

# The Research on Pain Mechanism Based on the Spectrum Analysis of EEG\*

Jijun Tong<sup>1</sup>, Yanqin Kang<sup>1</sup>, Guanglei Zhang<sup>1</sup>, Jin Liu<sup>1</sup>, Qiang Cai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Information, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou

<sup>2</sup>Yangtze Delta Region Institute of Tsinghua University, Jiaxing

Email: Jijuntong@zstu.edu.cn

Received: Mar. 20<sup>th</sup>, 2013; revised: Jul. 20<sup>th</sup>, 2013; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2013

Copyright © 2013 Jijun Tong et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Abstract:** Pain is one of the most important sensations in daily life. It is necessary to get the essence and mechanism of pain in pain treatment and control. In this article, the pain was induced through injection angelica on the left shoulder of 12 cases volunteers, and as placebo-control stimulation, the isotonic saline was injection. And through the spectrum analysis of EEG signals, the power percentiles of  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  were extracted during the experiment to study on the modulation effect of pain to brain information and central mechanism. The research demonstrated that the  $\delta$  band energy ratio increased and the  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  band energy ratio decreased after pain stimulation, though the activated areas were not strictly same, they mainly located on left frontal cortex, left temporal cortex, left parietal cortex, occipital cortex. It indicated that these areas were modulated significantly by pain stimulation.

**Keywords:** EEG; Spectrum Analysis; Pain Mechanism

## 基于脑电信号频谱分析的疼痛机理研究\*

童基均<sup>1</sup>, 亢艳芹<sup>1</sup>, 张光磊<sup>1</sup>, 刘进<sup>1</sup>, 蔡强<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江理工大学信息学院, 杭州

<sup>2</sup>浙江清华大学长三角研究院, 嘉兴

Email: Jijuntong@zstu.edu.cn

收稿日期: 2013年3月20日; 修回日期: 2013年7月20日; 录用日期: 2013年8月1日

**摘要:** 疼痛是日常生活中最重要的感觉之一, 痛觉本质的研究和机理性研究为疼痛的有效治疗和积极控制提供必要的保证。本文通过在12例志愿者左肩部注射当归注射液和等渗生理盐水, 建立一种有效的人体疼痛刺激模式, 并借助脑电信号频谱分析, 提取了在这两种刺激前后脑电信号的四个频段( $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ )能量百分比特征, 研究疼痛对大脑信息的调制作用和中枢机制。研究发现, 在疼痛刺激过程中, 脑电 $\delta$ 波呈上升趋势, 而 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 波呈下降趋势, 疼痛对这四个频段的调制区域略有不同, 但主要都集中在左额区, 左颞区, 左中央区, 左顶区以及左右枕区, 表明这些区域受痛信息调制最显著。

**关键词:** 脑电; 频谱分析; 疼痛机理

### 1. 引言

疼痛是日常生活中最重要的感觉之一, 疼痛是伴

\*资助信息: 国家自然科学基金(No.31200746), 浙江省自然科学基金(No.Y2100702)。

随着现有的或潜在的组织损伤的一种令人不愉快的感觉和情绪上的感受。痛觉本质的研究和机理性研究为疼痛的有效治疗和积极控制提供必要的保证。自从1974年国际疼痛研究学会成立以来, 痛觉的研究稳步

发展。

A.C.N. Chen 对该领域的研究成果进行了综述<sup>[1-3]</sup>, 同时该领域的研究成果也不断增长<sup>[4-9]</sup>。在用传统的 EEG 方法研究临床疼痛病人的过程中, 目前还没有得到特定的 EEG 信号可以作为痛觉的客观衡量标准, 但是 EEG 在疼痛领域的研究也取得了一定的成果。J. Mo 为偏头痛患者制定了一个持久的悸动感的模型并研究了脑电与与悸动质量的相互关系<sup>[10]</sup>。S.Y. Shao 等研究了急性疼痛对脑电信号高频段与低频段的影响, 以及痛觉在脑区的分布<sup>[11]</sup>。R.Y. Nir 等研究了静息状态与疼痛刺激状态下  $\alpha 1$  的变化,  $\alpha 1$  有望作为一个直接有效的疼痛评价指标<sup>[12]</sup>。在偏头痛病人中, 疼痛区域的变化通常可以通过 EEG 中  $\alpha 1$  波的增加反应出来<sup>[13]</sup>。在慢性疼痛病人中, 具有更高和更广的 EEG 混沌复杂性<sup>[14]</sup>。肌肉或骨骼疼痛的病人在睡眠期间, 可以观测到 EEG 的异常, 并且健康的人群中, 给予疼痛刺激后, 也可以观测到相应的 EEG 变化<sup>[15]</sup>。通过皮肤进行痛刺激, 可以观测到 EEG 信号中  $\alpha 1$  波的变化<sup>[16]</sup>。 $\alpha 1$  波和经皮痛刺激强度具有负相关性, 而  $\beta 2$  波则具有正相关性<sup>[17]</sup>。慢性骨关节炎的老年患者在镇痛药物曲马多作用后,  $\delta$  波从 50% 下降到 35%,  $\alpha$  波从 12% 增加到 25%,  $\beta$  波从 23% 增加到 37%<sup>[18]</sup>, 肌肉疼痛引起 T6、PC2、PC6、Pz、P4、O2 和 POz 位置的  $\alpha$  波显著下降, 但是听觉诱发刺激并没有这样的作用, 这也表明 EEG 和疼痛具有一定的关联性<sup>[19]</sup>。

本文重点研究疼痛刺激后脑电信号如何产生特征性变化, 分析在特定疼痛诱发刺激模型下, 疼痛对大脑信息的调制作用和中枢机制。

## 2. 实验设计

### 2.1. 实验对象

本实验经浙江中医药大学伦理委员会批准, 遵循世界医学大会赫尔辛基宣言, 12 名志愿者参加了本次实验。所有受试者年龄为  $25 \pm 5(X \pm S)$  岁, 均为右利手, 受教育程度都为大学本科及以上。所有被试者都无精神神经系统疾病史, 实验前一星期内无服用镇痛药物史。所有受试者在实验前被告知实验内容, 签署了知情同意书, 并被告知有权在实验过程中退出。

### 2.2. 实验分组

实验按照双盲随机的原则, 所有受试者分别接受注射当归注射液与等渗生理盐水, 注射深度约为 3 cm。每位志愿者的刺激顺序随机安排。为了尽量避免两组实验之间的相互影响, 两组实验间隔时间在 1 周以上, 确保致痛效果完全消失, 且如果受试者在过程中有其他疾病或不良感受产生, 则实验数据做无效处理。

整个实验过程由同一医生负责操作。在注射刺激后 3 分钟开始, 每隔 5 分钟进行一次视觉模拟评分 (VAS) 评分, 一共持续到 18 分钟。实验过程如图 1 所示, 四个 VAS 评分点分别记为 a, b, c, d。全程记录实验过程中的脑电信号。

## 3. 数据分析

### 3.1. VAS 评分分析

两个实验组均进行了模拟痛觉评分 (VAS), 表 1 是每个实验组的评分结果。

对两组实验进行单因子方差分析 (One Way ANOVA), “▲”代表两组实验在同一时间点具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), “\*”代表刺激后第三分钟与第 18 分钟间 (a vs d) 具有显著差异 ( $P < 0.05$ )。

### 3.2. EEG 频谱分析

对记录的脑电进行分段, 每段 2 秒。选取安静时

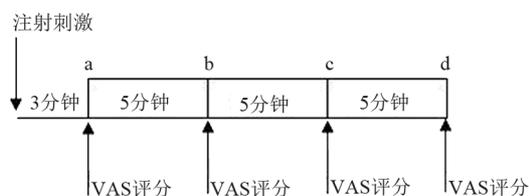


Figure 1. The process of stimulation  
图 1. 刺激实验过程图

Table 1. VAS score comparison of the two test group  
表 1. 两个受试组的 VAS 评分比较

组别	VAS 评分 ( $\bar{X} \pm S$ )			
	a	b	c	d
当归注射液组	$7.09 \pm 1.48$	$6.23 \pm 1.32$	$5.03 \pm 1.02$	$2.79 \pm 0.62^*$
等渗生理盐水注射液组	$2.09 \pm 1.08$	$1.89 \pm 0.89$	$1.56 \pm 0.77$	$0.98 \pm 0.48$

“▲”与当归注射液组比较,  $P < 0.05$ ; “\*”表示 a vs d,  $P < 0.05$ 。

的脑电一段 2 s(178~180 s), 选取致痛后 15 分钟脑电数据中三段(180~182 s, 630~632 s, 1078~1080 s), 分别记为安静时, 刺激后 I, 刺激后 II, 刺激后 III。根据 Burg 算法首先对每个受试者的选取的脑电信号进行功率谱估计, 然后分别计算各个通道 4 个频段( $\delta = 0.5\sim 3.5$  Hz、 $\theta = 4\sim 7.5$  Hz、 $\alpha = 8\sim 13$  Hz、 $\beta = 14\sim 30$  Hz)的能量所占比例, 观测和分析在刺激前后各个电极通道、各个频段能量的变化规律。最后对所有 12 名志愿者的结果进行平均, 并进行统计检验。

### 3.2.1. $\delta$ 波变化分析

图 2、3 是各个通道在注射当归注射液后和注射生理盐水后  $\delta$  波变化。

分析  $\delta$  波在两组实验中的变化趋势, 我们可以得出结论, 在当归注射实验组中,  $\delta$  波显著上升, 并且持续时间更久, 并且在阶段 II 达到最高状态, 在阶段 III 才开始下降, 基本恢复到安静状态的水平。而在注射等渗生理盐水实验组中, 不仅在阶段 I 上升幅度明显小于当归注射实验组, 而从阶段 II 开始  $\delta$  波就开始下降, 到达阶段 III 基本恢复到安静状态水平。

从  $\delta$  波的响应区域来看, 几乎涉及到整个大脑皮

层。进一步比较注射当归与注射等渗生理盐水两个实验组在阶段 II 的区别, 并进行单因子方差分析(One way ANOVA), 结果发现在 F3、C3、P3、O1、F7、T3、T5、O2 处具有显著性差异( $P < 0.05$ ), 这些区域在头皮电极分布如图 4 所示。

### 3.2.2. $\theta$ 波变化分析

图 5、6 是各个通道在注射当归注射液后和注射生理盐水后  $\theta$  波变化图。

分析  $\theta$  波在两组实验中的变化趋势, 我们可以注意到在受到刺激后  $\theta$  波呈下降趋势。在当归注射实验组中,  $\theta$  波下降趋势更为明显, 在阶段 I  $\theta$  波出现一定程度的, 到阶段 II 后,  $\theta$  波下降最多, 在阶段 III 呈恢复趋势, 接近安静状态。而在注射等渗生理盐水实验组中, 在阶段 I、阶段 II  $\theta$  波均有一定程度下降, 但幅度不大, 到达阶段 III 基本恢复到安静状态水平。进一步比较两组实验阶段 II 的  $\theta$  波, 并进行单因子方差分析, 结果发现在 F3、C3、F7、T3、T5、O2 处具有显著性差异( $P < 0.05$ ), 这些区域在头皮电极分布如图 7 所示。

注射当归后 Delta 变化图

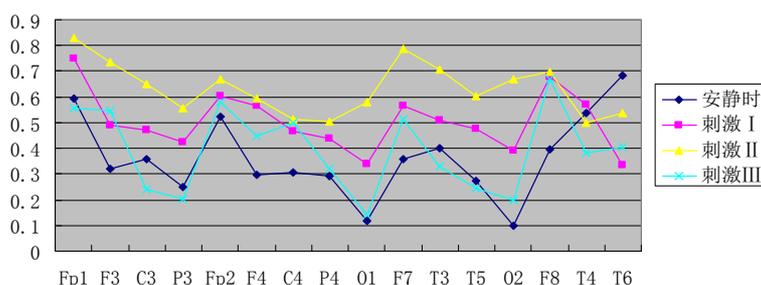


Figure 2.  $\delta$  wave changes after injecting angelica  
图 2. 注射当归后  $\delta$  波变化图

注射等渗生理盐水后 Delta 变化图

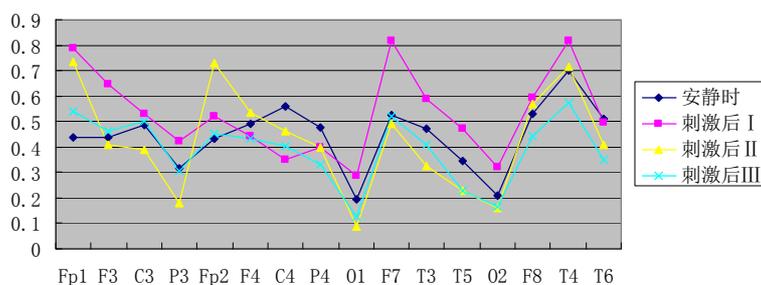


Figure 3.  $\delta$  wave changes after injecting saline  
图 3. 注射等渗生理盐水后  $\delta$  波变化图

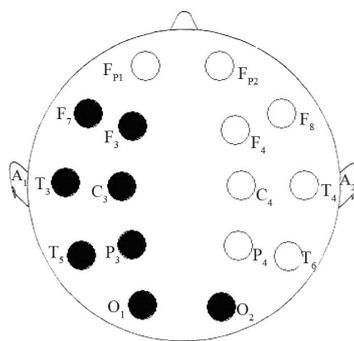


Figure 4. “●” indicates the region modulated by  $\delta$  wave

图 4. 痛觉信息  $\delta$  波主要调制区域, 以 “●” 表示

注射当归后 Theta 变化图

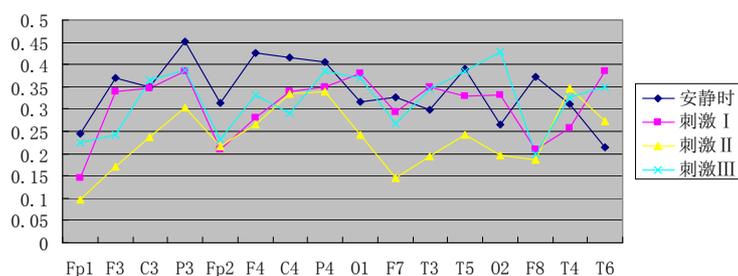


Figure 5.  $\theta$  wave changes after injecting angelica

图 5. 注射当归后  $\theta$  波变化图

注射等渗生理盐水后 Theta 变化图

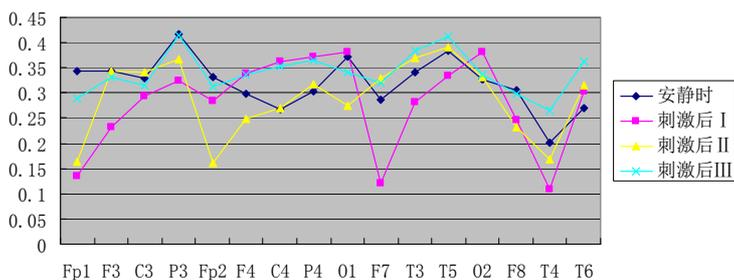


Figure 6.  $\theta$  wave changes after injecting saline

图 6. 注射等渗生理盐水后  $\theta$  波变化图

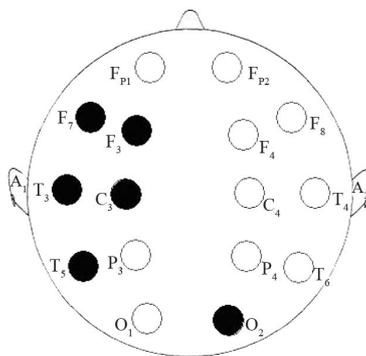


Figure 7. “●” indicates the region modulated by  $\theta$  wave

图 7. 痛觉信息  $\theta$  波主要调制区域, 以 “●” 表示

### 3.2.3. $\alpha$ 波变化分析

图 8、9 是各个通道在注射当归注射液后和注射生理盐水后  $\alpha$  波变化图。

分析  $\alpha$  波在两组实验中的变化趋势，我们可以注意到在受到刺激后  $\alpha$  波呈下降趋势。在当归注射实验组中， $\alpha$  波下降趋势非常明显，在阶段 I、阶段 II， $\alpha$  波不断下降，在阶段 III 呈恢复趋势，接近安静状态。而在注射等渗生理盐水实验组中，在阶段 I  $\alpha$  波在局部有一定程度下降，但幅度不大，而在阶段 II，阶段 III  $\alpha$  波没有下降，接近安静状态水平，局部甚至更高。

从  $\alpha$  波的响应区域来看， $\alpha$  波受调制的脑区范围较广，进一步比较两组实验阶段 II 的  $\alpha$  波，并进行单因子方差分析，结果发现在 F3、C3、P3、O1、T3、T5、O2 处具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )，这些区域在头皮电极分布如图 10 所示。

### 3.2.4. $\beta$ 波变化分析

图 11、12 是各个通道在注射当归注射液后和注射生理盐水后  $\beta$  波变化图。

分析  $\beta$  波在两组实验中的变化趋势，我们可以注

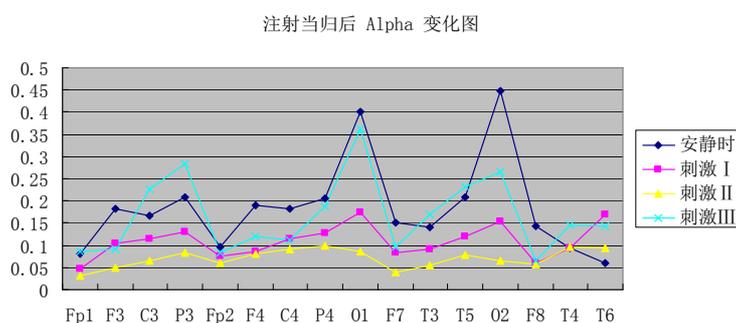


Figure 8.  $\alpha$  wave changes after injecting angelica  
图 8. 注射当归后  $\alpha$  波变化图

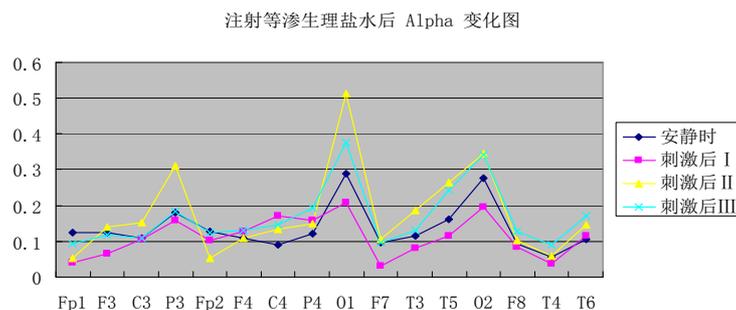


Figure 9.  $\alpha$  wave changes after injecting saline  
图 9. 注射等渗生理盐水后  $\alpha$  波变化图

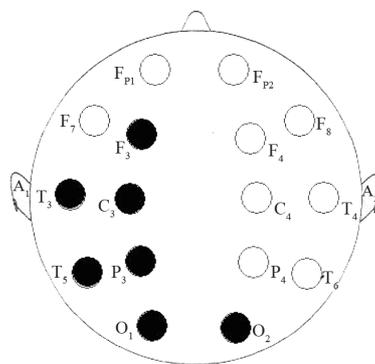


Figure 10. "●" indicates the region modulated by  $\alpha$  wave  
图 10. 痛觉信息  $\alpha$  波主要调制区域，以 "●" 表示

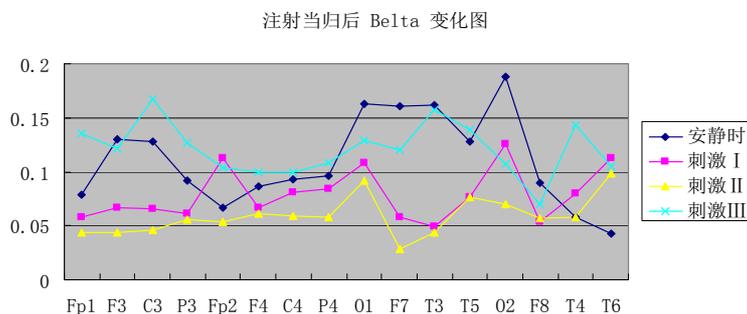


Figure 11.  $\beta$  wave changes after injecting angelica  
图 11. 注射当归后  $\beta$  波变化图

注射等渗生理盐水后  $\beta$  波变化图

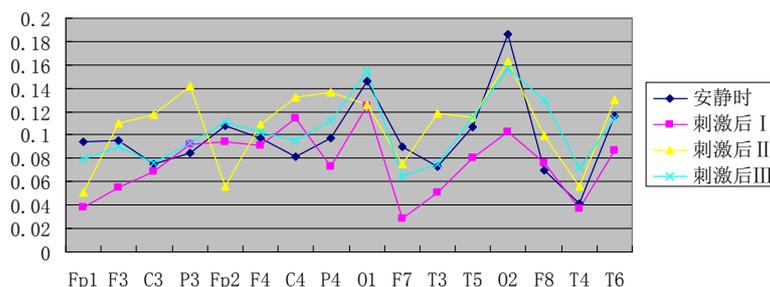


Figure 12.  $\beta$  wave changes after injecting saline  
图 12. 注射等渗生理盐水后  $\beta$  波变化图

意到在当归注射实验组中， $\beta$  波下降趋势非常明显，在阶段 I、阶段 II， $\beta$  波呈加速下降趋势，在阶段 III 逐渐恢复到安静状态。而在注射等渗生理盐水实验组中，在阶段  $\beta$  波有一定程度下降，但幅度不大，在阶段 II、阶段 III 基本恢复到安静状态水平。

进一步比较两组实验阶段 II 的  $\beta$  波，并进行单因子方差分析，结果发现在 F3, C3, P3, C4, P4, T3, O2 处具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )，这些区域在头皮电极分布如图 13 所示。

#### 4. 讨论与结论

VAS 评分结果表明，在注射结束后 3 分钟，注射大剂量的当归引起的疼痛还非常剧烈，而注射等渗生理盐水所引起的疼痛已经比较轻微。并且从表中可以看出当归注射组在评分点 b 和 c 处仍然比较高，说明当归注射引起疼痛持续时间比较长。

因此从注射结束 3 分钟后开始，由于注射当归引起的疼痛仍然存在，而注射等渗生理盐水的疼痛已经比较轻微，本实验设计符合疼痛刺激与非疼痛刺激进行对照的要求。

在疼痛刺激研究过程种，疼痛持续时间较长，脑

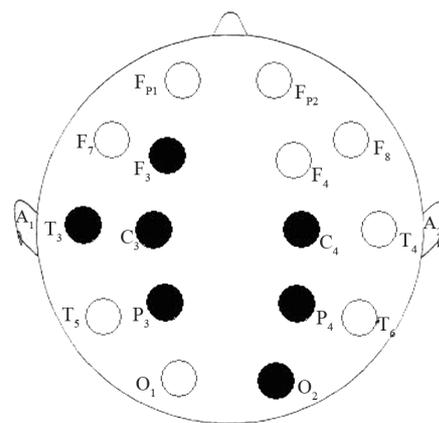


Figure 13. “●” indicates the region modulated by  $\beta$  wave  
图 13. 痛觉信息  $\beta$  波主要调制区域，以 “●” 表示

电信号会随着疼痛信息而产生一定的波动和变化，因此脑电特征分析与提取过程中，脑电信号的分段与采样就显非常重要。本实验中选取脑电信号的长度为 2 s，共 1024 个采样点，基本满足脑电平稳分段的要求，也满足 Burg 算法短时间序列的要求，选取的时间点靠近实验各个分段点，使选取的脑电信号具有较好的代表性。

对疼痛刺激的预期会极大的影响实验的可靠性，一些脑区如前额皮层，前岛，小脑后部不仅能够被疼

痛刺激激活,也能被对疼痛的这种预期激活,因此设计对照实验,消除这种预期就非常必要。

本文提取了脑电信号各个频段( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ )能量所占比例在两组实验中的变化情况,通过对各个实验组的四个频段能量的分析,我们可以得出结论, $\delta$ 在受到疼痛刺激时升高,而 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 波则下降,并且四个频段的变化受到疼痛强度的影响。由于当归注射引起剧烈的疼痛,并且疼痛的持续时间更久,反应在脑电四个频段上的变化就是阶段I,阶段II $\delta$ 波的升高以及 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 的下降而在阶段III出现恢复状态。而在阶段II出现极值,可能是由于持续疼痛所引发的焦虑、不适而引起的,这也反应了人脑对痛觉信息处理的复杂性。

$\alpha$ 波的下降一般认为是由于丘脑皮层的兴奋引起的,这在其它的研究中也得到了同样的结果<sup>[17]</sup>。而对于 $\beta$ 波变化,目前还存在争论,一种认为是疼痛刺激直接对大脑皮层的调制作用,另外一种认为是受脑电记录点相应肌肉活动的影响。但是我们注意如果是脑电记录点肌肉收缩而导致对脑电信号的影响, $\beta$ 波应该是增加的。而本实验中 $\beta$ 波出现下降,我们认为应该是由于疼痛刺激对大脑皮层调制的结果。因此痛觉信息对脑电信号的频率调制作用非常明显,疼痛强度对频率调制幅度有很大的影响。另外痛觉对脑电的调制作用具有明显的区域分布特性,也就是说疼痛有一定的脑部反射区域,这些区域对应的16通道的脑部电极位置为F3、C3、P3、O1、F7、C4、P4、T3、T5、O2,并且对不同频段的脑电所受调制的区域不尽相同,这既说明痛觉具有一定的响应区域,也反应了痛觉信息调制的复杂性。

## 参考文献 (References)

[1] A. C. N. Chen. New perspectives in EEG-MEG brain mapping and PET-fMRI neuroimaging of human pain. *International Jour-*

*nal of Psychophysiology*, 2001, 42(2): 147-159.

[2] A. C. N. Chen. Human brain measures of clinical pain: A review I. Topographic mappings. *Pain*, 1993, 54(2): 115-132.

[3] A. C. N. Chen. EEG/MEG brain mapping of human pain: Recent advances. *International Congress Series*, 2002, 1232: 5-16.

[4] S. D. Mayhew, H. W. Nicholas, C. Porcaro, et al. Intrinsic variability in the human response to pain is assembled from multiple dynamic brain processes. *Neuroimage*, 2013, 75: 68-78.

[5] U. Pomper, M. Hofle, M. Hauck, et al. Crossmodal bias of visual input on pain perception and pain-induced beta activity. *Neuroimage*, 2013, 66: 469-478.

[6] M. Hofle, M. Hauck, A. K. Engel, et al. Viewing a needle pricking a hand that you perceive as yours enhances unpleasantness of pain. *Pain*, 2012, 153(5): 1074-1081.

[7] M. Hauck, J. Lorenz and A. K. Engel. Role of synchronized oscillatory brain activity for human pain perception. *Reviews in the Neurosciences*, 2008, 19(6): 441-450.

[8] I. Tracey. Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion Neurobiology*, 2005, 15(4): 478-87.

[9] J. Brooks, I. Tracey. From nociception to pain perception: Imaging the spinal and supraspinal pathways. *Journal of Anatomy*, 2005, 207(1): 19-33.

[10] J. Mo, M. Maizels, M. Z. Ding, et al. Does throbbing pain have a brain signature. *Pain*, 2013, 154(7): 1150-1155.

[11] S. Y. Shao, K. Q. Shen, K. Yu, et al. Frequency-domain EEG source analysis for acute tonic cold pain perception. *Clinical Neurophysiology*, 2012, 123(10): 2042-2049.

[12] R. R. Nir, A. Sinai, R. Moont, et al. Tonic pain and continuous EEG: Prediction of subjective pain perception by alpha-1 power during stimulation and at rest. *Clinical Neurophysiology*, 2012, 123(3): 605-612.

[13] S. Sauer, R. Schellenberg, H. C. Hofmann and W. Dimpfel. Functional imaging of headache-first steps in an objective quantitative classification of migraine. *European Journal of Medical Research*, 1997, 2(9):367-376.

[14] W. Lutzenberger, H. Flor and N. Birbaumer. Enhanced dimensional complexity of the EEG during memory for personal pain in chronic pain patients. *Neuroscience Letters*, 1997, 226(3): 167-170.

[15] M. J. Russ, S. S. Campbell, T. Kakuma, et al. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Research*, 1999, 89(3): 201-214.

[16] P.-F. Chang, L. Arendt-Nielsen. Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: Pain intensity encodes EEG activity. *Brain Research Bulletin*, 2003, 59(6): 533-543.

[17] B. Bromm, J. Lorenz. Neurophysiological evaluation of pain, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998, 107(4): 227-253.

[18] E. Freye, J. V. Levy. The effects of tramadol on pain relief, fast EEG-power spectrum and cognitive function in elderly patients with chronic osteoarthritis (OA). *Acute Pain*, 2006, 8(2): 55-61.

[19] P.-F. Chang, L. Arendt-Nielsen and A. C. N. Chen. Differential cerebral responses to aversive auditory arousal versus muscle pain: Specific EEG patterns are associated with human pain processing. *Experimental Brain Research*, 2002, 147(3): 387-393.