 的變化：(左)包含整個研究中所有受試者；(中)男性；(右)女性。

為了探討，疼痛與 PAF 的關係，我們測試了 PAF 與疼痛分數的相關性。分析結果顯示，在實驗情境(BB)或控制情境(CN)中，兩組均未觀察到顯著相關。



圖：PN_{pre} 階段 PAF 與疼痛強度變化之間相關性分析結果。PN_{pre} 階段 PAF (PAF_{pre})，在男性(藍色)和女性(橙色)，以及(a 和 b) Fz 和(c 和 d) Cz 感應器聽覺刺激(AS)階段後疼痛強度變化 (VASchange) 之間的相關性。虛線顯示無顯著相關性。

另外，研究二中我們測試了在各組進行比例檢定(proportional tests)來確定 ANE 是否將受試者 PAF 移向 10 Hz，如下圖。在實驗情境(BB) 或控制情境(CN) 中皆無顯著差異。

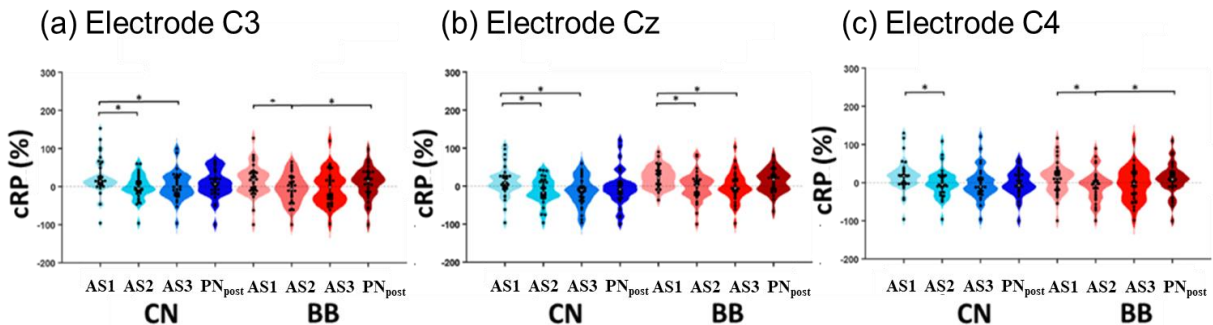


圖：在實驗情境(BB)和控制情境(CN)中 PAF 的變化。實驗情境(BB)和控制情境(CN)中，PAF 移向(深色)和遠離(淺色)10 Hz 的比例：(左)男性；女性(右)在 Fz(a) 和 Cz(b)感應器。

5.3. 研究三：探討聽覺神經振盪同步化大腦複雜度與疼痛之關聯性

5.3.1. Change of relative power (cRP)

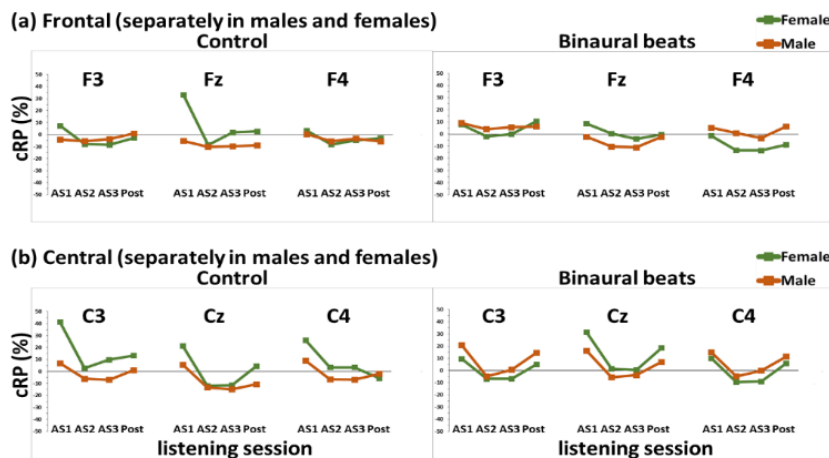
分析結果顯示，在控制情境(CN)中，C3 ($t(33) = 3.613, p = 0.001$)、Cz ($Z(33) = 4.330, p < 0.001$)及 C4 ($t(33) = 3.363, p = 0.002$)感應器在 AS2 階段 cRP 數值顯著低於 AS1 階段，且 C3 ($t(33) = 2.902, p = 0.007$)及 Cz ($t(33) = 3.461, p = 0.002$)感應器在 AS3 階段 cRP 數值顯著低於 AS1 階段。在實驗情境(BB)中，C3 ($t(33) = 3.062, p = 0.004$)、Cz ($t(33) = 4.173, p < 0.001$)以及 C4 ($t(33) = 3.139, p = 0.004$)感應器在 AS2 階段 cRP 數值顯著低於 AS1 階段，且 Cz ($t(33) = -3.471, p = 0.002$)感應器在 AS3 階段 cRP 數值顯著低於 AS1 階段。此外，C3 ($t(33) = 2.956, p = 0.006$)以及 C4 ($t(33) = 3.118, p = 0.004$)感應器在 PN_{post}階段 cRP 數值顯著高於 AS2 階段。Frontal (F3, Fz, F4)中，實驗或控制情境中，AS 及 PN_{post}階段之間 cRP 數值均無顯著差異。



圖：實驗情境(BB)或控制情境(CN)中，各聽覺刺激階段之間 cRP 分數差異。(左)控制情境或(右)實驗情境。在(a) C3、(b) Cz 和(c) C4 感應器。

過去研究指出，當需要選擇性忽略或專注時，alpha 扮演一種注意力抑制機制(Foxe and Snyder, 2011)。在 AS1 階段之前，疼痛刺激可能已改變了大腦狀態，導致從疼痛到聽覺刺激的感知轉變，從而使大腦狀態返回到 baseline。我們的結果與之前研究相似(López-Caballero and Escera, 2017)，可能無法支持雙耳節拍(BB)刺激能作為增強 alpha 振盪活動的工具。

另外，我們測試實驗情境(BB)或控制情境(CN)中男女組間的差異，來確定 ANE 對大腦的影響是否存在性別上的差異。分析結果顯示，在 Central (C3, Cz, C4)以及 Frontal (F3, Fz, F4)，男女組之間均無顯著統計差異。



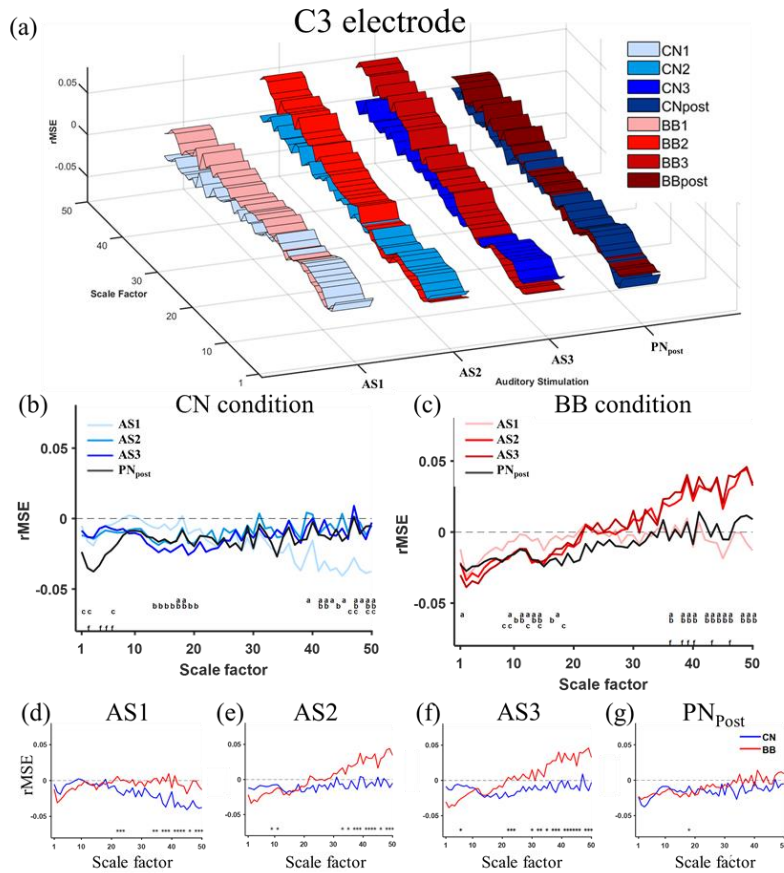
圖：控制情境或實驗情境男女之 cRP 分數變化。(左)控制情境(Control)，(右)實驗情境(Binaural beats)。(a) Frontal 區，(b) Central 區。棕色線為男性 (male)，綠色線為女性 (female)。

5.3.2. Relative multiscale sample entropy (rMSE)

分析結果顯示，整體而言，在實驗情境(BB)中，AS 階段(AS1, AS2, AS3, PN_{post})明顯誘發了 rMSE 數值的改變，但在控制情境(CN)中，並未觀察到 rMSE 數值的變化。實驗情境中，AS1 至 AS3 階段 rMSE 數值增加，表示 ANE 對於大腦複雜性具有隨時間增加的累積效應。另外，在 AS 階段(圖 d~f)，觀察到實驗情境與控制情境之間存在統計顯著差異。實驗情境(rMSE 數值始終高於 0)中，長時間尺度 rMSE 數值顯著高於控制情境(rMSE 數值始終低於 0)，表明實驗情境刺激材料(BB)，其神經振盪同步化效果足以引起大腦複雜度增加。

在實驗情境與控制情境中，如下圖(b~c)觀察到，AS 引起的變化如下: AS3 ≈ AS2 ≈ PN_{post} > AS1。實驗情境中，在 AS3 ($p = 0.001 \sim 0.009$)、AS2 ($p = 0.001 \sim 0.009$)階段的 rMSE 數值在長時間尺度(SF 39 到 50)範圍內，顯著高於 AS1 階段。另外，在控制情境(CN)中，短時間尺度(SF 13 至 20)範圍內的 rMSE 數值，在 AS1 階段顯著高於 AS2 ($p = 0.001 \sim 0.008$)和 AS3 ($p = 0.004 \sim 0.009$)。而在實驗情境中，短時間尺度(SF 1 至 18)範圍內，在 AS1 階段顯著高於 AS3 ($p = 0.001 \sim 0.009$)、AS2($p = 0.001 \sim 0.009$)和 PN_{post}($p = 0.002 \sim 0.008$)。

當我們比較實驗情境和控制情境之間的 rMSE 數值如(圖 d~g)，成對樣本 t 檢驗(paired- t test)的結果顯示，實驗情境中，長時間尺度的 rMSE 值顯著高於控制情境。實驗情境和控制情境之間，C3 感應器中 rMSE 數值的長時間尺度(SF 37 至 50)，在 AS1 階段($t = -3.471 \sim -0.486$, $p = 0.001 \sim 0.044$; 圖 12d)、AS2 階段($t = -3.416 \sim -1.286$, $p = 0.001 \sim 0.042$; 圖 12e)以及 AS3 階段($t = -4.133 \sim -1.883$, $p = 0.001 \sim 0.042$; 圖 12f)，均達統計顯著差異。C4 感應器結果與 C3 相似。但 Frontal (F3、Fz、F4)及 Cz 感應器沒有觀察到顯著統計差異。



圖：實驗情境(BB)或控制情境(CN)中，各聽覺刺激階段之間 cRP 分數差異。AS1 階段(淺色)

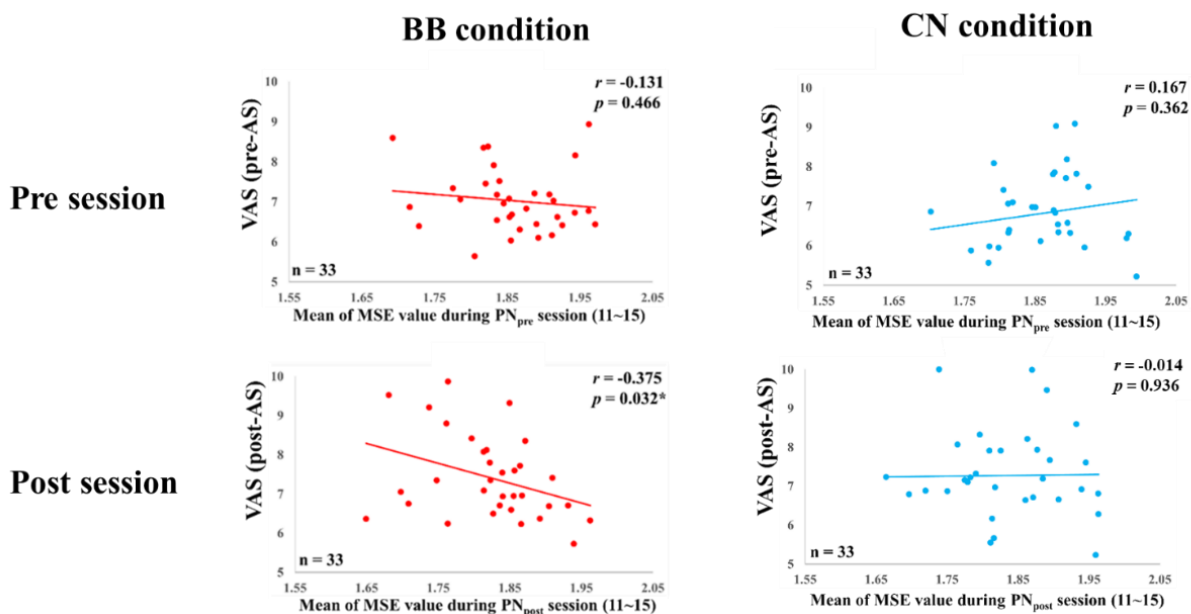
至 PN_{post}(深色); 控制情境 (藍色)、實驗情境 (紅色); 控制情境及實驗情境各聽覺刺激階段 (AS)趨勢(a); 控制情境中各聽覺刺激階段間差異(b); 實驗情境中各聽覺刺激階段間差異 (c); 各聽覺刺激階段控制情境與實驗情境間的差異(d~g)。

我們結果表明健康受試者在接受雙耳節拍刺激(BB)後的大腦複雜度變化，可能反映了大腦適應性的增加，代表大腦系統趨向穩定增加。這些發現支持 ANE 效果 確實影響大腦複雜性，並調節了神經訊號的複雜程度，亦可能反映大腦的信息處理增加(Courtiol et al., 2016;Wang et al., 2018;Cao et al., 2019)。過去研究建議，不同狀態間大腦複雜度產生的變化越大，可能代表更多的訊息處理以及神經元訊號的複雜性增強(Takahashi et al., 2009;Liu et al., 2012)。本研究的結果也與此相似。

另外，我們的結果觀察到的 ANE 累積效應，也與過去研究視覺神經振盪同步化所產生大腦複雜度增加結果一致。這代表健康受試者在接受 ANE 後的大腦複雜度增加，可能增加了大腦的耐受擾動能力(Cao et al., 2019)，意味著較佳的大腦適應性表現。

值得一提的是，我們的結果顯示，粉紅噪音似乎具備遮蔽(masking) ANE 的效果。在實驗情境中，AS3階段的大腦複雜度增加至最高點，但在 PN_{post}階段，粉紅噪音刺激使大腦複雜度降低(依然高於0)。這表示我們的研究中所使用的 BB 具有極好的 ANE 效果，即使在其他聽覺刺激介入後(PN_{post}階段的粉紅噪音)，大腦複雜度仍然比控制情境中要高(上圖 g)。

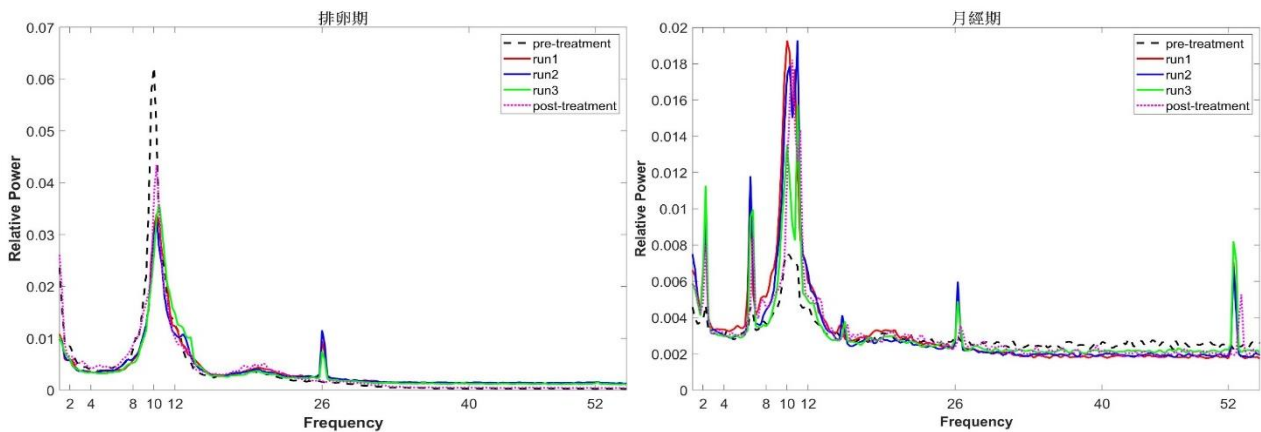
為了探討，疼痛與大腦複雜度的關係，我們測試了 rMSE 數值與疼痛分數的相關性，如下圖。分析結果顯示，在實驗情境(BB)中，僅有短時間尺度 (SF 11 至 15) 之 rMSE (PN_{post}) 數值與 VAS (post-AS)分數呈現負相關($r = -0.375$, $p = 0.032^*$; 圖左下)。除此之外，Frontal (F3、Fz、F4)、Central (Cz、C4)均無統計顯著相關。我們的結果顯示在 PN_{post}階段，所殘餘的 ANE 效果與疼痛分數的負相關，代表促進大腦複雜度似乎有助於受試者對疼痛的耐受程度。這與過去理論一致，即大腦複雜性增加，提高大腦對外界刺激的耐受擾動能力(Coppola et al., 2013;Valencia et al., 2016b;Cao et al., 2019)，在疼痛處理過程上也有相似的效果。



圖：rMSE 與 VAS 相關結果

5.4 研究四：協同感官刺激型態之神經振盪同步化對經痛調節效果與相關神經機轉結果

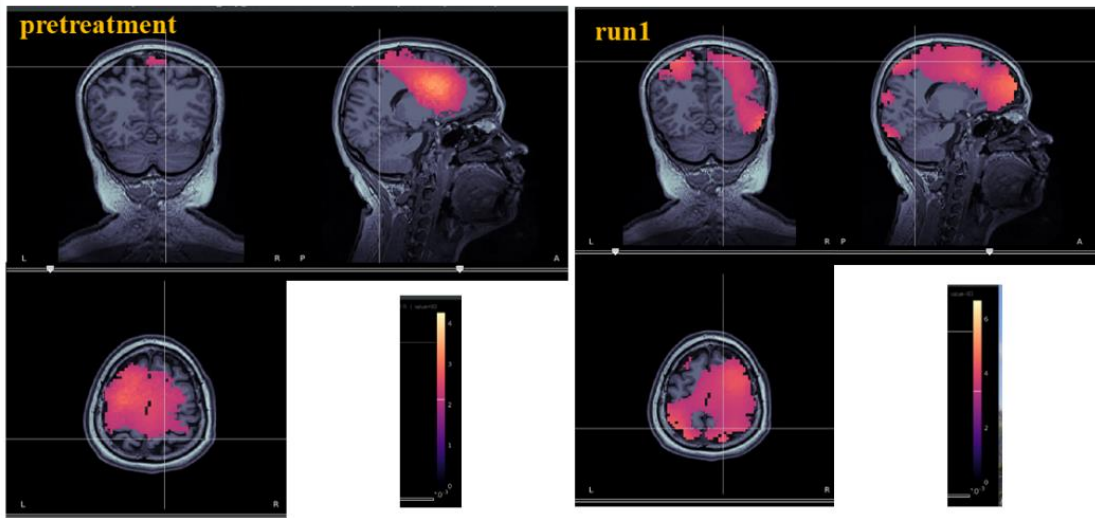
初步觀察 pilot 之疼痛評分，隨著每一段 10 分鐘之神經調控，痛經患者自我主觀感受之經痛疼痛強度有漸漸降低的趨勢，但有待更多患者的資料以進行統計比較。下圖則是一位受試者分別在月經期(menstruation phase)和排卵期(peri-ovulatory phase)來進行 high beta 頻帶(26 Hz)體感神經振盪同步化實驗的初步結果。從運動感覺功能有關的 8 個 EEG 通道的平均結果，可發現在體感神經振盪同步化前(pre-treatment)和後(post-treatment)的休息狀態，腦波中皆無 26 Hz 體感神經振盪同步化所誘發的高 β 波功率。但是在三次各 10 分鐘的體感神經振盪同步化實驗中，可觀察到本研究成功誘發的高 β 波功率值。



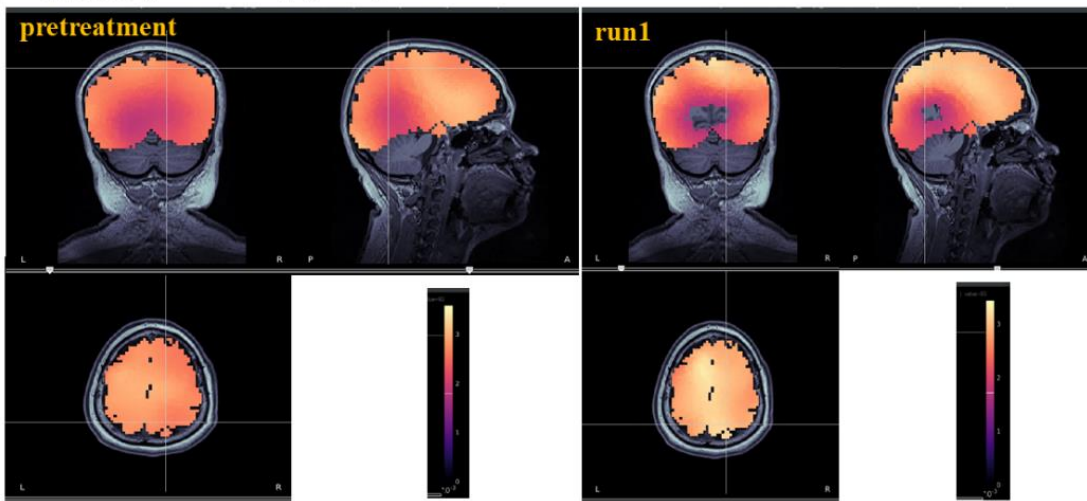
圖：一位受試者分別在月經期和排卵期的 26 Hz 體感神經振盪同步化的功率頻譜密度(從運動感覺功能區有關的 8 個 EEG 通道的平均結果)。受試者分別處在 5 個階段：體感神經振盪同步化的前休息狀態(pre-treatment)、三次各 10 分鐘的體感神經振盪同步化刺激(run1、run2 和 run3)，以及體感神經振盪同步化的後休息狀態(post-treatment)。

下圖是受試者分別在月經期和排卵期的 26 Hz 體感神經振盪同步化在大腦中所誘發的高 β 波 (high beta band, 24-28 Hz) 功率值。第一次的體感神經振盪同步化刺激(run1) 在軀體感覺區的高 β 波，明顯比在體感神經振盪同步化的前休息狀態高，說明 26 Hz 體感神經振盪同步化能增加運動感覺相關腦區的活動，未來研究將持續驗證。

a. 月經期 (menstruation phase)



b. 排卵期 (peri-ovulatory phase)



圖：受試者分別在月經期和排卵期的 26 Hz 體感神經振盪同步化在大腦中所誘發的高 β 波 (high beta band, 24-28 Hz) 功率值。第一次的體感神經振盪同步化刺激(run1) 在軀體感覺區的高 β 波，明顯比在體感神經振盪同步化的前休息狀態高。十字中心位在軀體感覺區(MNI 標準座標系統: $x = 20 \text{ mm}$; $y = -33 \text{ mm}$; $z = 69 \text{ mm}$)。

6. 結論

本計畫的三個階段性實驗與四個延續型研究，提供了我們對非侵入式神經振盪同步化(NE)過程神經機制的理解，以及其對疼痛減緩效果的評估。研究一的結果顯示，10 Hz 雙耳節拍 (binaural beats) 在不同感官刺激型態(視覺、聽覺、觸覺)以及兩種聽覺刺激類型中(雙耳節拍、單耳節拍)，對於誘發更高的 alpha 功率有較佳的效果，因此實驗二中我們採用 10 Hz 雙耳節拍(BB)作為實驗情境刺激材料。研究二的結果顯示，男性和女性在處理壓痛的神經機制方面存在差異。而壓痛處理歷程受到聽覺振盪同步化(ANE)效果的影響，建議未來將 ANE 作為疼痛治療時應考慮性別差異所造成的影響。此外，研究二採用線性分析方法(神經振盪功率及頻率)，並未找到可辨識 ANE 疼痛調節之神經指標。因此我們在研究三加入非線性分析方法(大腦複雜度)，以找出疼痛調節程度之神經動態指標。在研究三中，我們進一步探討在實驗情境

(BB)及控制情境(CN)中，聽覺刺激階段隨調控時間改變之大腦複雜度(brain complexity)動態表現，以及其與疼痛之相關性，發現非線性分析方式(rMSE)要比線性分析方式能更敏感的偵測到 ANE 效應對大腦複雜度所造成的影響。此外，ANE 提高的大腦複雜度與疼痛分數之間的負相關，也表明大腦適應性與疼痛之間的關聯性，或許可作為未來臨床或研究探討神經振盪同步化對疼痛調控的影響程度指標。研究四則綜合研究二、三之發現以及本團隊這幾年疼痛神經調控相關研究與國際研究新知後，於實驗三進一步結合聽覺及觸覺兩種不同感官刺激型態，將神經振盪同步化方式調整為多型態神經振盪同步化協同刺激(因疫情嚴峻嚴重影響痛經女性至醫院參與實驗之意願，故目前仍進行中)，以期延續探討協同感官刺激型態之神經振盪同步化對疼痛調節效果與相關神經機轉。目前研究四測試多型態神經振盪同步化協同刺激，成功誘發受試者軀體感覺區 beta 頻帶之同步現象。期待發展出發揮人體自有生理機制之低價易用的個人化神經調控方式，未來應用在其他臨床疼痛之調控，作為日後疼痛控制的產學研發計畫與臨床應用基礎，達成慢性疼痛之日常居家疼痛減緩。

最後，我們從四個研究發現了神經振盪同步化對疼痛調節的一些限制。首先，我們在實驗 paradigm 中加入粉紅噪音(PN_{pre}、PN_{pos}階段所聆聽的刺激)，原本目的是控制與 ANE 一致的有 background noise 的閉眼靜息狀態，但 PN_{pos} 卻可能掩蓋了前面三段 ANE (AS1, AS2, AS3)之神經調控效果，導致雖然依然觀察到疼痛與腦波之間的負向關聯，但 ANE 後之疼痛減緩效果不如預期有效(疼痛分數無顯著下降)。此外，我們發現使用線性分析方法，無法觀察 ANE 對神經振盪指標之改變，與部分文獻相符；反之，非線性分析方法對於觀察 ANE 調控過程或許更有效，值得未來研究加入考量。

7. 參考文獻

- Ahn, S., Kim, K., and Jun, S.C. (2016). Steady-State Somatosensory Evoked Potential for Brain-Computer Interface-Present and Future. *Frontiers in human neuroscience* 9, 716-716.
- Ahn, S., Prim, J.H., Alexander, M.L., Mcculloch, K.L., and Fröhlich, F. (2019). Identifying and engaging neuronal oscillations by transcranial alternating current stimulation in patients with chronic low back pain: a randomized, crossover, double-blind, sham-controlled pilot study. *The Journal of Pain* 20, 277-e271.
- Babiloni, C., Brancucci, A., Del Percio, C., Capotosto, P., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C.N., and Rossini, P.M. (2006). Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. *The Journal of Pain* 7, 709-717.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., and Chialvo, D.R. (2008). "Beyond feeling: Chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics", in: *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience).
- Bartley, E.J., and Fillingim, R.B. (2013). Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia* 111, 52-58.
- Berkley, K.J. (2013). Primary Dysmenorrhea: An Urgent Mandate. *Pain: Clinical Updates* 21, 1-8.
- Brodersen, K.H., Wiech, K., Lomakina, E.I., Lin, C.-S., Buhmann, J.M., Bingel, U., Ploner, M., Stephan, K.E., and Tracey, I. (2012). Decoding the perception of pain from fMRI using multivariate pattern analysis. *Neuroimage* 63, 1162-1170.
- Budd, T.W., and Timora, J.R. (2013). Steady state responses to temporally congruent and incongruent auditory and vibrotactile amplitude modulated stimulation. *Int J Psychophysiol* 89, 419-432.
- Bushnell, M.C., Čeko, M., and Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience* 14, 502-511.
- Calderone, D.J., Lakatos, P., Butler, P.D., and Castellanos, F.X. (2014). Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn Sci* 18, 300-309.
- Camfferman, D., Moseley, G.L., Gertz, K., Pettet, M.W., and Jensen, M.P. (2017). Waking EEG cortical

- markers of chronic pain and sleepiness. *Pain Medicine* 18, 1921-1931.
- Cantero, J.L., Atienza, M., and Salas, R.M. (2002). Human alpha oscillations in wakefulness, drowsiness period, and REM sleep: different electroencephalographic phenomena within the alpha band. *Neurophysiol Clin* 32, 54-71.
- Cao, Z., Ding, W., Wang, Y.-K., Hussain, F.K., Al-Jumaily, A., and Lin, C.-T. (2020). Effects of repetitive SSVEPs on EEG complexity using multiscale inherent fuzzy entropy. *Neurocomputing* 389, 198-206.
- Cao, Z., Lin, C.-T., Lai, K.-L., Ko, L.-W., King, J.-T., Liao, K.-K., Fuh, J.-L., and Wang, S.-J. (2019). Extraction of SSVEPs-based inherent fuzzy entropy using a wearable headband EEG in migraine patients. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems* 28, 14-27.
- Chan, H.-L., Low, I., Chen, L.-F., Chen, Y.-S., Chu, I.-T., and Hsieh, J.-C. (2021). A novel beamformer-based imaging of phase–amplitude coupling (BIPAC) unveiling the inter-regional connectivity of emotional prosody processing in women with primary dysmenorrhea. *Journal of Neural Engineering* 18, 046074.
- Chauvigne, L.A., Gitau, K.M., and Brown, S. (2014). The neural basis of audiomotor entrainment: an ALE meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 8, 776.
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., and Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 14, 65.
- Costa, M., Goldberger, A.L., and Peng, C.K. (2002). Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 89, 068102.
- Costa, M., Goldberger, A.L., and Peng, C.K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 71, 021906.
- Courtiol, J., Perdakis, D., Petkoski, S., Muller, V., Huys, R., Sleimen-Malkoun, R., and Jirsa, V.K. (2016). The multiscale entropy: Guidelines for use and interpretation in brain signal analysis. *J Neurosci Methods* 273, 175-190.
- Dabu-Bondoc, S., Vadivelu, N., Benson, J., Perret, D., and Kain, Z.N. (2010). Hemispheric synchronized sounds and perioperative analgesic requirements. *Anesthesia & Analgesia* 110, 208-210.
- De Graaf, T.A., Gross, J., Paterson, G., Rusch, T., Sack, A.T., and Thut, G. (2013). Alpha-band rhythms in visual task performance: phase-locking by rhythmic sensory stimulation. *PLoS One* 8, e60035.
- De Vries, M., Wilder-Smith, O.H., Jongsma, M.L., Van Den Broeke, E.N., Arns, M., Van Goor, H., and Van Rijn, C.M. (2013a). Altered resting state EEG in chronic pancreatitis patients: toward a marker for chronic pain. *Journal of pain research* 6, 815.
- De Vries, M., Wilder-Smith, O.H.G., Jongsma, M.L.A., Van Den Broeke, E.N., Arns, M., Van Goor, H., and Van Rijn, C.M. (2013b). "Altered resting state EEG in chronic pancreatitis patients: Toward a marker for chronic pain", in: *Journal of Pain Research*. Dove Press).
- Ecsy, K. (2014). *Analgesic effects of EEG alpha-wave entrainment on acute and chronic pain*. University of Manchester.
- Ecsy, K., Brown, C.A., and Jones, A.K.P. (2018). Cortical nociceptive processes are reduced by visual alpha-band entrainment in the human brain. *Eur J Pain* 22, 538-550.
- Ecsy, K., Jones, A.K., and Brown, C.A. (2017a). Alpha-range visual and auditory stimulation reduces the perception of pain. *Eur J Pain* 21, 562-572.
- Ecsy, K., Jones, A.K.P., and Brown, C. (2017b). Alpha-range visual and auditory stimulation reduces the perception of pain. *European Journal of Pain* 21, 562-572.
- Engelbregt, H., Barmtlo, M., Keeser, D., Pogarell, O., and Deijnen, J.B. (2021). Effects of binaural and monaural beat stimulation on attention and EEG. *Experimental Brain Research* 239, 1-11.
- Foxe, J.J., and Snyder, A.C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in psychology* 2, 154.
- Furman, A.J., Meeker, T.J., Rietschel, J.C., Yoo, S., Muthulingam, J., Prokhorenko, M., Keaser, M.L., Goodman, R.N., Mazaheri, A., and Seminowicz, D.A. (2018). Cerebral peak alpha frequency predicts individual differences in pain sensitivity. *Neuroimage* 167, 203-210.
- Furman, A.J., Prokhorenko, M., Keaser, M.L., Zhang, J., Chen, S., Mazaheri, A., and Seminowicz, D.A. (2020a). Sensorimotor Peak Alpha Frequency Is a Reliable Biomarker of Prolonged Pain Sensitivity. *Cereb Cortex* 30, 6069-6082.
- Furman, A.J., Prokhorenko, M., Keaser, M.L., Zhang, J., Chen, S., Mazaheri, A., and Seminowicz, D.A. (2020b). Sensorimotor Peak Alpha Frequency Is a Reliable Biomarker of Prolonged Pain Sensitivity. *Cerebral Cortex*, 6069–6082.

- Furman, A.J., Thapa, T., Summers, S.J., Cavaleri, R., Fogarty, J.S., Steiner, G.Z., Schabrun, S.M., and Seminowicz, D.A. (2019). Cerebral peak alpha frequency reflects average pain severity in a human model of sustained, musculoskeletal pain. *Journal of neurophysiology* 122, 1784-1793.
- Gao, X., Cao, H., Ming, D., Qi, H., Wang, X., Wang, X., Chen, R., and Zhou, P. (2014). Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies. *International Journal of Psychophysiology* 94, 399-406.
- Garcia-Martinez, B., Martinez-Rodrigo, A., Alcaraz, R., and Fernandez-Caballero, A. (2019). A Review on Nonlinear Methods Using Electroencephalographic Recordings for Emotion Recognition. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 1-1.
- García, P.S., Kreuzer, M., Hight, D., and Sleight, J.W. (2021). Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *British Journal of Anaesthesia* 126, 445-457.
- Garrett, D.D., Samanez-Larkin, G.R., Macdonald, S.W., Lindenberger, U., McIntosh, A.R., and Grady, C.L. (2013). Moment-to-moment brain signal variability: a next frontier in human brain mapping? *Neurosci Biobehav Rev* 37, 610-624.
- Gkolias, V., Amaniti, A., Triantafyllou, A., Papakonstantinou, P., Kartsidis, P., Paraskevopoulos, E., Bamidis, P.D., Hadjileontiadis, L., and Kouvelas, D. (2020). Reduced pain and analgesic use after acoustic binaural beats therapy in chronic pain-A double-blind randomized control cross-over trial. *European Journal of Pain* 24, 1716-1729.
- Gourevitch, B., Martin, C., Postal, O., and Eggermont, J.J. (2020). Oscillations in the auditory system and their possible role. *Neurosci Biobehav Rev* 113, 507-528.
- Greenspan, J.D., Slade, G.D., Bair, E., Dubner, R., Fillingim, R.B., Ohrbach, R., Knott, C., Mulkey, F., Rothwell, R., and Maixner, W. (2011). Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain* 12, T61-74.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., and Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol* 5, e133.
- Hager, B., Yang, A.C., Brady, R., Meda, S., Clementz, B., Pearlson, G.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C., and Keshavan, M. (2017). Neural complexity as a potential translational biomarker for psychosis. *J Affect Disord* 216, 89-99.
- Hashmi, J.A., and Davis, K.D. (2009). Women experience greater heat pain adaptation and habituation than men. *PAIN* 145, 350-357.
- Hassaan, A., Jones, A., and Sivan, M. (2020). The brain alpha rhythm in the perception and modulation of pain. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*.
- Hauck, M., Lorenz, J., and Engel, A.K. (2007). Attention to painful stimulation enhances γ -band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of Neuroscience* 27, 9270-9277.
- Hemington, K.S., Wu, Q., Kucyi, A., Inman, R.D., and Davis, K.D. (2016). Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms. *Brain Structure and Function* 221, 4203-4219.
- Henao, D., Navarrete, M., Valderrama, M., and Le Van Quyen, M. (2020). Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations. *Neuroscience Research* 156, 271-278.
- Humeau-Heurtier, A. (2018). Evaluation of Systems' Irregularity and Complexity: Sample Entropy, Its Derivatives, and Their Applications across Scales and Disciplines. *Entropy* 20.
- Huneke, N.T.M., Brown, C.A., Burford, E., Watson, A., Trujillo-Barreto, N.J., El-Deredy, W., and Jones, A.K.P. (2013). Experimental placebo analgesia changes resting-state alpha oscillations. *PLoS One* 8, e78278.
- Iasp (2011). "Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) - IASP", in: *Pain*).
- Iasp (2020). Announces Revised Definition of Pain. *IASP*.
- Jensen, M.P., Sherlin, L.H., Gertz, K.J., Braden, A.L., Kupper, A.E., Gianas, A., Howe, J.D., and Hakimian, S. (2013). Brain EEG activity correlates of chronic pain in persons with spinal cord injury: clinical implications. *Spinal Cord* 51, 55-58.
- Juan, C.-H., and Muggleton, N.G. (2012). Brain stimulation and inhibitory control. *Brain Stimulation* 5, 63-69.
- Keogh, E., Bond, F.W., Hanmer, R., and Tilston, J. (2005). Comparing acceptance-and control-based coping instructions on the cold-pressor pain experiences of healthy men and women. *European Journal of Pain* 9, 591-598.

- Keogh, E., and Herdenfeldt, M. (2002). Gender, coping and the perception of pain. *Pain* 97, 195-201.
- Kim, J. (2021). *Pain-Related Brain Oscillations in Healthy Individuals and Those with Chronic Pain: A Magnetoencephalography Study*. Ph.D., University of Toronto (Canada).
- Kim, J.A., Bosma, R.L., Hemington, K.S., Rogachov, A., Osborne, N.R., Cheng, J.C., Dunkley, B.T., and Davis, K.D. (2021). Sex-differences in network level brain dynamics associated with pain sensitivity and pain interference. *Human brain mapping* 42, 598-614.
- Kim, J.A., Bosma, R.L., Hemington, K.S., Rogachov, A., Osborne, N.R., Cheng, J.C., Oh, J., Crawley, A.P., Dunkley, B.T., and Davis, K.D. (2019). "Neuropathic pain and pain interference are linked to alpha-band slowing and reduced beta-band magnetoencephalography activity within the dynamic pain connectome in patients with multiple sclerosis", in: *PAIN*. Lippincott Williams and Wilkins).
- Kim, J.A., and Davis, K.D. (2021). Neural Oscillations: Understanding a Neural Code of Pain. *The Neuroscientist* 27, 544-570.
- Kliempt, P., Ruta, D., Ogston, S., Landeck, A., and Martay, K. (1999). Hemispheric-synchronisation during anaesthesia: a double-blind randomised trial using audiotapes for intra-operative nociception control. *Anaesthesia* 54, 769-773.
- Klimesch, W., Sauseng, P., and Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain research reviews* 53, 63-88.
- Klimesch, W., Schimke, H., and Pfurtscheller, G. (1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain topography* 5, 241-251.
- Kuo, P.-C., Chen, Y.-T., Chen, Y.-S., and Chen, L.-F. (2017). Decoding the perception of endogenous pain from resting-state MEG. *NeuroImage* 144, 1-11.
- Lautenbacher, S., Rollman, G.B., and McCain, G.A. (1994). Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 59, 45-53.
- Lee, L.-C.C., Tu, C.-H.H., Chen, L.-F.F., Shen, H.-D.D., Chao, H.-T.T., Lin, M.-W.W., and Hsieh, J.-C.C. (2014). Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrhea. *PloS one* 9, e112766.
- Lee, M.C., and Tracey, I. (2013). Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br J Anaesth* 111, 64-72.
- Lee, P.S., Low, I., Chen, Y.S., Tu, C.H., Chao, H.T., Hsieh, J.C., and Chen, L.F. (2017). Encoding of menstrual pain experience with theta oscillations in women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep* 7, 15977.
- Lehmann, A., Arias, D.J., and Schonwiesner, M. (2016). Tracing the neural basis of auditory entrainment. *Neuroscience* 337, 306-314.
- Lewis, A.K., Osborn, I.P., and Roth, R. (2004). The effect of hemispheric synchronization on intraoperative analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 98, 533-536.
- Liang, W., and Juan, C. (Year). "Using Multiscale Entropy to Quantify the Complexity of Neural Systems during the Process of Cognitive Control", in: *Conference Abstract: XII International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON-XII)*. doi: 10.3389/conf.fnhum).
- Liu, Q., Wei, Q., Fan, S.-Z., Lu, C.-W., Lin, T.-Y., Abbod, M.F., and Shieh, J.-S. (2012). Adaptive computation of multiscale entropy and its application in EEG signals for monitoring depth of anesthesia during surgery. *Entropy* 14, 978-992.
- López-Caballero, F., and Escera, C. (2017). Binaural Beat: A Failure to Enhance EEG Power and Emotional Arousal. *Frontiers in Human Neuroscience* 11.
- Lopez-Diaz, K., Henshaw, J., Casson, A.J., Brown, C.A., Taylor, J.R., Trujillo-Barreto, N.J., Arendsen, L.J., Jones, A.K.P., and Sivan, M. (2021). Alpha entrainment drives pain relief using visual stimulation in a sample of chronic pain patients: a proof-of-concept controlled study. *NeuroReport* 32, 394-398.
- Low, I., Kuo, P.-C., Liu, Y.-H., Tsai, C.-L., Chao, H.-T., Hsieh, J.-C., Chen, L.-F., and Chen, Y.-S. (2017). "Altered brain complexity in Women with primary dysmenorrhea: A Resting-state magnetoencephalography study using multiscale entropy analysis", in: *Entropy*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute).
- Low, I., Kuo, P.C., Tsai, C.L., Liu, Y.H., Lin, M.W., Chao, H.T., Chen, Y.S., Hsieh, J.C., and Chen, L.F. (2018a). "Interactions of BDNF Val66Met polymorphism and menstrual pain on brain complexity", in: *Frontiers in Neuroscience*.
- Low, I., Wei, S.Y., Lee, P.S., Li, W.C., Lee, L.C., Hsieh, J.C., and Chen, L.F. (2018b). Neuroimaging Studies of Primary Dysmenorrhea. *Adv Exp Med Biol* 1099, 179-199.

- Mathersul, D., Williams, L.M., Hopkinson, P.J., and Kemp, A.H. (2008). Investigating models of affect: relationships among EEG alpha asymmetry, depression, and anxiety. *Emotion* 8, 560-572.
- Meissner, K., Schweizer-Arau, A., Limmer, A., Preibisch, C., Popovici, R.M., Lange, I., De Oriol, B., and Beissner, F. (2016). Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 128, 1134-1142.
- Melchior, M., Poisbeau, P., Gaumond, I., and Marchand, S. (2016). Insights into the mechanisms and the emergence of sex-differences in pain. *Neuroscience* 338, 63-80.
- Muller-Putz, G.R., Scherer, R., Neuper, C., and Pfurtscheller, G. (2006). Steady-state somatosensory evoked potentials: suitable brain signals for brain-computer interfaces? *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 14, 30-37.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., and Lenz, F.A. (2004). Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical Neurophysiology* 115, 1641-1652.
- Ohmoto, T., Mimura, Y., Baba, Y., Miyamoto, T., Matsumoto, Y., Nishimoto, A., and Matsumoto, K. (1978). Thalamic control of spontaneous alpha-rhythm and evoked responses. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 41, 188-192.
- Orozco Perez, H.D., Dumas, G., and Lehmann, A. (2020). Binaural Beats through the Auditory Pathway: From Brainstem to Connectivity Patterns. *eNeuro* 7.
- Otti, A., Guendel, H., Henningsen, P., Zimmer, C., Wohlschlaeger, A.M., and Noll-Hussong, M. (2013). "Functional network connectivity of pain-related resting state networks in somatoform pain disorder: An exploratory fMRI study", in: *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Canadian Medical Association).
- Palva, J.M., Palva, S., and Kaila, K. (2005). Phase Synchrony among Neuronal Oscillations in the Human Cortex. *The Journal of Neuroscience* 25, 3962.
- Peng, W., Hu, L., Zhang, Z., and Hu, Y. (2014). Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain. *PLoS one* 9, e91052.
- Peng, W., and Tang, D. (2016). Pain Related Cortical Oscillations: Methodological Advances and Potential Applications. *Frontiers in Computational Neuroscience* 10.
- Pfannmöller, J., and Lotze, M. (2019). "Review on biomarkers in the resting-state networks of chronic pain patients", in: *Brain and Cognition*. Academic Press Inc.).
- Pfurtscheller, G. (1992). Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 83, 62-69.
- Pfurtscheller, G., Stancak Jr, A., and Neuper, C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International journal of psychophysiology* 24, 39-46.
- Pinheiro, E.S.D.S., Queirós, F.C.D., Montoya, P., Santos, C.L., Nascimento, M.a.D., Ito, C.H., Silva, M., Nunes Santos, D.B., Benevides, S., Miranda, J.G.V., Sá, K.N., and Baptista, A.F. (2016). Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. *PLOS ONE* 11, e0149085.
- Plattner, K., Lambert, M., Tam, N., and Baumeister, J. (2014). The response of cortical alpha activity to pain and neuromuscular changes caused by exercise-induced muscle damage. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 24, 166-178.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., and Schnitzler, A. (2006). Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system. *Neuroimage* 32, 1231-1236.
- Ploner, M., Sorg, C., and Gross, J. (2016). "Brain Rhythms of Pain", in: *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier).
- Power, A.J., Mead, N., Barnes, L., and Goswami, U. (2012). Neural entrainment to rhythmically presented auditory, visual, and audio-visual speech in children. *Front Psychol* 3, 216.
- Raij, T.T., Forss, N., Stancák, A., and Hari, R. (2004). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful A δ - and C-fiber stimuli. *Neuroimage* 23, 569-573.
- Reid, K.I., Gracely, R.H., and Dubner, R.A. (1994). The influence of time, facial side, and location on pain-pressure thresholds in chronic myogenous temporomandibular disorder. *J Orofac Pain* 8, 258-265.
- Richman, J.S., and Moorman, J.R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278, H2039-H2049.

- Rogachov, A., Cheng, J.C., Hemington, K.S., Bosma, R.L., Kim, J.A., Osborne, N.R., Inman, R.D., and Davis, K.D. (2018). "Abnormal low-frequency oscillations reflect trait-like pain ratings in chronic pain patients revealed through a machine learning approach", in: *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience).
- Ross, B., Miyazaki, T., Thompson, J., Jamali, S., and Fujioka, T. (2014). Human cortical responses to slow and fast binaural beats reveal multiple mechanisms of binaural hearing. *Journal of Neurophysiology* 112, 1871-1884.
- Ross, J.M., and Balasubramaniam, R. (2014). Physical and neural entrainment to rhythm: human sensorimotor coordination across tasks and effector systems. *Front Hum Neurosci* 8, 576.
- Ruchkin, D.S., Grafman, J., Cameron, K., and Berndt, R.S. (2003). Working memory retention systems: A state of activated long-term memory. *Behavioral and Brain sciences* 26, 709-728.
- Schmid, W., Marhofer, P., Opfermann, P., Zadrazil, M., Kimberger, O., Triffterer, L., Marhofer, D., and Klug, W. (2020). Brainwave entrainment to minimise sedative drug doses in paediatric surgery: a randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 125, 330-335.
- Senkowski, D., Kautz, J., Hauck, M., Zimmermann, R., and Engel, A.K. (2011). Emotional facial expressions modulate pain-induced beta and gamma oscillations in sensorimotor cortex. *The Journal of Neuroscience* 31, 14542-14550.
- Spisak, T., Kincses, B., Schlitt, F., Zunhammer, M., Schmidt-Wilcke, T., Kincses, Z.T., and Bingel, U. (2020). Pain-free resting-state functional brain connectivity predicts individual pain sensitivity. *Nature Communications* 11, 187.
- StaaHL, C., and Drewes, A.M. (2004). Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 95, 97-111.
- StaaHL, C., Olesen, A.E., Andresen, T., Arendt-Nielsen, L., and Drewes, A.M. (2009). Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 68, 149-168.
- Stam, C.J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 116, 2266-2301.
- Ta Dinh, S., Nickel, M.M., Tiemann, L., May, E.S., Heitmann, H., Hohn, V.D., Edenharter, G., Utpadel-Fischler, D., Tölle, T.R., Sauseng, P., Gross, J., and Ploner, M. (2019). "Brain dysfunction in chronic pain patients assessed by resting-state electroencephalography", in: *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins).
- Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., and Chialvo, D.R. (2010). "Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients", in: *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd).
- Takahashi, T., Cho, R.Y., Murata, T., Mizuno, T., Kikuchi, M., Mizukami, K., Kosaka, H., Takahashi, K., and Wada, Y. (2009). Age-related variation in EEG complexity to photic stimulation: A multiscale entropy analysis. *Clinical Neurophysiology* 120, 476-483.
- Thaut, M.H., Mcintosh, G.C., and Hoemberg, V. (2014). Neurobiological foundations of neurologic music therapy: rhythmic entrainment and the motor system. *Front Psychol* 5, 1185.
- Thut, G., Schyns, P., and Gross, J. (2011). Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Frontiers in psychology* 2, 170.
- Tiemann, L., Schulz, E., Gross, J., and Ploner, M. (2010). Gamma oscillations as a neuronal correlate of the attentional effects of pain. *Pain* 150, 302-308.
- Tracey, I., and Mantyh, P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377-391.
- Tu, C.H., Niddam, D.M., Chao, H.T., Chen, L.F., Chen, Y.S., Wu, Y.T., Yeh, T.C., Lirng, J.F., and Hsieh, J.C. (2010). "Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain", in: *Pain*).
- Tu, C.H., Niddam, D.M., Chao, H.T., Liu, R.S., Hwang, R.J., Yeh, T.C., and Hsieh, J.C. (2009). "Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea", in: *NeuroImage*).
- Tu, C.H., Niddam, D.M., Yeh, T.C., Lirng, J.F., Cheng, C.M., Chou, C.C., Chao, H.T., and Hsieh, J.C. (2013). Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. *Pain* 154, 1718-1724.
- Tu, Y., Zhang, Z., Tan, A., Peng, W., Hung, Y.S., Moayed, M., Iannetti, G.D., and Hu, L. (2016). Alpha and gamma oscillation amplitudes synergistically predict the perception of forthcoming nociceptive stimuli. *Human brain mapping* 37, 501-514.
- Uhlhaas, P.J., and Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev*

- Neurosci* 11, 100-113.
- Valencia, J., Melia, U., Vallverdú, M., Borrat, X., Jospin, M., Jensen, E., Porta, A., Gambús, P., and Caminal, P. (2016a). Assessment of Nociceptive Responsiveness Levels during Sedation-Analgesia by Entropy Analysis of EEG. *Entropy* 18.
- Valencia, J.F., Melia, U.S.P., Vallverdú, M., Borrat, X., Jospin, M., Jensen, E.W., Porta, A., Gambús, P.L., and Caminal, P. (2016b). Assessment of Nociceptive Responsiveness Levels during Sedation-Analgesia by Entropy Analysis of EEG. *Entropy* 18, 103.
- Wang, D.J.J., Jann, K., Fan, C., Qiao, Y., Zang, Y.F., Lu, H., and Yang, Y. (2018). Neurophysiological Basis of Multi-Scale Entropy of Brain Complexity and Its Relationship With Functional Connectivity. *Front Neurosci* 12, 352.
- Wei, S.-Y., Chao, H.-T., Tu, C.-H., Lin, M.-W., Li, W.-C., Low, I., Shen, H.-D., Chen, L.-F., and Hsieh, J.-C. (2016a). "The BDNF Val66Met polymorphism is associated with the functional connectivity dynamics of pain modulatory systems in primary dysmenorrhea", in: *Scientific Reports*).
- Wei, S.-Y., Chen, L.-F., Lin, M.-W., Li, W.-C., Low, I., Yang, C.-J., Chao, H.-T., and Hsieh, J.-C. (2017). The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrhea. *Scientific Reports* 7, 39906.
- Wei, S.Y., Chao, H.T., Tu, C.H., Li, W.C., Low, I., Chuang, C.Y., Chen, L.F., and Hsieh, J.C. (2016b). Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. *Pain* 157, 92-102.
- Whitsel, B.L., Kelly, E.F., Xu, M., Tommerdahl, M., and Quibrera, M. (2001). Frequency-dependent response of SI RA-class neurons to vibrotactile stimulation of the receptive field. *Somatosens Mot Res* 18, 263-285.
- Will, U., and Berg, E. (2007). Brain wave synchronization and entrainment to periodic acoustic stimuli. *Neuroscience Letters* 424, 55-60.
- Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-15.
- Wu, T.-H., Tu, C.-H., Chao, H.-T., Li, W.-C., Low, I., Chuang, C.-Y., Yeh, T.-C., Cheng, C.-M., Chou, C.-C., Chen, L.-F., and Hsieh, J.-C. (2016). "Dynamic changes of functional pain connectome in women with primary dysmenorrhea", in: *Scientific Reports*).
- Yang, A.C., and Tsai, S.J. (2013). Complexity of mental illness: a new research dimension. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 45, 251-252.
- Zhou, H., Melloni, L., Poeppel, D., and Ding, N. (2016). Interpretations of Frequency Domain Analyses of Neural Entrainment: Periodicity, Fundamental Frequency, and Harmonics. *Front Hum Neurosci* 10, 274.

106年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：謝仁俊		計畫編號：106-2629-B-010-001-MY3			
計畫名稱：以腦波為基礎之神經振盪同步化對經痛之神經調控 (K03)					
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)	
國內	學術性論文	期刊論文	0		
		研討會論文	3	<p>[1] Tzu-Fu Lin, Intan Low, Ruei-Jyun Hung, Jen-Chuen Hsieh*, Li-Fen Chen* (2020) Brain dynamics changes induced by auditory alpha entrainment for pain modulation. Poster presented at the 2020 Annual Thesis Competition, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, Jun 11, 2020.</p> <p>[2] Intan Low, Wei-Chi Li, Hsiang-Tai Chao, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen* (2017). Modulation of early emotional processing by menstrual pain in primary dysmenorrhea: an MEG study. Poster presented at the *11th International conference on Cognitive Science*, Taipei, Taiwan, Sep 1-3, 2017.</p> <p>[3] Pin-Shiuan Lee, Yong-Sheng Chen, Cheng-Hao Tu, Hsiang-Tai Chao, Intan Low, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen*(2017). Theta activity at pain-free state is associated with subjective pain scale in primary dysmenorrhea. Poster presented at the *11th International Conference on Cognitive Science*, Taipei, Taiwan, Sep 1-3, 2017.</p>	
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	2	篇	<p>[1] 2019性別與科技研究計畫聯合成果討論會壁報發表 — EEG-attuned neural entrainment for neuromodulating menstrual pain.</p> <p>[2] 林子富 (2021)。探討聽覺同步化大腦複雜度與疼痛之關聯性，碩士論文。</p>
國外	學術性論文	期刊論文	3	篇	[1] Hui-Ling Chan+*, Intan Low+, Li-Fen Chen, Yong-Sheng Chen, Jen-

				<p>Chuen Hsieh* (2021). A novel beamformer-based imaging of phase-amplitude coupling (BIPAC) unveiling the inter-regional connectivity of emotional prosody processing in women with primary dysmenorrhea. <i>Journal of Neural Engineering</i>, 18:046074.</p> <p>[2] Wei-Chi Li, Hsiang-Tai Chao, Ming-Wei Lin, Horng-Der Shen, Li-Fen Chen*, Jen-Chuen Hsieh* (2021). Neuroprotective effect of Val variant of *BDNF* Val66Met polymorphism on hippocampus is modulated by the severity of menstrual pain. <i>NeuroImage: Clinical</i>, 102576.</p> <p>[3] Intan Low, Po-Chih Kuo, Cheng-Lin Tsai, Yu-Hsiang Liu, Ming-Wei Lin, Hsiang-Tai Chao, Yong-Sheng Chen, Jen-Chuen Hsieh*, Li-Fen Chen* (2018). Interactions of BDNF Val66Met polymorphism and menstrual pain on brain complexity. <i>Frontiers in Neuroscience</i> 12:826.</p>
		<p>研討會論文</p>	<p>8</p>	<p>[1] Intan Low, Ian-Ting Chu, Wei-Chi Li, Hsiang-Tai Chao, Hong-Der Shen, Jen-Chuen Hsieh*, and Li-Fen Chen*. Long-term menstrual pain modulates brain activities underlying vocal emotion perception. Online poster presented at the IASP 2021 Virtual World Congress on Pain, Jun 9-11 and 16-18, 2021.</p> <p>[2] Ruei-Jyun Hung, Intan Low, Tzu-Fu Lin, Han-Kuei Fu, Hsin-Yu Li, Yong-Sheng Chen, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh (2019) Modulating pain by auditory neural entrainment. Poster presented at the 49th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, USA, Oct 19-23, 2019.</p> <p>[3] Yin-Chun Liao, Ching-Ju Yang, Tzu-Yi Hong, Hsin-Yen Yu, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh* (2019). Long-term piano training alters the functional connectivity of the core networks. Poster presented at the 49th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, USA, Oct 19-</p>

23, 2019.

[4] Wei-Chi Li, Li-Fen Chen, Hsiang-Tai Chao, Ming-Wei Lin, Wen-Yih Isaac Tseng, Jen-Chuen Hsieh* (2018). Association of BDNF Val66Met polymorphism with white matter integrity alteration in primary dysmenorrhea: a diffusion spectrum imaging. Poster presented at the *17th World Congress on Pain*, Boston, USA, Sep 12-16, 2018.

[5] Ching-Hsiung Liu, Shyh-Yuh Wei, Ching-Ju Yang, Wei-Chi Li, Hsiang-Tai Chao, Fang-Pey Chen, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh* (2018). Altered functional connectivity of brain reward system in women with primary dysmenorrhea. Poster presented at the *17th World Congress on Pain*, Boston, USA, Sep 12-16, 2018.

[6] Intan Low, Po-Chih Kuo, Cheng-Lin Tsai, Yu-Hsiang Liu, Ming-Wei Lin, Hsiang-Tai Chao, Yong-Sheng Chen, Jen-Chuen Hsieh*, Li-Fen Chen* (2018). Interactions between long-term menstrual pain and BDNF Val66Met polymorphism on brain complexity. Poster presented at the *17th World Congress on Pain*, Boston, USA, Sep 12-16, 2018.

[7] Tzu-Ling Tseng, Wei-Chi Li, Ching-Ju Yang, Chou-Ming Cheng, Tzu-Chen Yeh, Hsiang-Tai Chao, Li-Fen Chen, Jen-Chuen Hsieh* (2018). Analgesic Neuromodulation of Transcranial Direct Current Stimulation for Severe Primary Dysmenorrhea. Poster presented at the *17th World Congress on Pain*, Boston, USA, Sep 12-16, 2018.

[8] Intan Low, Po-Chih Kuo, Yu-Hsiang Liu, Cheng-Lin Tsai, Hsiang-Tai Chao, Jen-Chuen Hsieh, Li-Fen Chen*, Yong-Sheng Chen* (2017). Altered brain complexity in women with primary dysmenorrhea: a resting-state MEG study using multiscale entropy analysis. Poster presented at the *2nd International Conference on Biomedical Signal and

					Bioinformatics (ICBSB 2017)*, Auckland, New Zealand, Nov 27-30, 2017.
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次	
		碩士生	4		林子富、李欣諭、柯立邦、伍芳誼
		博士生	0		洪瑞君、廖尹君、李瑋淇、李品萱、洪慈憶、鄭吏凱
		博士級研究人員	0		周志哲
		專任人員	0		黃秋蓉、林子富
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	1		劉盈丹
		專任人員	0		
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。)					